

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,25 mg harde kapsler  
Talzenna 1 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Talzenna 0,25 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 1 mg talazoparib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Talzenna 0,25 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, ca. 14,30 mm x 5,32 mm hard kapsel med elfenbenshvit kapseltopp (med «Pfizer» i svart trykk) og hvit kapselbunn (med «TLZ 0.25» i svart trykk).

Talzenna 1 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, ca. 14,30 mm x 5,32 mm hard kapsel med lyserød kapseltopp (med «Pfizer» i svart trykk) og hvit kapselbunn (med «TLZ 1» i svart trykk).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Talzenna er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene (se pkt. 5.1). Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR-positiv) brystkreft skal ha blitt behandlet med en tidligere endokrinbasert terapi, med mindre endokrinbasert terapi var uegnet for pasientene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Talzenna skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

Pasienter bør selekteres for behandling av brystkreft med Talzenna basert på funn av skadelige eller mistenkt skadelige kimcelle BRCA-mutasjoner. BRCA mutasjonsstatus bør undersøkes i et kvalifisert

laboratorium ved bruk av en validert testmetode.

Genetisk rådgivning til pasienter med BRCA-mutasjoner bør utføres i henhold til lokale retningslinjer der det er behov for det.

### Dosering

Den anbefalte dosen er 1 mg talazoparib én gang daglig. Pasienter bør behandles til sykdoms-  
progresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

#### *Manglende dose*

Hvis pasienten kaster opp eller ikke får tatt en dose, skal pasienten ikke ta en ekstra dose. Den neste foreskrevne dosen skal tas til vanlig tid.

#### *Dosejusteringer*

For å håndtere bivirkninger bør behandlingsavbrudd eller dosereduksjon vurderes, basert på alvorlighetsgrad og klinisk tilstand (se tabell 2). Anbefalte dosereduksjoner er angitt i tabell 1.

**Tabell 1. Dosejusteringer ved toksisitet**

	<b>Dosenivå</b>
Anbefalt startdose	1 mg (én 1 mg kapsel) én gang daglig
Første dosereduksjon	0,75 mg (tre 0,25 mg kapsler) én gang daglig
Andre dosereduksjon	0,5 mg (to 0,25 mg kapsler) én gang daglig
Tredje dosereduksjon	0,25 mg (én 0,25 mg kapsel) én gang daglig

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før behandlingsstart med Talzenna, og deretter overvåkes månedlig og ellers som klinisk indisert (se tabell 2 og pkt. 4.4).

**Tabell 2. Doseendring og håndtering**

	<b>Seponér Talzenna til nivåene</b>	<b>Fortsett med Talzenna</b>
Hemoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Fortsett med Talzenna ved nærmeste lavere dose
Blodplater < 50 000/mikroliter	≥ 75 000/mikroliter	
Nøytrofile < 1000/mikroliter	≥ 1500/mikroliter	
Ikke-hematologisk bivirkning grad 3 eller grad 4	≤ Grad 1	Vurder å gjenoppta Talzenna ved nærmeste lavere dose, eller seponer

#### *Samtidig behandling med hemmere av P-glykoprotein (P-gp)*

Sterke hemmere av P-gp kan føre til økt eksponering for talazoparib. Samtidig bruk av sterke P-gp-hemmere under behandling med talazoparib skal unngås. Samtidig administrering bør kun vurderes etter nøye evaluering av potensiell nytte/risiko. Dersom samtidig administrering med en sterk P-gp-hemmer ikke kan unngås, bør Talzenna-dosen reduseres til den nærmeste lavere dosen. Når den sterke P-gp-hemmeren seponeres, skal Talzenna-dosen økes (etter 3–5 ganger halveringstiden til P-gp-hemmeren) til dosen som ble brukt før oppstart med den sterke P-gp-hemmeren (se pkt. 4.5).

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det kreves ingen dosejustering for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin ≤ 1 × øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN, eller total bilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN og alle ASAT-verdier), moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1,5 til 3,0 × ULN og alle ASAT-verdier) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3,0 × ULN og alle ASAT-verdier) (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det kreves ingen dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (60 ml/min  $\leq$  kreatinin-clearance [CrCl] < 90 ml/min). For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30 ml/min  $\leq$  CrCl < 60 ml/min) er den anbefalte startdosen med Talzenna 0,75 mg én gang daglig. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (15 ml/min  $\leq$  CrCl < 30 ml/min) er den anbefalte startdosen med Talzenna 0,5 mg én gang daglig. Det er ikke gjort studier med Talzenna hos pasienter med CrCl < 15 ml/min eller pasienter som trenger hemodialyse (se pkt. 5.2).

