

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 0,25 mg harde capsules
Talzenna 1 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Talzenna 0,25 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 1 mg talazoparib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Talzenna 0,25 mg harde capsules

Ondoorzichtige harde capsule van ongeveer 14,30 mm x 5,32 mm met een ivoorkleurige dop (bedrukt met 'Pfizer' in het zwart) en een witte romp (bedrukt met 'TLZ 0.25' in het zwart).

Talzenna 1 mg harde capsules

Ondoorzichtige harde capsule van ongeveer 14,30 mm x 5,32 mm met een lichtrode dop (bedrukt met 'Pfizer' in het zwart) en een witte romp (bedrukt met 'TLZ 1' in het zwart).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Talzenna is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met BRCA1/2-kiembaanmutaties die HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker hebben. Patiënten dienen eerder te zijn behandeld met een antracycline en/of een taxaan in de (neo)adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting, tenzij patiënten niet geschikt werden bevonden voor deze behandelingen (zie rubriek 5.1). Patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve borstkanker dienen te zijn behandeld met een eerdere hormoontherapie of dienen ongeschikt te zijn bevonden voor hormoontherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Talzenna dient te worden opgestart en begeleid door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Patiënten dienen te worden geselecteerd voor de behandeling van borstkanker met Talzenna op basis van de aanwezigheid van schadelijke of vermoedelijk schadelijke kiembaan-BRCA-mutaties die door een ervaren laboratorium met behulp van een gevalideerde testmethode zijn vastgesteld.

Indien van toepassing dienen patiënten met BRCA-mutaties genetisch advies te krijgen conform de lokale regelgeving.

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 1 mg talazoparib. Patiënten dienen te worden behandeld totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gemiste dosis

Als de patiënt heeft gebraakt of een dosis heeft overgeslagen, dient geen extra dosis te worden ingenomen. De volgende voorgeschreven dosis dient op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Dosisaanpassingen

Om bijwerkingen onder controle te houden, dient onderbreking van de behandeling of dosisverlaging te worden overwogen op basis van de ernst en de klinische presentatie (zie tabel 2). Aanbevolen dosisverlagingen worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Dosisaanpassingen vanwege toxiciteiten

	Dosisniveau
Aanbevolen startdosering	Eenmaal daags 1 mg (één capsule van 1 mg)
Eerste dosisverlaging	Eenmaal daags 0,75 mg (drie capsules van 0,25 mg)
Tweede dosisverlaging	Eenmaal daags 0,5 mg (twee capsules van 0,25 mg)
Derde dosisverlaging	Eenmaal daags 0,25 mg (één capsule van 0,25 mg)

Er dient vóór de start van de behandeling met Talzenna een volledig bloedbeeld te worden verkregen, waarna het bloed maandelijks en op klinische indicatie dient te worden gecontroleerd (zie tabel 2 en rubriek 4.4).

Tabel 2. Dosisaanpassing en -aanpak

	Geen Talzenna geven tot de niveaus zich hebben hersteld tot	Talzenna hervatten
Hemoglobine <8 g/dl	≥9 g/dl	Hervat Talzenna met de volgende, lagere dosis
Bloedplaatjestelling <50.000/μl	≥75.000/μl	
Neutrofielentelling <1.000/μl	≥1.500/μl	
Niet-hematologische bijwerking van graad 3 of graad 4	≤ graad 1	Overweeg Talzenna met de volgende, lagere dosis te hervatten of staak de behandeling

Gelijktijdige behandeling met remmers van P-glycoproteïne (P-gp)

Sterke remmers van P-gp kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan talazoparib. Gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-remmers tijdens de behandeling met talazoparib dient vermeden te worden. Gelijktijdige toediening dient alleen na zorgvuldige evaluatie van de potentiële baten en risico's te worden overwogen. Als gelijktijdige toediening met een sterke P-gp-remmer onvermijdelijk is, dient de dosis Talzenna te worden verlaagd tot de volgende, lagere dosis. Wanneer de toediening van de sterke P-gp-remmer wordt gestaakt, dient de dosis Talzenna te worden verhoogd (na 3-5 halfwaardetijden van de P-gp-remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke P-gp-remmer werd gebruikt (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $\leq 1 \times \text{ULN}$ [*upper limit of normal*, bovengrens van normaal] en ASAT [aspartaataminotransaminase] $> \text{ULN}$, of totaal bilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ en elke ASAT-waarde), een matig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> 1,5$ tot $3,0 \times \text{ULN}$ en elke ASAT-waarde) of ernstig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> 3,0 \times \text{ULN}$ en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($60 \text{ ml/min} \leq \text{creatinineklaring [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$). Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) is de aanbevolen startdosering Talzena eenmaal daags 0,75 mg. Voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) is de aanbevolen startdosering Talzena eenmaal daags 0,5 mg. Talzena is niet onderzocht bij patiënten met een $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ of bij hemodialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (in de leeftijd van ≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Talzena bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Talzena is voor oraal gebruik. Om contact met de inhoud van de capsule te voorkomen, dienen de capsules in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen ze niet worden geopend of opgelost. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Myelosuppressie, bestaande uit anemie, leukopenie/neutropenie en/of trombocytopenie, is gemeld bij met talazoparib behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). Talazoparib dient niet te worden gestart tot patiënten zijn hersteld van door een eerdere behandeling veroorzaakte hematologische toxiciteiten (\leq graad 1).

Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen voor de routinematige controle van hematologische parameters en de stelselmatige controle op verschijnselen en symptomen van anemie, leukopenie/neutropenie en/of trombocytopenie bij patiënten die talazoparib krijgen. Als dergelijke voorvallen optreden, worden dosisaanpassingen (een dosisverlaging of -onderbreking) aanbevolen (zie rubriek 4.2). Indien passend kan ondersteunende zorg met of zonder transfusies van bloed en/of bloedplaatjes en/of toediening van koloniestimulerende factoren worden gebruikt.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML) is gemeld bij patiënten die poly-(adenosinedifosfaat-ribose-) polymeraseremmers (PARP-remmers) kregen, waaronder talazoparib. In totaal is MDS/AML gemeld bij $<1\%$ van de patiënten met solide tumoren die in klinische onderzoeken

worden behandeld met talazoparib. Mogelijke factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van MDS/AML zijn onder andere eerdere platinumbevattende chemotherapie, andere DNA-aantastende stoffen of radiotherapie. Er dient een volledig bloedbeeld te worden verkregen bij baseline en daarna dient maandelijks gecontroleerd te worden op verschijnselen van hematologische toxiciteit tijdens de behandeling. Als wordt bevestigd dat er sprake is van MDS/AML dient de behandeling met talazoparib te worden gestaakt.

Anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Talazoparib was clastogeen in een *in-vitro*-test op chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten in perifeer bloed en in een *in-vivo*-micronucleustest op beenmerg bij ratten, maar was niet mutageen op de Ames-test (zie rubriek 5.3); het kan derhalve schade aan de foetus veroorzaken als het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Zwangere vrouwen dienen te worden voorgelicht over de mogelijke risico's voor de foetus (zie rubriek 4.6). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen tijdens de behandeling met Talzenna niet zwanger te worden en dienen bij aanvang van de behandeling niet zwanger te zijn. Er dient voorafgaand aan de behandeling een zwangerschapstest te worden gedaan bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden.

Vrouwelijke patiënten dienen tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 7 maanden na afronding van de behandeling een uiterst effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Omdat hormonale anticonceptie niet wordt aanbevolen bij patiënten met borstkanker dienen twee niet-hormonale en aanvullende anticonceptiemethoden te worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden of zwanger zijn, dient geadviseerd te worden om (zelfs na een vasectomie) effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Talazoparib is een substraat voor geneesmiddeltransporteiwitten P-gp en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) en wordt hoofdzakelijk in ongewijzigde vorm via renale klaring uitgescheiden.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van talazoparib kunnen beïnvloeden

P-gp-remmers

Gegevens uit een geneesmiddeleninteractieonderzoek bij patiënten met gevorderde solide tumoren wezen uit dat gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van een P-gp-remmer, tweemaal daags itraconazol 100 mg, en een enkelvoudige dosis van 0,5 mg talazoparib ertoe leidde dat de totale blootstelling aan talazoparib (AUC_{inf}) en de piekconcentratie van talazoparib (C_{max}) met respectievelijk ongeveer 56% en 40% toenamen in vergelijking met wanneer alleen een enkelvoudige dosis van 0,5 mg talazoparib werd toegediend. Uit de farmacokinetische (PK) populatieanalyse bleek ook dat gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-remmers de blootstelling aan talazoparib met 45% deed toenemen in vergelijking met de toediening van alleen talazoparib.

Gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-remmers (met inbegrip van, maar niet beperkt tot amiodaron, carvedilol, claritromycine, cobicistat, darunavir, dronedaron, erytromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir en verapamil) dient te worden vermeden. Als gelijktijdige toediening met een sterke P-gp-remmer onvermijdelijk is, dient de Talzenna-dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

P-gp-inductoren

Gegevens uit een geneesmiddeleninteractieonderzoek bij patiënten met gevorderde solide tumoren wezen uit dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1 mg talazoparib en meerdere dagelijkse doses van een P-gp-inductor, rifampicine 600 mg, waarbij de rifampicine 30 minuten vóór talazoparib werd toegediend op de dag van de talazoparib-toediening, ertoe leidde dat de C_{max} van talazoparib met ongeveer 37% toenam, terwijl de AUC_{inf} niet veranderde in vergelijking met wanneer

alleen een enkelvoudige dosis van 1 mg talazoparib werd toegediend. Dit is waarschijnlijk het uiteindelijke effect van zowel P-gp-inductie als remming door rifampine onder de geteste condities in het geneesmiddeleninteractieonderzoek. Wanneer talazoparib gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine zijn er geen dosisaanpassingen nodig. Het effect van andere P-gp-inductoren op talazoparib is echter niet onderzocht. Andere P-gp-inductoren (met inbegrip van, maar niet beperkt tot carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan talazoparib verlagen.

BCRP-remmers

Het effect van BCRP-remmers op de farmacokinetiek van talazoparib is niet *in vivo* onderzocht. Gelijktijdige toediening van talazoparib en BCRP-remmers kan de blootstelling aan talazoparib verhogen. Gelijktijdig gebruik van sterke BCRP-remmers (met inbegrip van, maar niet beperkt tot curcumine en ciclosporine) dient te worden vermeden. Als gelijktijdige toediening van sterke BCRP-remmers onvermijdelijk is, dienen patiënten gecontroleerd te worden op mogelijk toegenomen bijwerkingen.

Effect van zuurremmende middelen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat gelijktijdige toediening van zuurremmende middelen, waaronder protonpompremmers en histamine 2-receptorantagonisten (H₂RA) of andere zuurremmende middelen, geen significante invloed had op de absorptie van talazoparib.

Systemische hormonale anticonceptie

Geneesmiddeleninteractieonderzoek tussen talazoparib en orale anticonceptiva is niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen tijdens de behandeling met Talzenna niet zwanger te worden en dienen bij aanvang van de behandeling niet zwanger te zijn. Er dient voorafgaand aan de behandeling een zwangerschapstest te worden gedaan bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.4).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling met talazoparib, tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na afronding van de behandeling met talazoparib uiterst effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (zie rubriek 4.4). Omdat hormonale anticonceptie niet wordt aanbevolen bij patiënten met borstkanker dienen twee niet-hormonale en aanvullende anticonceptiemethoden te worden gebruikt. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden of zwanger zijn, dient geadviseerd te worden om (zelfs na een vasectomie) effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Talzenna bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofoetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Talzenna kan schadelijk zijn voor de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Talzenna wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of talazoparib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten en daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de vruchtbaarheid bij patiënten. Niet-klinische bevindingen in de testes (deels reversibel) en de eierstokken (reversibel) duiden erop dat Talzenna de vruchtbaarheid van mannen met reproductiepotentieel kan aantasten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Talzenna kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid/asthenie en duizeligheid kunnen optreden na toediening van talazoparib.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van Talzenna is gebaseerd op gepoolde gegevens van 494 patiënten die in klinische onderzoeken dagelijks 1 mg talazoparib kregen vanwege solide tumoren, waaronder 286 patiënten uit een gerandomiseerd fase 3-onderzoek met in de kiembaan BRCA-gemuteerde (gBRCAm), HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker en 83 patiënten uit een niet-gerandomiseerd fase 2-onderzoek bij patiënten met in de kiembaan BRCA-gemuteerde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De meest voorkomende ($\geq 25\%$) bijwerkingen bij patiënten die in deze klinische onderzoeken talazoparib kregen, waren vermoeidheid (57,1%), anemie (49,6%), misselijkheid (44,3%), neutropenie (30,2%), trombocytopenie (29,6%) en hoofdpijn (26,5%). De meest voorkomende ($\geq 10\%$) bijwerkingen van talazoparib van graad ≥ 3 waren anemie (35,2%), neutropenie (17,4%) en trombocytopenie (16,8%).

Bij 62,3% van de patiënten die Talzenna kregen, werd de dosis vanwege bijwerkingen aangepast (dosisverlaging of dosisonderbreking). De meest voorkomende bijwerkingen die tot dosisaanpassingen leidden, waren anemie (33,0%), neutropenie (15,8%) en trombocytopenie (13,4%).

Bij 3,6% van de patiënten die Talzenna kregen, werd de behandeling definitief gestaakt vanwege een bijwerking. De mediane duur van de blootstelling was 5,4 maanden (bereik 0,03-61,1).