### *Eldre*

Det kreves ingen dosejustering hos eldre pasienter ( $\geq$  65 år) (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Talzenna hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Talzenna er til peroral bruk. For å unngå kontakt med kapselinnholdet skal kapslene svelges hele. De skal ikke åpnes eller oppløses. De kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Myelosuppresjon

Myelosuppresjon med anemi, leukopeni/nøytropeni og/eller trombocytopeni er rapportert hos pasienter behandlet med talazoparib (se pkt. 4.8). Behandling med talazoparib bør ikke startes for pasienter er restituert etter hematologisk toksisitet forårsaket av tidligere behandling ( $\leq$  grad 1).

Forholdsregler skal tas for rutinemessig overvåking av hematologiske parametere og tegn og symptomer på anemi, leukopeni/nøytropeni og/eller trombocytopeni hos pasienter som får talazoparib. Hvis slike hendelser oppstår, anbefales doseendringer (reduksjon eller avbrudd) (se pkt. 4.2). Støttebehandling med eller uten blod- og/eller blodplattetransfusjoner og/eller administrering av kolonistimulerende faktorer kan brukes dersom det er hensiktsmessig.

### Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML) er rapportert hos pasienter som fikk PARP-hemmere (hemmere av poly[adenosindifosfatribose]polymerase), inkludert talazoparib. Samlet sett har MDS/AML blitt rapportert hos < 1 % av pasienter med solid tumor behandlet med talazoparib i kliniske studier. Potensielle medvirkende årsaker til utviklingen av MDS/AML inkluderer tidligere platinaholdig kjemoterapi, andre DNA-skadelige midler eller strålebehandling. Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres ved baseline og overvåkes månedlig for tegn på hematologisk toksisitet under behandlingen. Dersom MDS/AML bekreftes skal talazoparib seponeres.

### Prevensjon til fertile kvinner

Talazoparib var klastogent i en *in vitro*-analyse av kromosomavvik i humane perifere blodlymfocytter og i en *in vivo* mikronukleus-test av beinmarg hos rotter, men var ikke mutagent i Ames-analyse (se pkt. 5.3). Talazoparib kan forårsake fosterskader ved administrering til gravide. Gravide kvinner skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret (se pkt. 4.6). Fertile kvinner skal ikke bli gravide

mens de tar Talzenna, og de skal ikke være gravide ved oppstart av behandlingen. En graviditetstest skal utføres før behandling av fertile kvinner.

Kvinnelige pasienter må bruke en svært sikker prevensjonsmetode under behandling med Talzenna og i minst 7 måneder etter avsluttet behandling. Siden bruk av hormonelle prevensjonsmetoder ikke er anbefalt hos pasienter med brystkreft, skal to ikke-hormonelle og komplementære prevensjonsmetoder benyttes (se pkt. 4.6).

Mannlige pasienter med fertil kvinnelig partner eller gravid partner bør rådes til å bruke sikre prevensjonsmidler (også etter vasketomi) under behandling med Talzenna og i minst 4 måneder etter den siste dosen.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Talazoparib er et substrat for legemiddeltransportørene P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP), og elimineres hovedsakelig uendret ved renal clearance.

##### Legemidler som kan påvirke plasmakonsentrasjonen av talazoparib

###### *P-gp-hemmere*

Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer indikerte at samtidig administrering av flere daglige doser av P-gp-hemmeren itraconazol 100 mg to ganger daglig, sammen med en enkeltdose på 0,5 mg talazoparib, økte total eksponering for talazoparib ( $AUC_{inf}$ ) og maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) med henholdsvis 56 % og 40 %, sammenlignet med administrering av kun en enkeltdose på 0,5 mg talazoparib. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har også vist at samtidig bruk av sterke P-gp-hemmere økte eksponeringen for talazoparib med 45 % sammenlignet med administrering av talazoparib alene.

Samtidig bruk av sterke P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, karvedilol, klaritromycin, kobicistat, darunavir, dronedaron, erytromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidin, ranolazin, ritonavir, sakinavir, telaprevir, tipranavir og verapamil) bør unngås. Dersom samtidig administrering med en sterk P-gp-hemmer ikke kan unngås, bør Talzenna-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

###### *P-gp-induktorer*

Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie hos pasienter med avanserte solide tumorer indikerte at samtidig administrering av en enkeltdose på 1 mg talazoparib sammen med flere daglige doser av P-gp-induktoren rifampin 600 mg økte  $C_{max}$  for talazoparib med ca. 37 %, mens  $AUC_{inf}$  ikke var påvirket når rifampin ble gitt samme dag, 30 minutter før talazoparindosen, sammenlignet med administrering av kun en enkeltdose på 1 mg talazoparib. Dette er antakeligvis nettoeffekten av både P-gp-induksjon og hemming ved rifampin ved de undersøkte forhold i legemiddelinteraksjonsstudien. Doseendringer er ikke nødvendig for talazoparib ved samtidig administrering med rifampin. Effekten av andre P-gp-induktorer på eksponering for talazoparib er imidlertid ikke undersøkt. Andre P-gp-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin og johannesurt) kan redusere eksponeringen for talazoparib.

###### *BCRP-hemmere*

Effekten av BCRP-hemmere på farmakokinetikken til talazoparib er ikke studert *in vivo*. Samtidig administrering av talazoparib med BCRP-hemmere kan øke eksponeringen for talazoparib. Samtidig bruk av sterke BCRP-hemmere (f.eks. kurkumin og ciklosporin) bør unngås. Hvis samtidig administrering av sterke BCRP-hemmere ikke kan unngås, bør pasienten overvåkes for potensielle økte bivirkninger.

###### *Effekt av syrereduserende midler*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste at samtidig administrering av syrereduserende midler, inkludert protonpumpehemmere og histaminreseptor 2-antagonister ( $H_2RA$ ) eller andre syrereduserende midler, ikke hadde noen signifikant innvirkning på absorpsjonen av talazoparib.

### *Systemiske hormonelle prevensjonsmidler*

Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med talazoparib og orale prevensjonsmidler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner / prevensjonsmidler til menn og kvinner

Fertile kvinner skal ikke bli gravide mens de tar Talzenna, og de skal ikke være gravide ved oppstart av behandlingen. En graviditetstest skal utføres før behandlingsstart hos fertile kvinner (se pkt. 4.4).

Fertile kvinner må bruke svært sikre prevensjonsmidler (se pkt. 4.4) før behandlingsstart med talazoparib, under behandlingen, og i 7 måneder etter at behandlingen med talazoparib er avsluttet. Siden hormonelle prevensjonsmidler ikke er anbefalt hos pasienter med brystkreft skal to ikke-hormonelle og komplementære prevensjonsmetoder benyttes. Mannlige pasienter med fertil kvinnelig partner eller gravid partner skal rådes til å bruke sikre prevensjonsmidler (også etter vaskotomi) under behandling med Talzenna og i minst 4 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Talzenna hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Talzenna kan forårsake fosterskader dersom det gis til en gravid kvinne. Talzenna er ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

### Amming

Det er ukjent om talazoparib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, og amming frarådes under behandling med Talzenna og i minst 1 måned etter siste dose.

### Fertilitet

Det foreligger ingen informasjon om fertilitet hos pasienter. Basert på prekliniske funn i testikler (delvis reversible) og eggstokk (reversible), kan Talzenna redusere fertiliteten hos menn i fertil alder (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Talzenna kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet/asteni eller svimmelhet kan oppstå etter administrering av talazoparib.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen til Talzenna er basert på samlede data fra 494 pasienter som fikk 1 mg talazoparib daglig i kliniske studier av solide tumorer, inkludert 286 pasienter fra en randomisert fase 3-studie med kimcelle BRCA-mutert (gBRCAm), HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, og 83 pasienter fra en ikke-randomisert fase 2-studie hos pasienter med kimcelle BRCA-mutert lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

De mest vanlige bivirkningene ( $\geq 25\%$ ) hos pasienter som fikk talazoparib i disse kliniske studiene, var fatigue (57,1 %), anemi (49,6 %), kvalme (44,3 %), nøytropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) og hodepine (26,5 %). Svært vanlige bivirkninger ( $\geq 10\%$ ) av grad  $\geq 3$  for talazoparib var anemi (35,2 %), nøytropeni (17,4 %) og trombocytopeni (16,8 %).

Doseendringer (dosereduksjoner eller doseavbrudd) på grunn av bivirkninger forekom hos 62,3 % av pasientene som fikk Talzenna. De mest vanlige bivirkningene som resulterte i doseendringer var anemi (33,0 %), nøytropeni (15,8 %) og trombocytopeni (13,4 %).

Permanent seponering som følge av en bivirkning forekom hos 3,6 % av pasientene som fikk Talzenna. Median varighet av eksponering var 5,4 måneder (område 0,03–61,1).

### Bivirkningstabell

Tabell 3 oppsummerer bivirkningene basert på samlede datasett og er angitt etter organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ) og vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3. Bivirkninger basert på samlede datasett fra 5 studier (N = 494)**

Organklassesystem Frekvens Foretrukket term	Alle grader* n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Trombocytopeni <sup>a</sup>	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemi <sup>b</sup>	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Nøytropeni <sup>c</sup>	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopeni <sup>d</sup>	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Vanlige</i>			
Lymfopeni <sup>c</sup>	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Redusert matlyst	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Svimmelhet	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Hodepine	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Vanlige</i>			
Dysgeusi	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Oppkast	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diaré	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Kvalme	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Abdominale smerter <sup>f</sup>	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Vanlige</i>			
Stomatitt	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsi	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Alopesi <sup>g</sup>	110 (22,3)	N/A	N/A
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Fatigue <sup>h</sup>	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Forkortelser: n = antall pasienter; N/A = ikke relevant.

\* Det var ingen bivirkninger av grad 5.

a. Inkluderer trombocytopeni og redusert antall blodplater.

b. Inkluderer anemi, redusert hematokrit og redusert hemoglobin.