Tabel met bijwerkingen

In tabel 3 staan de bijwerkingen gebaseerd op de gepoolde gegevensset per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie samengevat. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen gebaseerd op gepoolde gegevensset van 5 onderzoeken (N = 494)

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm	Alle graden* n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Trombocytopenie ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemie ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenie ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenie ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Vaak</i>			
Lymfopenie ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
<i>Zeer vaak</i>			
Verminderde eetlust	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Zenuwstelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Duizeligheid	69 (14,0)	1 (0,2)	n.v.t.
Hoofdpijn	131 (26,5)	5 (1,0)	n.v.t.
<i>Vaak</i>			
Dysgeusie	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maag-darmstelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Braken	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarree	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Misselijkheid	219 (44,3)	4 (0,8)	n.v.t.
Abdominale pijn ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	n.v.t.
<i>Vaak</i>			
Stomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	41 (8,3)	0 (0,0)	n.v.t.
Huid- en onderhuidaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Alopecia ^g	110 (22,3)	n.v.t.	n.v.t.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
<i>Zeer vaak</i>			
Vermoeidheid ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Afkortingen: n = aantal patiënten; n.v.t. = niet van toepassing.

* Er waren geen bijwerkingen van graad 5.

a. Met inbegrip van de voorkeurstermen trombocytopenie en bloedplaatjestelling verlaagd.

b. Met inbegrip van de voorkeurstermen anemie, hematocriet verlaagd en hemoglobine verlaagd.

c. Met inbegrip van de voorkeurstermen neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.

d. Met inbegrip van de voorkeurstermen leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd.

e. Met inbegrip van de voorkeurstermen lymfocytentelling verlaagd en lymfopenie.

f. Met inbegrip van de voorkeurstermen abdominale pijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak en pijn laag in de onderbuik.

g. Voor talazoparib was sprake van graad 1 bij 21% en van graad 2 bij 2%.

h. Met inbegrip van de voorkeurstermen vermoeidheid en asthenie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

De myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen anemie, neutropenie en trombocytopenie werden zeer vaak gemeld bij patiënten die werden behandeld met talazoparib 1 mg/dag. De volgende myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen van graad 3 en graad 4 werden gemeld: anemie bij 34,8% en 0,4%, neutropenie bij 15,6% en 1,8% en trombocytopenie bij 12,8% en 4,0%. Er werden geen sterfgevallen gemeld als gevolg van myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen.

Myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen die gepaard gingen met dosisaanpassingen werden gemeld bij tot ongeveer 30% van de patiënten in de populatie die talazoparib 1 mg/dag kreeg en myelosuppressieve bijwerkingen die gepaard gingen met het definitief staken van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met talazoparib. Er werden geen bijwerkingen gemeld bij één patiënt die zelf op dag 1 per ongeluk dertig capsules talazoparib van 1 mg innam en onmiddellijk werd behandeld met maagspoeling. Symptomen van overdosering zijn niet vastgesteld. Wanneer er sprake is van een overdosis dient de behandeling met talazoparib te worden gestaakt en dienen artsen maagspoeling te overwegen, algemene ondersteunende maatregelen te nemen en symptomatisch te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XK04

Werkingsmechanisme

Talazoparib is een remmer van de PARP-enzymen PARP1 en PARP2. PARP-enzymen zijn betrokken bij de signaleringsroutes van de DNA-schaderespons in cellen, zoals DNA-reparatie, gentranscriptie en celdood. PARP-remmers (PARPi) oefenen cytotoxische effecten uit op kankercellen door middel van 2 mechanismen: remming van de katalytische activiteit van PARP en vangen van PARP, waarbij het PARP-eiwit dat is gebonden aan een PARPi zich niet gemakkelijk kan dissociëren van een DNA-laesie, waardoor DNA-reparatie, -replicatie en -transcriptie worden verhinderd, resulterend in apoptose en/of celdood. Behandeling van kankercellijnen die defecten in de DNA-reparatiegenen vertonen met alleen talazoparib leidt tot verhoogde niveaus van γ H2AX, een marker van dubbelstrengs DNA-breuken, en resulteert in verminderde celproliferatie en verhoogde apoptose. De anti-tumoractiviteit van talazoparib werd ook waargenomen in een van een patiënt afkomstig (PDX, *patient-derived xenograft*) BRCA-mutant borstkanker-xenograftmodel waarin de patiënt eerder was behandeld met een platinumbevattende therapie. In dit PDX-model nam de tumorgroei na behandeling met talazoparib af en namen het γ H2AX-niveau en de apoptose in de tumoren toe.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van talazoparib op repolarisatie van het hart werd geëvalueerd met op tijd gematchte electrocardiogrammen (ECG's) waarbij het verband werd beoordeeld tussen de verandering van het QT-interval, gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTc), ten opzichte van baseline en de corresponderende talazoparibconcentraties in plasma bij 37 patiënten met gevorderde solide tumoren. Talazoparib had bij de maximale klinisch aanbevolen dosering van eenmaal daags 1 mg geen klinisch relevant effect op de QTc-verlenging.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek EMBRACA

EMBRACA was een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek met 2 parallelle groepen waarin Talzenna werd vergeleken met chemotherapie (capecitabine, eribuline, gemcitabine,

vinorelbine) bij patiënten met in de kiembaan BRCA-gemuteerde, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die niet meer dan drie eerdere cytotoxische chemotherapiebehandelingen hadden gekregen voor hun gemetastaseerde of lokaal gevorderde ziekte. Patiënten moesten zijn behandeld met een antracycline en/of een taxaan (tenzij dit gecontra-indiceerd was) in de neoadjuvante, adjuvante en/of gemetastaseerde setting. Patiënten die eerder een platinumbevattende behandeling hadden gekregen voor gevorderde ziekte mochten geen bewijs van ziekteprogressie hebben tijdens de platinumbehandeling. Eerdere behandeling met een PARP-remmer was niet toegestaan.

Van de 431 patiënten die waren gerandomiseerd in het EMBRACA-onderzoek werd van 408 (95%) patiënten met behulp van een klinische-onderzoeksassay centraal bevestigd dat ze een schadelijke of vermoedelijk schadelijke gBRCAm hadden; van deze groep werd dit bij 354 (82%) patiënten bevestigd met behulp van BRCAAnalysis CDx[®]. De BRCA-mutatiestatus (borstkankergevoeligheidsgen 1- [BRCA1-] positief of borstkankergevoeligheidsgen 2- [BRCA2-] positief) was in beide behandelgroepen vergelijkbaar.

In totaal werden 431 patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met Talzenna 1 mg capsules eenmaal daags of chemotherapie met standaarddoses tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit. Van de 431 patiënten die in EMBRACA werden gerandomiseerd, werden er 287 naar de Talzenna-groep en 144 naar de chemotherapiegroep gerandomiseerd. De randomisatie was gestratificeerd op grond van eerder gebruik van chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte (0 versus 1, 2 of 3), triple-negatieve ziektestatus (triple-negatieve borstkanker [TNBC, *triple-negative breast cancer*] versus non-TNBC) en een voorgeschiedenis van metastasen in het centraal zenuwstelsel (ja versus nee).