- c. Inkluderer nøytropeni og redusert antall nøytrofile.
- d. Inkluderer leukopeni og redusert antall hvite blodceller.
- e. Inkluderer redusert antall lymfocytter og lymfopeni.
- f. Inkluderer abdominale smerter, smerter i øvre del av abdomen, abdominalt ubehag og smerter i nedre del av abdomen.
- g. For talazoparib er grad 1 21 % og grad 2 er 2 %.
- h. Inkluderer tretthet og asteni.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Myelosuppresjon*

Bivirkninger relatert til myelosuppresjon, som anemi, nøytropeni og trombocytopeni, ble rapportert som svært vanlige hos pasienter behandlet med talazoparib 1 mg/dag. Grad 3 og grad 4 bivirkninger relatert til myelosuppresjon ble rapportert for anemi hos hhv. 34,8 % og 0,4 %, for nøytropeni hos hhv. 15,6 % og 1,8 % og for trombocytopeni hos hhv. 12,8 % og 4,0 %. Ingen dødsfall ble rapportert som følge av bivirkninger relatert til myelosuppresjon. Bivirkninger relatert til myelosuppresjon som var forbundet med doseendringer ble rapportert hos inntil ca. 30 % av pasientene i populasjonen som fikk talazoparib 1 mg/dag, og bivirkninger som førte til permanent seponering av studielegemiddelet ble rapportert hos færre enn 1 % av pasientene.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrenset erfaring med overdosering med talazoparib. Det ble ikke rapportert om bivirkninger hos én pasient som ved et uhell selvadministrerte tretti kapsler av 1 mg talazoparib på dag 1 og umiddelbart ble behandlet med gastrisk dekontaminering. Symptomer på overdose er ikke fastslått. Ved overdosering bør behandlingen med talazoparib stoppes, og leger bør vurdere gastrisk dekontaminering, iverksette generelle støttende tiltak og behandle symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX04

#### Virkningsmekanisme

Talazoparib er en hemmer av PARP-enzymene PARP1 og PARP2. PARP-enzymene er involvert i signalveiene for respons på cellulære DNA-skader, som DNA-reparasjon, gentranskripsjon og celledød. PARP-hemmere (PARPi) utøver cytotoxiske effekter på kreftceller gjennom to mekanismer; hemming av PARP-enzymenes katalytiske aktivitet og PARP-fangst. Via disse mekanismene hindres PARP-protein bundet til en DNA-skade i å dissosieres fra en DNA-skade. Dermed forhindres DNA-reparasjon, -replikasjon og -transkripsjon og apoptose og/eller celledød inntreffer. Talazoparib gitt som eneste legemiddel til behandling av kreftceller som har defekter i DNA-reparasjonsgener fører til økte nivåer av  $\gamma$ H2AX, en markør for DNA-dobbeltråddbrudd, og resulterer i redusert celleproliferasjon og økt apoptose. Talazoparibs antitumoraktivitet ble også observert i en pasientutledet xenograftmodell (PDX) av BRCA-mutert brystkreft, hvor pasienten tidligere var behandlet med et platinabasert regime. I denne PDX-modellen reduserte talazoparib tumorvekst og økte  $\gamma$ H2AX-nivå og apoptose i tumorene.



## Hjertets elektrofysiologi

Effekten av talazoparib på hjertets repolarisering ble undersøkt ved hjelp av tidsmatchede elektrokardiogrammer (EKG) ved vurdering av forholdet mellom endringen i QT-intervallet korrigert for hjertefrekvens (QTc) fra baseline og de tilhørende plasmakonsentrasjoner av talazoparib hos 37 pasienter med avanserte solide tumorer. Talazoparib hadde ingen klinisk relevant effekt på QTc-forlengelse ved maksimal klinisk anbefalt dose på 1 mg én gang daglig.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Randomisert fase 3-studie EMBRACA*

EMBRACA var en åpen, randomisert multisenterstudie med to parallelle armer der man sammenliknet Talzenna med kjemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos pasienter med kimcelle BRCA-mutert lokalavansert eller metastatisk HER2-negativ brystkreft som hadde fått høyst tre tidligere cytotoksiske kjemoterapiregimer for metastatisk eller lokalavansert sykdom. Pasientene måtte ha fått behandling med et antracyklin og/eller taksan (med mindre dette var kontraindisert) i neoadjuvant eller adjuvant behandling og/eller ved metastaser. For pasienter som tidligere hadde fått platinabasert behandling for avansert sykdom kunne det ikke ha vært tegn til sykdomsprogresjon under platinabehandlingen. Ingen tidligere behandling med PARP-hemmer var tillatt.