De demografische, baseline- en ziektekenmerken van patiënten waren in de onderzoeksbehandelgroepen over het algemeen vergelijkbaar (zie tabel 4).

Tabel 4. Demografische, baseline- en ziektekenmerken - EMBRACA-onderzoek

	Talazoparib (N = 287)	Chemotherapie (N = 144)
Mediane leeftijd (j [bereik])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Leeftijdscategorie (j), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 tot < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Geslacht, n (%)		
Vrouw	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Man	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Etnische herkomst, n (%)		
Aziatisch	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Zwart of Afro-Amerikaans	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Kaukasisch	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Overige	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Niet vermeld	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%)
Ontbrekend	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormoonreceptorstatus, n (%)		
HER2-positief	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triple-negatief	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormoonreceptor-positief (ER-positief of PgR-positief)	157 (54,7%)	84 (58,3%)

Tabel 4. Demografische, baseline- en ziektekenmerken - EMBRACA-onderzoek

	Talazoparib (N = 287)	Chemotherapie (N = 144)
BRCA-status op grond van beoordeling van centraal of lokaal laboratorium, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1-mutatiepositief	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-mutatiepositief	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tijd van de eerste diagnose van borstkanker tot de diagnose van gevorderde borstkanker (jaar)		
n	286	144
Mediaan	1,9	2,7
Minimum, maximum	0, 22	0, 24
Categorieën voor tijd van de eerste diagnose van borstkanker tot de diagnose van gevorderde borstkanker		
< 12 maanden	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 maanden	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Aantal eerdere cytotoxische therapieën voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte		
Gemiddeld (st. afw.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediaan	1	1
Minimum, maximum	0, 4	0, 3
Aantal patiënten dat eerdere cytotoxische therapieën voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte had gekregen, 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%)
Aantal patiënten dat werd behandeld na eerdere behandelingen, n (%)		
Taxaan	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracycline	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platinum	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Afkortingen: BRCA = borstkankergevoeligheidsgeen (*breast cancer susceptibility gene*); ER = oestrogeenreceptor (*estrogen receptor*); HER2 = humane epidermale groeifactorreceptor 2; N = aantal patiënten; n=aantal patiënten in bepaalde categorie; PgR = progesteronreceptor.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR, *blinded independent central review*) gebruikmakend van RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versie 1.1. De secundaire doelstellingen waren objectief responspercentage (ORR, *objective response rate*), totale overleving (OS, *overall survival*), veiligheid en farmacokinetiek.

Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering van de PFS, het primaire werkzaamheidseindpunt, aan voor Talzenna in vergelijking met chemotherapie. Er was geen statistisch significant effect op de OS tijdens de eindanalyse van de OS. De werkzaamheidsgegevens voor EMBRACA staan samengevat in tabel 5. De Kaplan-Meier-curves voor PFS en OS staan weergegeven in respectievelijk afbeelding 1 en afbeelding 3.

Tabel 5. Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten – EMBRACA-onderzoek*

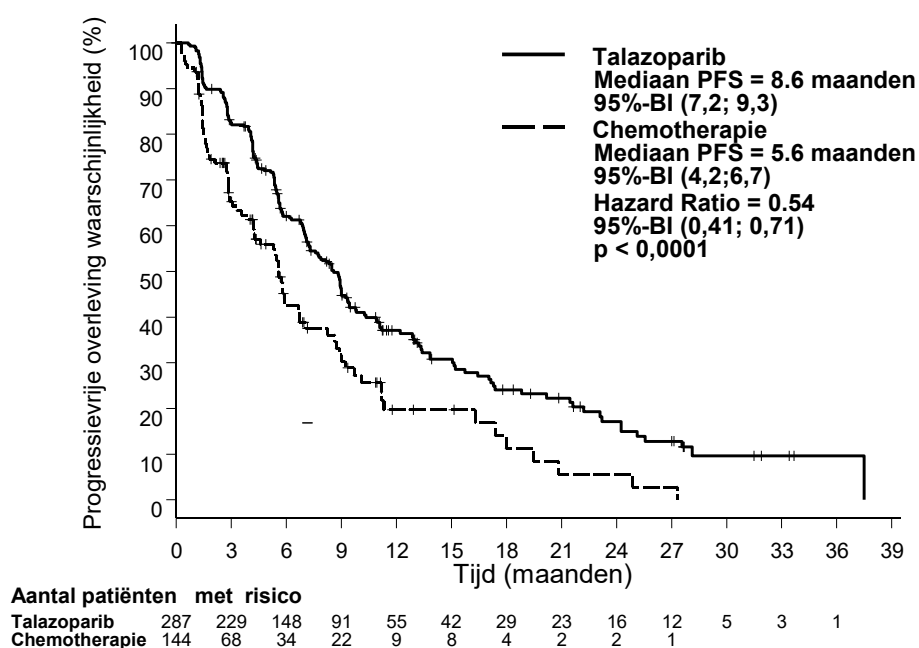
	Talazoparib	Chemotherapie
PFS volgens BICR	N = 287	N = 144
Voorvallen, aantal (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediaan (95%-BI), maanden	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard ratio ^a (95%-BI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-zijdige p-waarde ^b	p < 0,0001	
OS (eindanalyse) ^c	N = 287	N = 144
Voorvallen, aantal (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediaan (95%-BI), maanden	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard ratio ^a (95%-BI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-zijdige p-waarde ^b	p=0,1693	
Objectieve respons volgens onderzoeker ^{d,e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95%-BI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Oddsratio (95%-BI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-zijdige p-waarde ^f	p < 0,0001	
Duur van respons volgens onderzoeker ^d	N = 137	N = 31
Mediaan (IQR), maanden	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Afkortingen: BICR = geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test; CR = complete respons; IQR = interkwartielafstand (*interquartile range*); ITT = intent-to-treat; ORR = objectief responspercentage; OS = totale overleving; PARP = poly-(adenosinedifosfaat-ribose-) polymerase; PFS = progressievrije overleving (*progression-free survival*); PR = partiële respons; RECIST 1.1 = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* versie 1.1.

* PFS, ORR en duur van respons zijn gebaseerd op de data-cut-offdatum van 15 september 2017 en een mediane follow-up voor PFS van 13,0 maanden (95%-BI: 11,1; 18,4) in de talazoparib-groep en 7,2 maanden (95%-BI: 4,6; 11,1) in de chemotherapiegroep. OS is gebaseerd op de data-cut-offdatum van 30 september 2019 en een mediane follow-up van 44,9 maanden (95%-BI: 37,9; 47,0) in de talazoparib-groep en 36,8 maanden (95%-BI: 34,3; 43,0) in de chemotherapiegroep.

- a. De hazard ratio was gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel met behandeling als de enige covariaat (stratificatiefactoren: aantal eerdere cytotoxische chemotherapiebehandelingen, triple-negatieve status, voorgeschiedenis van metastasen in centraal zenuwstelsel) en viel in vergelijking met algehele chemotherapie met <1 gunstiger uit voor talazoparib.
- b. Gestratificeerde log-ranktoets.
- c. Tijdens de eindanalyse van de OS kreeg 46,3% versus 41,7% van de patiënten die gerandomiseerd werden naar respectievelijk de talazoparib- en chemotherapiegroep vervolgens een platinumbehandeling, en 4,5% versus 32,6% vervolgens een PARP-remmer.
- d. Uitgevoerd in ITT met meetbare ziektepopulatie met een objectieve respons. Het complete responspercentage was 5,5% voor talazoparib in vergelijking met 0% voor de chemotherapiegroep.
- e. Overeenkomstig RECIST 1.1 was bevestiging van CR/PR niet vereist.
- f. Gestratificeerde CMH-test.

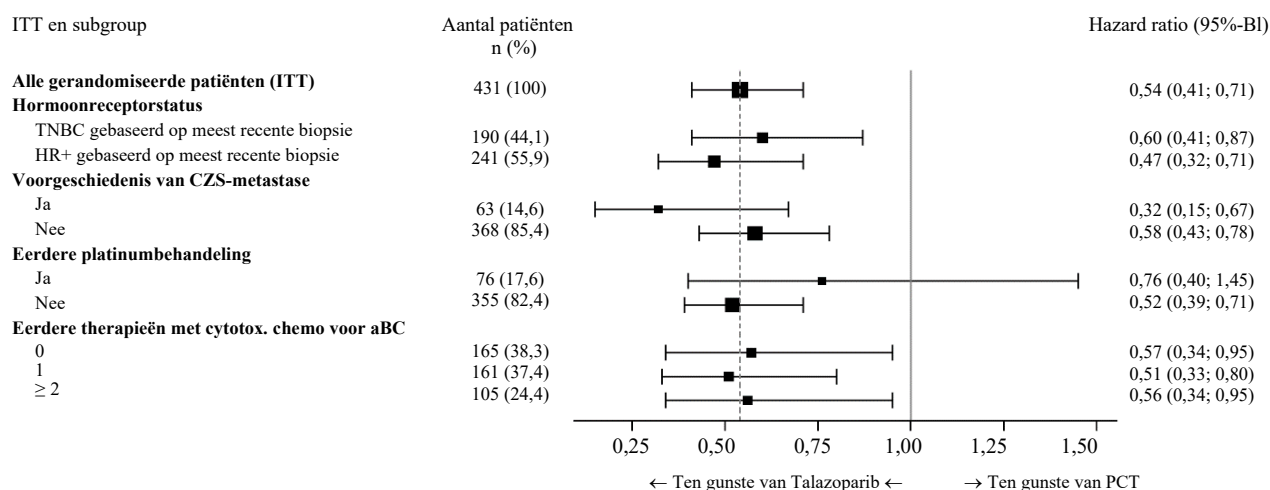
Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curves van PFS – EMBRACA-onderzoek



Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; PFS = progressievrije overleving.

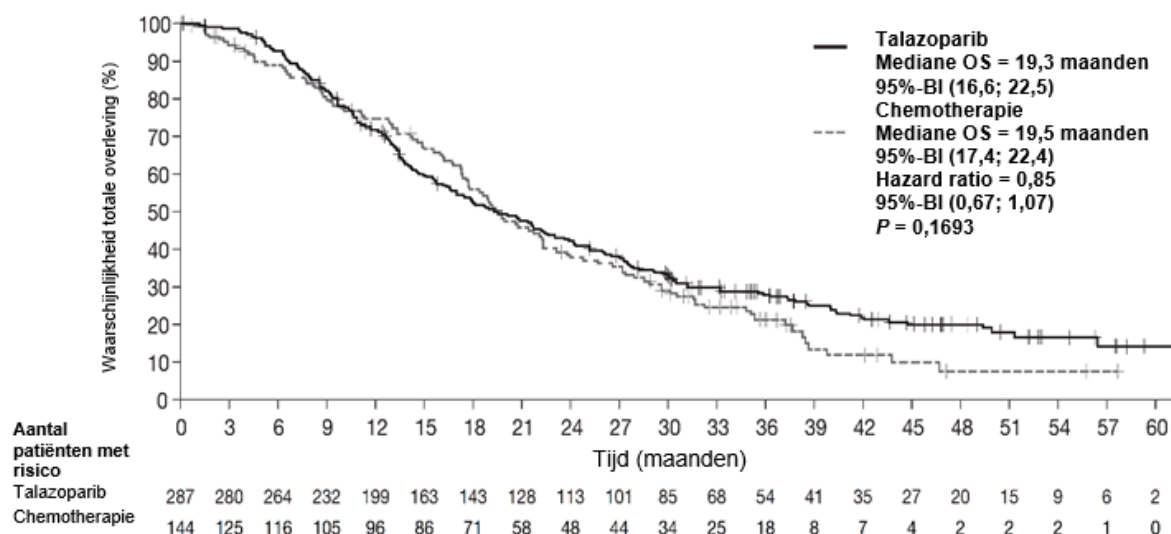
Er werd een serie PFS-analyses op vooraf gespecificeerde subgroepen uitgevoerd, gebaseerd op prognostische factoren en kenmerken bij baseline, om de interne consistentie van het behandel-effect te onderzoeken. In lijn met de algehele resultaten werd in alle afzonderlijke subgroepen van patiënten een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden ten gunste van de talazoparib-groep waargenomen (afbeelding 2).

Afbeelding 2. Forest-plot van PFS-analyses voor de belangrijkste subgroepen – EMBRACA-onderzoek



Afkortingen: aBC = gevorderde borstkanker (*advanced breast cancer*); BI = betrouwbaarheidsinterval; CZS = centraal zenuwstelsel; HR+ = hormoonreceptor-positief; ITT = intent-to-treat; PCT = behandelkeuze van de arts (*physician's choice treatment*) (chemotherapie); PFS = progressievrije overleving; TNBC = triple-negatieve borstkanker (*triple-negative breast cancer*)

Afbeelding 3. Kaplan-Meier-curves van totale overleving – EMBRACA-onderzoek



Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; OS = totale overleving.

De p-waarde van de primaire analyse was gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktoets.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met talazoparib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de indicatie borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De blootstelling aan talazoparib nam na dagelijkse toediening van meerdere doses in het algemeen proportioneel toe met de dosis binnen het bereik van 0,025 mg tot 2 mg. Na herhaalde dagelijkse dosering van 1 mg talazoparib aan patiënten lagen de geometrisch gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [VC%]) oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) en de maximaal waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) van talazoparib bij steady-state binnen het bereik van respectievelijk 126 (107) ng•u/ml tot 208 (37) ng•u/ml en 11 (90) ng/ml tot 19 (27) ng/ml. Na herhaalde dagelijkse dosering bereikten de plasmaconcentraties van talazoparib de steady-state binnen 2 tot 3 weken. De mediane accumulatieverhouding van talazoparib na herhaalde orale toediening van eenmaal daags 1 mg lag binnen het bereik van 2,3 tot 5,2. Talazoparib is een substraat van P-gp- en BCRP-transporteiwitten.