Av de 431 pasientene som ble randomisert i EMBRACA-studien, hadde 408 (95 %) en skadelig eller mistenkt skadelig gBRCAm, sentralt bekreftet ved en klinisk utprøvningsanalyse. Av disse ble 354 (82 %) bekreftet ved bruk av BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>. BRCA-mutasjonsstatus (positiv for brystkreftrisiko-gen 1 [BRCA1] eller brystkreftrisiko-gen 2 [BRCA2]) var tilsvarende i begge behandlingsarmer.

I alt ble 431 pasienter randomisert 2:1 til Talzenna 1 mg kapsler én gang daglig eller kjemoterapi ved standarddoser til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Av de 431 pasientene randomisert til EMBRACA ble 287 randomisert til Talzenna-armen og 144 til kjemoterapiarmen. Randomisering ble stratifisert etter tidligere bruk av kjemoterapi for metastatisk sykdom (0 vs. 1, 2 eller 3), etter trippel-negativ sykdomsstatus (trippel-negativ brystkreft [TNBC] vs. ikke-TNBC) og etter historikk med metastase til sentralnervesystemet (ja vs. nei).

Pasientdemografi-, baselineverdier og sykdomskarakteristikker for pasienter var generelt tilsvarende mellom studiens behandlingsarmer (se tabell 4).

**Tabell 4. Demografi, baselineverdier og sykdomskarakteristikker – EMBRACA-studien**

	<b>Talazoparib (N = 287)</b>	<b>Kjemoterapi (N = 144)</b>
Median alder (år [intervall])	45,0 (27,0, 84,0)	50,0 (24,0, 88,0)
Alderskategori (år), n (%)		
<50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 til <65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Kjønn, n (%)		
Kvinne	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Mann	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Etnisitet, n (%)		
Asiatisk	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Svart eller afroamerikansk	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Hvit	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Andre	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Ikke rapportert	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)

**Tabell 4. Demografi, baselineverdier og sykdomskarakteristikker – EMBRACA-studien**

	<b>Talazoparib (N = 287)</b>	<b>Kjemoterapi (N = 144)</b>
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Ikke rapportert	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonreseptorstatus, n (%)		
HER2-positiv	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trippel-negativ	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonreseptor-positiv (ER-positiv eller PgR-positiv)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA-status ved sentral eller lokal laboratorie vurdering, n (%)		
Positiv for BRCA1-mutasjon	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Positiv for BRCA2-mutasjon	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Tid fra første brystkreftdiagnose til diagnosen avansert brystkreft (år)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, maksimum	0, 22	0, 24
Kategorier for tid fra første brystkreftdiagnose til diagnosen avansert brystkreft		
< 12 måneder	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 måneder	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Antall tidligere cytotoksiske regimer for lokalavansert eller metastatisk sykdom		
Snitt (standardavvik)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Median	1	1
Minimum, maksimum	0, 4	0, 3
Antall pasienter som tidligere hadde fått cytotoksiske regimer for lokalavansert eller metastatisk sykdom, 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 %)
Antall pasienter som tidligere hadde fått følgende behandlinger, n (%)		
Taksan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Forkortelser: BRCA = brystkreftrisiko-gen; ER = østrogenreseptor; HER2 = human epidermal vekstfaktor reseptor 2; N = antall pasienter; n = antall pasienter i kategorien; PgR = progesteronreseptor.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert i samsvar med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versjon 1.1, etter vurdering av blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR (blinded independent central review)). De sekundære målene var objektiv responsrate (ORR), total overlevelse (OS), sikkerhet, og farmakokinetikk (PK).

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS, det primære effektendepunktet, for Talzenna sammenlignet med kjemoterapi. Det var ingen statistisk signifikant effekt på OS ved tidspunktet for sluttanalyse av OS. Effektdata for EMBRACA er oppsummert i tabell 5. Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS vises i henholdsvis figur 1 og figur 3.

**Tabell 5. Sammendrag av effektresultater – EMBRACA-studien\***

	<b>Talazoparib</b>	<b>Kjemoterapi</b>
PFS iht. BICR	N = 287	N = 144
Hendelser, antall (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Median (95 % KI), måneder	8,6 (7,2, 9,3)	5,6 (4,2, 6,7)
Hasardratio <sup>a</sup> (95 % KI)	0,54 (0,41, 0,71)	
2-sidig p-verdi <sup>b</sup>	p<0,0001	
OS (sluttanalyse) <sup>c</sup>	N = 287	N = 144
Hendelser, antall (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Median (95 % KI), måneder	19,3 (16,6, 22,5)	19,5 (17,4, 22,4)
Hasardratio <sup>a</sup> (95 % KI)	0,85 (0,67, 1,07) <sup>c</sup>	
2-sidig p-verdi <sup>b</sup>	p = 0,1693	
Objektiv respons iht. utprøver <sup>d,e</sup>	N = 219	N = 114
ORR, % (95 % KI)	62,6 (55,8, 69,0)	27,2 (19,3, 36,3)
Oddsratio (95 % KI)	4,99 (2,93, 8,83)	
2-sidig p-verdi <sup>f</sup>	p<0,0001	
Varighet av respons iht. utprøver <sup>d</sup>	N = 137	N = 31
Median (IQR), måneder	5,4 (2,8, 11,2)	3,1 (2,4, 6,7)

Forkortelser: BICR = blindet uavhengig sentral gjennomgang; KI = konfidensintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = fullstendig respons; IQR = interkvartilt område; ITT = intensjon om å behandle; ORR = objektiv responsrate; OS = total overlevelse; PARP = poly (adenosindifosfatribose) polymerase; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = partiell respons; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versjon 1.1.