Absorptie

Na orale toediening van talazoparib was de mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) doorgaans 1 tot 2 uur na toediening. Er zijn geen onderzoeken naar de absolute biobeschikbaarheid uitgevoerd bij mensen. Op basis van gegevens inzake de uitscheiding via de urine bedraagt de absolute biobeschikbaarheid echter ten minste 41% met een geabsorbeerde fractie van ten minste 69% (zie Eliminatie). Er wordt niet verwacht dat zuurremmende middelen een significant effect hebben op de blootstelling aan talazoparib, aangezien de oplosbaarheid van talazoparib voldoende is bij alle pH's tussen 1 en 6,8. Achtentwintig procent (28%) van de patiënten in het hoofdonderzoek gebruikte zuurremmende middelen, hoofdzakelijk protonpompremmers.

Het effect van voedsel

De inname van voedsel verlaagde de snelheid, maar niet de mate van de absorptie van talazoparib. Na een enkelvoudige orale dosis talazoparib met vetrijk, calorierijk voedsel (ongeveer 827 calorieën, 57% vet) nam de gemiddelde C_{max} van talazoparib met ongeveer 46% af en werd de mediane T_{max} vertraagd van 1 naar 4 uur, terwijl de AUC_{inf} niet werd beïnvloed. Gebaseerd op deze resultaten kan Talzenna met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het populatiegemiddelde schijnbare distributievolume (V_{ss}/F) van talazoparib was 420 l. *In vitro* wordt talazoparib voor ongeveer 74% gebonden aan plasma-eiwitten zonder concentratieafhankelijkheid binnen het concentratiebereik van 0,01 $\mu\text{mol/l}$ tot 1 $\mu\text{mol/l}$. Een verminderde nier- of leverfunctie lijkt geen invloed te hebben op de eiwitbinding van talazoparib, aangezien er geen duidelijke trend was in de gemiddelde fractie talazoparib van ongebonden geneesmiddel (f_u) in menselijk plasma *in vivo* bij een verslechterende nierfunctie of leverfunctie.

Biotransformatie

Talazoparib wordt bij mensen in zeer geringe mate gemetaboliseerd in de lever. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 1 mg [^{14}C]-talazoparib aan mensen werden geen belangrijke circulerende metabolieten in het plasma teruggevonden en talazoparib was de enige circulerende, van het geneesmiddel afgeleide eenheid die werd teruggevonden. Er werden geen metabolieten die afzonderlijk meer dan 10% van de toegediende dosis vertegenwoordigden in de urine of feces aangetroffen.

In vitro was talazoparib in klinisch relevante concentraties geen remmer van cytochroom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5 of inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

In vitro remde talazoparib in klinisch relevante concentraties geen van de belangrijke membraantransporteiwitten in de darmen, lever of nieren (P-gp, BCRP, organische-anionentransporterend polypeptide [OATP]1B1, OATP1B3, organische-kationentransporteiwit [OCT]1, OCT2, organische-anionentransporteiwit [OAT]1, OAT3, galzoutuitscheidingspomp [BSEP, *bile salt export pump*]), multidrug- en toxine-extrusietransporteiwitten [MATE]1 en MATE2-K).

In vitro remde talazoparib in klinisch relevante concentraties geen van de belangrijke uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase- (UGT-) isovormen (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 en 2B15).

Eliminatie

Renale eliminatie van onveranderd geneesmiddel (passieve filtratie en actieve secretie) is de belangrijkste eliminatieroute van talazoparib. P-gp is waarschijnlijk betrokken bij de actieve renale secretie van talazoparib. De gemiddelde (\pm standaardafwijking) terminale plasmahalfwaardetijd van talazoparib was 90 (\pm 58) uur en de populatiegemiddelde (interpatiëntvariabiliteit) schijnbare orale klaring (Cl/F) was 6,5 (31%) l/u bij kankerpatiënten. Bij 6 vrouwelijke patiënten die een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-talazoparib kregen, werd respectievelijk een gemiddelde van 69% (\pm 8,6%) en 20% (\pm 5,5%) van de totale toegediende radioactieve dosis in de urine en de feces aangetroffen. De uitscheiding van onveranderd talazoparib in de urine was de belangrijkste eliminatieroute die 55% van de toegediende dosis vertegenwoordigde, terwijl het onveranderd talazoparib dat in de feces werd teruggevonden 14% vertegenwoordigde.

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd met gegevens van 490 patiënten met kanker ter beoordeling van het effect van leeftijd (variërend van 18 tot 88 jaar), geslacht (53 mannen en 437 vrouwen) en lichaamsgewicht (variërend van 35,7 kg tot 162 kg) op de farmacokinetiek van talazoparib. Uit de resultaten bleek dat leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht geen klinisch relevant effect hadden op de farmacokinetiek van talazoparib.

Etnische herkomst

Uit een farmacokinetische populatieanalyse waarin 490 patiënten waren opgenomen, van wie 41 Aziatische patiënten en 449 niet-Aziatische patiënten (361 Kaukasisch, 16 negroïde, 9 overig en 63

niet vermeld), bleek de Cl/F van talazoparib hoger bij Aziatische patiënten dan bij niet-Aziatische patiënten, leidend tot een 19% lagere blootstelling (AUC) bij Aziatische patiënten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van talazoparib is niet geëvalueerd bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Verminderde nierfunctie

Gegevens uit een PK-onderzoek bij patiënten met gevorderde kanker met verschillende mate van verminderde nierfunctie hebben aangegeven dat de totale blootstelling aan talazoparib (AUC_{0-24}), na meerdere doses talazoparib eenmaal daags, bij patiënten met een matig ($eGFR\ 30 - < 60\text{ ml/min}$) en ernstig ($eGFR < 30\text{ ml/min}$) verminderde nierfunctie met respectievelijk 92% en 169% toenam in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90\text{ ml/min}$). De C_{max} van talazoparib nam toe met respectievelijk 90% en 107% bij patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De blootstelling aan talazoparib was vergelijkbaar bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($eGFR\ 60 - < 90\text{ ml/min}$) en bij patiënten met een normale nierfunctie. Uit een farmacokinetische populatieanalyse waarin 490 patiënten waren opgenomen, van wie 132 patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($60\text{ ml/min} \leq CrCl < 90\text{ ml/min}$), 33 patiënten met een matig verminderde nierfunctie ($30\text{ ml/min} \leq CrCl < 60\text{ ml/min}$) en 1 patiënt met een ernstig verminderde nierfunctie ($CrCl < 30\text{ ml/min}$), bleek de Cl/F van talazoparib bovendien met respectievelijk 14% en 37% verlaagd bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie, overeenkomend met een toename van respectievelijk 17% en 59% in AUC in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie ($CrCl \geq 90\text{ ml/min}$). De farmacokinetiek van talazoparib is niet onderzocht bij hemodialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Uit een farmacokinetische populatieanalyse van 490 patiënten, van wie 118 patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $\leq 1,0 \times ULN$ en ASAT $> ULN$, of totaal bilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times ULN$ en elke ASAT-waarde), bleek dat een licht verminderde leverfunctie geen effect had op de farmacokinetiek van talazoparib. De farmacokinetiek van talazoparib bij patiënten met een normale leverfunctie, licht verminderde leverfunctie, matig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> 1,5$ tot $3,0 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) of ernstig verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> 3,0 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) werd onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek. Een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van dit farmacokinetisch onderzoek gaf aan dat een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie geen significant effect had op de farmacokinetiek van talazoparib (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd met talazoparib.

Genotoxiciteit

Talazoparib was niet mutageen in een bacteriële reverse mutatie- (Ames-) test. Talazoparib was clastogeen in een *in-vitro*-test op chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten in perifere bloed en in een *in-vivo*-micronucleustest op beenmerg bij ratten bij blootstellingen die gelijk waren aan de klinisch relevante doses. Deze clastogeniciteit komt overeen met de genominstabiliteit die voortvloeit uit de primaire farmacologie van talazoparib, wat duidt op mogelijke genotoxiciteit bij de mens.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden bestonden de

belangrijkste bevindingen bij subtherapeutische blootstellingen uit hypocellulair beenmerg met dosisafhankelijke afname van het aantal hematopoëtische cellen, depletie van lymfoïd weefsel in meerdere organen en atrofie en/of degeneratieve veranderingen in testes, epididymis en zaadbuisjes. Aanvullende bevindingen bij hogere blootstellingen omvatten een dosisafhankelijke toename van apoptose/necrose in het maag-darmkanaal, de lever en het ovarium. De meeste histopathologische bevindingen waren doorgaans reversibel van aard hoewel de bevindingen met betrekking tot de testes 4 weken na stopzetting van de toediening deels reversibel waren. Deze toxiciteitsbevindingen komen overeen met de farmacologie en het weefseldistributiepatroon van talazoparib.

Ontwikkelingstoxicologie

In een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek bij ratten leidde talazoparib tot embryofoetale dood, foetale misvorming (onderontwikkelde oogbol [microftalmie], kleine ogen, gespleten sternbrae, vergroeide cervicale wervelboog) en structurele variatie in botten bij een maternale systemische AUC₂₄-blootstelling van ongeveer het 0,09-voudige van de relevante humane blootstelling bij de aanbevolen dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Gesilicifitseerde microkristallijne cellulose (sMCC, *silicified microcrystalline cellulose*)
(microkristallijne cellulose en siliciumdioxide)

Omhulsel 0,25 mg capsule

Hypromellose (HPMC)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

Omhulsel 1 mg capsule

Hypromellose (HPMC)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxide (E527)
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Talzenna 0,25 mg harde capsules

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles en polypropyleen (PP) sluiting met warmte-inductieafdichting. Verpakkingsgrootte: dozen met 30 capsules in een HDPE fles.

Polyvinylchloride/polyvinylideenchloride (PVC/PVdC) geperforeerde eenheidsblisterverpakking met aftrekbaar aluminiumfolie. Verpakkingsgrootten: dozen met 30 x 1 capsules of 60 x 1 capsules of 90 x 1 capsules in eenheidsblisterverpakkingen.

Talzenna 1 mg harde capsules

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles en polypropyleen (PP) sluiting met warmte-inductieafdichting. Verpakkingsgrootte: dozen met 30 capsules in een HDPE fles.

Polyvinylchloride/polyvinylideenchloride (PVC/PVdC) geperforeerde eenheidsblisterverpakking met aftrekbaar aluminiumfolie. Verpakkingsgrootte: dozen met 30 x 1 capsules in eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Talzenna 0,25 mg harde capsules

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

Talzenna 1 mg harde capsules

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 0,25 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 0,25 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken. De capsules niet openen, fijnmaken of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/001 (30 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 0,25 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 0,25 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/001 (30 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 0,25 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 0,25 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 × 1 capsules
60 × 1 capsules
90 × 1 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken. De capsules niet openen, fijnmaken of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/002 (30 harde capsules)
EU/1/19/1377/003 (60 harde capsules)
EU/1/19/1377/004 (90 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 0,25 mg capsules
talazoparib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 1 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaat overeenkomend met 1 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken. De capsules niet openen, fijnmaken of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/005 (30 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 1 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaat overeenkomend met 1 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/005 (30 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 1 mg harde capsules
talazoparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat talazoparibtosylaate overeenkomend met 1 mg talazoparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
30 × 1 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken. De capsules niet openen, fijnmaken of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1377/006 (30 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talzenna 1 mg capsules
talazoparib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Talzenna 0,25 mg harde capsules

Talzenna 1 mg harde capsules

talazoparib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Talzenna en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Talzenna en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Talzenna en hoe werkt het?

Talzenna bevat de werkzame stof talazoparib. Het is een type geneesmiddel tegen kanker dat een 'PARP (poly-ADP-ribosepolymerase)-remmer' wordt genoemd.

Patiënten met veranderingen (mutaties) in bepaalde genen die BRCA worden genoemd, lopen het risico om bepaalde vormen van kanker te krijgen. Talzenna werkt door PARP te blokkeren; PARP is een enzym dat beschadigd DNA in bepaalde kankercellen herstelt. Door het blokkeren van PARP kunnen de kankercellen zich niet meer herstellen en gaan dood.

Waarvoor wordt Talzenna gebruikt?

Talzenna wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een vorm van borstkanker die HER2-negatieve borstkanker wordt genoemd en die een afwijkend overgeërfd BRCA-gen hebben.

Talzenna wordt gebruikt wanneer de kanker zich buiten de oorspronkelijke tumor of naar andere delen van het lichaam heeft verspreid.

Uw gezondheidszorgbeoefenaar zal een test uitvoeren om er zeker van te zijn dat Talzenna een geschikte behandeling voor u is.

Heeft u nog vragen over de werking van Talzenna of over de reden waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en tijdens uw behandeling als u last krijgt van verschijnselen of symptomen die in deze rubriek staan beschreven.

Een laag aantal bloedcellen

Talzenna verlaagt het aantal bloedcellen, zoals het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie), het aantal witte bloedcellen (neutropenie) of het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie). De verschijnselen en symptomen waar u op moet letten zijn:

- **Anemie:** kortademig zijn, zeer moe zijn, een bleke huid of een snelle hartslag – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u te weinig rode bloedcellen in uw bloed heeft.
- **Neutropenie:** infectie, koude rillingen hebben of beven of koorts – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u te weinig witte bloedcellen in uw bloed heeft.
- **Trombocytopenie:** blauwe plekken krijgen of langer bloeden dan gebruikelijk als u zichzelf verwondt – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u te weinig bloedplaatjes in uw bloed heeft.