\* PFS, ORR og varighet av respons er basert på data-cutoff 15. september 2017 og en median oppfølging for PFS på 13,0 måneder (95 % KI: 11,1, 18,4) i talazoparib-armen og 7,2 måneder (95 % KI: 4,6, 11,1) i kjemoterapiarmen. OS er basert på data-cutoff 30. september 2019 og en median oppfølging på 44,9 måneder (95 % KI: 37,9, 47,0) i talazoparib-armen og 36,8 måneder (95 % KI: 34,3, 43,0) i kjemoterapiarmen.

a. Hasardratio var basert på stratifisert Cox-regresjonsmodell med behandling som eneste kovariant (stratifiseringsfaktorer: antall tidligere cytotoksiske kjemoterapiregimer, trippel-negativ status, historikk med metastaser til sentralnervesystemet) sammenliknet med samlet kjemoterapi, der < 1 var i favør av talazoparib.

b. Stratifisert log-rank-test.

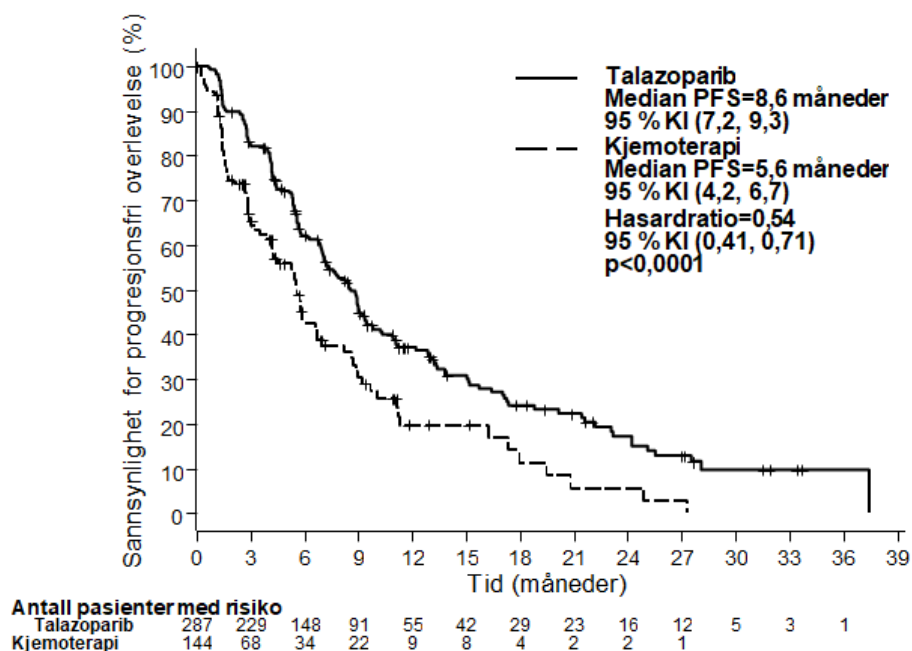
c. Ved tidspunktet for sluttanalyse av OS fikk henholdsvis 46,3 % og 41,7 % av pasientene randomisert i talazoparib-armen og kjemoterapiarmen senere platinabasert behandling, og henholdsvis 4,5 % og 32,6 % fikk senere behandling med en PARP-hemmer.

d. Utført på ITT-populasjonen med målbar sykdom som hadde en objektiv respons. Den totale responsraten var 5,5 % for talazoparib sammenliknet med 0 % for kjemoterapiarmen.

e. Ifølge RECIST 1.1 var ikke bekreftelse på CR/PR påkrevet.

f. Stratifisert CMH-test.

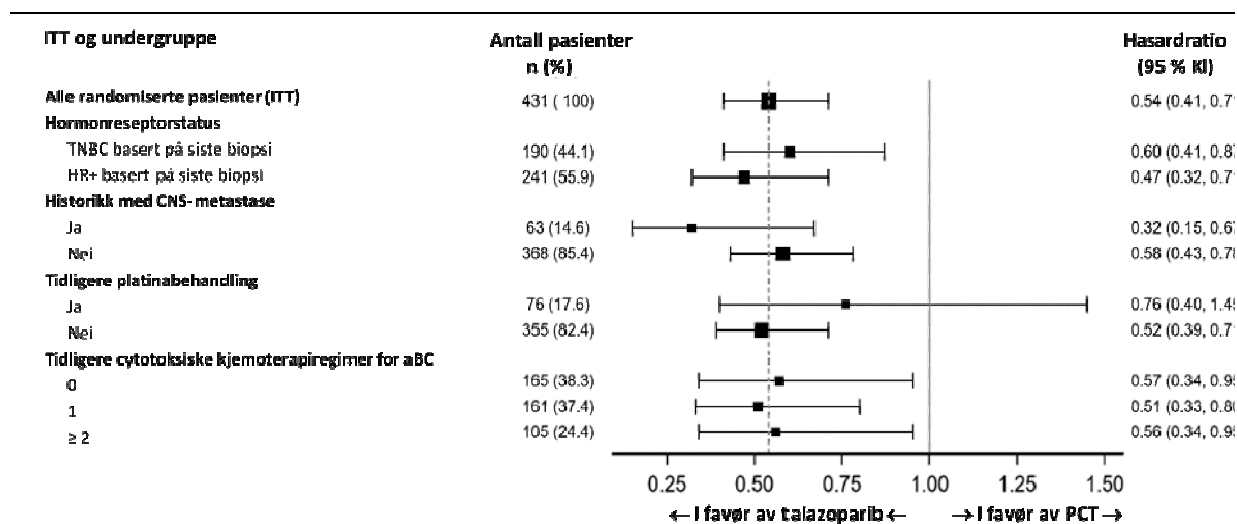
**Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for PFS – EMBRACA-studien**



Forkortelser: KI = konfidensintervall; PFS = progresjonsfri overlevelse

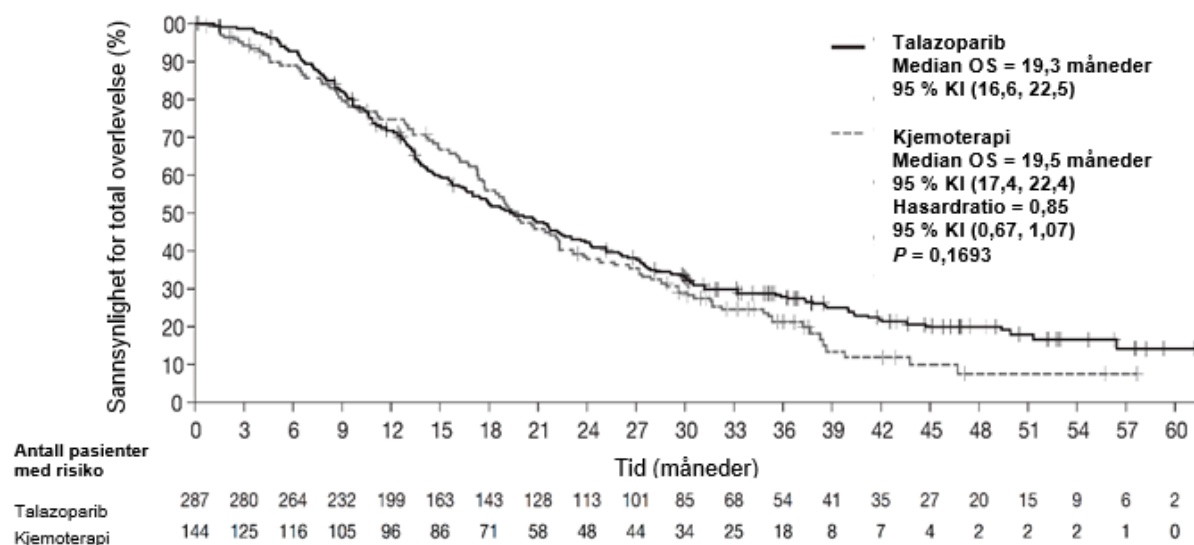
En rekke forhåndsdefinerte PFS-analyser i undergrupper ble utført basert på prognostiske faktorer og baselinekarakteristikker for å undersøke den interne overensstemmelsen for behandlingseffekt. I samsvar med de samlede resultatene ble det observert en reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død i favør av talazoparib-armen i alle individuelle pasientundergrupper (figur 2).

**Figur 2. Forest plot for PFS-analyser for primære undergrupper – EMBRACA-studien**



Forkortelser: aBC = avansert brystkreft; KI = konfidensintervall; CNS = sentralnervesystemet; HR+ = hormonreseptorpositiv; ITT = intensjon om å behandle; PCT = legens valgte behandling (kjemoterapi); PFS = progresjonsfri overlevelse; TNBC = trippel-negativ brystkreft.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse – EMBRACA-studien



Forkortelser: KI = konfidensintervall; OS = total overlevelse.