Uw bloed wordt tijdens de behandeling met Talzenna regelmatig onderzocht om uw bloedcellen (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) te controleren.

Ernstige problemen met het beenmerg

In zeldzame gevallen kan een laag aantal bloedcellen een teken zijn van ernstiger problemen met het beenmerg zoals myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML). Uw arts wil mogelijk uw beenmerg testen om te kijken of er sprake is van deze problemen.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger zijn of zwanger kunnen worden moeten effectieve voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruiken. Zie hiervoor de rubriek 'Anticonceptie bij mannen en vrouwen' hieronder.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Talzenna mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Talzenna nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Talzenna invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen sommige geneesmiddelen invloed hebben op de manier waarop Talzenna werkt.

Met name de volgende middelen kunnen de kans op bijwerkingen van Talzenna vergroten:

- Amiodaron, carvedilol, dronedaron, propafenon, kinidine, ranolazine en verapamil – meestal gebruikt voor de behandeling van hartproblemen.
- De antibiotica claritromycine en erytromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.
- Itraconazol en ketoconazol – gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties.
- Cobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir en tipranavir – gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids.
- Ciclosporine – gebruikt na orgaantransplantaties om afstoting te voorkomen.
- Lapatinib – gebruikt voor de behandeling van patiënten met bepaalde vormen van borstkanker.

- Curcumine (bijvoorbeeld uit geelwortel) in bepaalde geneesmiddelen (zie ook de rubriek 'Waarop moet u letten met eten en drinken' hieronder).

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Talzenna verminderen:

- Carbamazepine en fenytoïne – anti-epileptica gebruikt voor de behandeling van insulpen of epileptische aanvallen.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel voor de behandeling van lichte depressie en angst.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Gebruik geen curcumine in voedingssupplementen zolang u Talzenna inneemt, omdat curcumine ervoor kan zorgen dat de bijwerkingen van Talzenna toenemen. Curcumine is aanwezig in geelwortel en u moet geen grote hoeveelheden geelwortel gebruiken, maar kruiden in voedsel veroorzaken waarschijnlijk geen problemen.

Zwangerschap

Talzenna kan schade toebrengen aan de ongeboren baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal een zwangerschapstest uitvoeren voordat met de behandeling met Talzenna wordt begonnen.

- U mag Talzenna niet gebruiken als u zwanger bent.
- U mag niet zwanger worden zolang u Talzenna inneemt.
- Bespreek de mogelijkheden van voorbehoedsmiddelen met uw arts als er een kans bestaat dat u of uw partner zwanger zou kunnen worden.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Talzenna effectieve voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruiken. Omdat het gebruik van een hormonaal voorbehoedsmiddel niet wordt aanbevolen als u borstkanker heeft, moet u twee niet-hormonale voorbehoedsmiddelen gebruiken. Praat met uw medische zorgverlener over voorbehoedsmiddelen die geschikt voor u kunnen zijn.

Mannen met vrouwelijke partners die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Talzenna en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis effectieve voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruiken (zelfs na een sterilisatie).

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven zolang u Talzenna inneemt en ten minste 1 maand na de laatste dosis. Het is niet bekend of Talzenna in de moedermelk terechtkomt.

Vruchtbaarheid

Talazoparib kan de vruchtbaarheid bij mannen verminderen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Talzenna kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u zich duizelig, zwak of moe voelt (dit zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Talzenna), moet u geen voertuigen besturen of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één capsule van 1 mg via de mond.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt tijdens het gebruik van Talzenna (zie rubriek 4), dan kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten. De dosis kan worden verlaagd naar 0,75 mg eenmaal daags (drie capsules van 0,25 mg) of naar 0,5 mg eenmaal daags (twee capsules van 0,25 mg) of naar 0,25 mg eenmaal daags (één capsule van 0,25 mg).

Slik de capsule in zijn geheel door met een glas water. Kauw niet op de capsules en maak ze niet fijn. U kunt Talzenna met voedsel of tussen de maaltijden innemen. Open de capsules niet. Contact met de inhoud van de capsule moet worden vermeden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Talzenna heeft ingenomen dan uw normale dosis, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Een spoedeisende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Neem de doos en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft gemist of als u heeft overgegeven, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten of uitgebraakte capsules in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Talzenna, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen opmerkt aangezien deze een teken kunnen zijn van een ernstige bloedaandoening:

Zeer vaak: (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Kortademigheid, ernstige vermoeidheid, een bleke huid of een snelle hartslag – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u te weinig rode bloedcellen in uw bloed heeft (anemie).
- Infectie, koude rillingen of beven, of koorts of het warm hebben – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u een tekort aan witte bloedlichaampjes heeft met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie).
- Blauwe plekken krijgen of langer bloeden dan anders als u zichzelf verwondt – deze symptomen kunnen erop wijzen dat u een tekort aan bloedplaatjes heeft met als verschijnselen blauwe plekken en verhoogde kans op bloedingen (trombocytopenie).

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van andere bijwerkingen. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak: (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Lage aantallen witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes
- Verminderde eetlust
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid (nausea)
- Overgeven (braken)
- Diarree
- Buikpijn
- Haaruitval

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Smaakstoornis (dysgeusie)
- Verstoorde spijsvertering (indigestie)
- Ontsteking in de mond

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles of blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de verpakking beschadigd is of tekenen vertoont dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is talazoparib. Talzenna harde capsules worden in verschillende sterktes geleverd.
- Talzenna 0,25 mg harde capsules: elke capsule bevat talazoparibtosylaat overeenkomend met 0,25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg harde capsules: elke capsule bevat talazoparibtosylaat overeenkomend met 1 mg talazoparib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Inhoud van de capsule: gesilicifitseerde microkristallijne cellulose (sMCC) (microkristallijne cellulose en siliciumdioxide).
- Omhulsel 0,25 mg capsule: hypromellose (HPMC), geel ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171).
- Omhulsel 1 mg capsule: hypromellose (HPMC), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171) en rood ijzeroxide (E172).

Drukinkt: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), ammoniumhydroxide (E527), zwart ijzeroxide (E172) en kaliumhydroxide (E525).

Hoe ziet Talzenna eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Talzenna 0,25 mg wordt geleverd als ondoorzichtige harde capsule van ongeveer 14,30 mm x 5,32 mm met een ivoorkleurige dop (bedrukt met 'Pfizer' in het zwart) en een witte romp (bedrukt met 'TLZ 0.25' in het zwart).

Talzenna 1 mg wordt geleverd als ondoorzichtige harde capsule van ongeveer 14,30 mm x 5,32 mm met een lichtrode dop (bedrukt met 'Pfizer' in het zwart) en een witte romp (bedrukt met 'TLZ 1' in het zwart).

Talzenna 0,25 mg is verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 30 of 60 of 90 harde capsules en in plastic flessen met 30 harde capsules.

Talzenna 1 mg is verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 30 harde capsules en in plastic flessen met 30 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.