Primæranalysens p-verdi var basert på en stratifisert log-rank-test.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med talazoparib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter daglig administrering av flere doser økte eksponeringen for talazoparib generelt proporsjonalt med dosen i området fra 0,025 mg til 2 mg. Etter gjentatt daglig dosering med 1 mg talazoparib til pasienter, var det geometriske gjennomsnittsområdet (% variasjonskoeffisient [CV%]) under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) og maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for talazoparib ved steady-state i området 126 (107) nanogram•time/ml til 208 (37) nanogram•time/ml og 11 (90) nanogram/ml til 19 (27) nanogram/ml. Etter gjentatt daglig dosering nådde plasmakonsentrasjonen av talazoparib steady-state innen 2 til 3 uker. Median akkumulasjonsratio for talazoparib etter gjentatt oral administrering av 1 mg én gang daglig var i området 2,3 til 5,2. Talazoparib er et substrat for P-gp- og BCRP-transportører.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av talazoparib var median tid til  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) vanligvis mellom 1 og 2 timer etter dosering. Det er ikke utført studier av absolutt biotilgjengelighet på mennesker. Basert på data for utskillelse via urin er imidlertid absolutt biotilgjengelighet minst 41 %, med en absorbert fraksjon på minst 69 % (se Eliminering). Det forventes ingen signifikant effekt av syrereduserende midler på eksponeringen for talazoparib, siden talazoparib har tilstrekkelig løselighet ved alle pH-verdier mellom 1 og 6,8. Tjueåtte prosent (28 %) av pasientene i den pivotale studien tok syrereduserende midler, hovedsakelig protonpumphemmere.

### *Effekten av mat*

Matinntak reduserte hastigheten, men ikke graden, av talazoparibabsorpsjon. Etter en enkelt oral dose talazoparib sammen med mat med høyt fett- og kaloriinnhold (ca. 827 kalorier, 57 % fett) ble gjennomsnittlig  $C_{max}$  for talazoparib redusert med ca. 46 %, median  $T_{max}$  ble forsinket fra 1 til 4 timer, mens  $AUC_{inf}$  ikke var påvirket. Disse resultatene tilsier at Talzenna kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

## Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum for populasjonen ( $V_{ss}/F$ ) for talazoparib var 420 l. *In vitro* er talazoparib ca. 74 % bundet til plasmaproteiner uten konsentrasjonsavhengighet i konsentrasjonsområdet fra 0,01 mikroM til 1 mikroM. Nedsatt nyre- eller leverfunksjon ser ikke ut til å påvirke proteinbindingen av talazoparib, da det ikke var noen tydelig trend i gjennomsnittlig talazoparibfraksjon av ubundet legemiddel ( $f_u$ ) i humant plasma *in vivo* ved forverring av nyrefunksjonen eller leverfunksjonen.

## Biotransformasjon

Talazoparib gjennomgår minimal metabolisme i lever hos mennesker. Etter oral administrering av en enkeltdose på 1 mg [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparib til mennesker ble det ikke identifisert større sirkulerende metabolitter i plasma, og talazoparib var den eneste sirkulerende legemiddelderiverte substansen som ble identifisert. Ingen metabolitter som enkeltvis utgjorde mer enn 10 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urinen eller feces.

*In vitro* var ikke talazoparib en hemmer av cytokrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, og var heller ikke en induktor av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro* hemmet ikke talazoparib noen av de viktige intestinale, hepatiske eller renale membrantransportørene (P-gp, BCRP, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 [OATP1B1], OATP1B3, organisk kationtransportør 1 [OCT1], OCT2, organisk aniontransportør 1 [OAT1], OAT3, gallesalt-eksportpumpe [BSEP], multidrug- og toksinekstruderingstransportør 1 [MATE1] og MATE2-K) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro* hemmet ikke talazoparib noen av de viktigste uridin-difosfatglukuronosyltransferase-isoformene (UGT-isoformene) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 og 2B15) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

## Eliminasjon

Renal eliminasjon av uendret legemiddel (passiv filtrering og aktiv utskillelse) er den viktigste eliminasjonsveien for talazoparib. P-gp er sannsynligvis involvert i aktiv renal utskillelse av talazoparib. Den gjennomsnittlige ( $\pm$  standardavvik) terminale halveringstiden til talazoparib i plasma var 90 ( $\pm$ 58) timer, og gjennomsnittlig (variabilitet fra person til person) tilsynelatende oral clearance ( $\text{CL}/F$ ) var 6,5 (31 %) l/time hos kreftpasienter. Hos 6 kvinnelige pasienter som fikk en enkelt oral dose [ $^{14}\text{C}$ ]talazoparib ble gjennomsnittlig 69 % ( $\pm$ 8,6 %) og 20 % ( $\pm$ 5,5 %) av den totale administrerte radioaktive dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Utskillelse av uendret talazoparib i urin var hovedveien for eliminasjon og utgjorde 55 % av den administrerte dosen, mens uendret talazoparib gjenfunnet i feces utgjorde 14 %.

## Alder, kjønn og kroppsvekt

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført ved bruk av data fra 490 pasienter med kreft for å undersøke betydningen av alder (fra 18 til 88 år), kjønn (53 menn og 437 kvinner) og kroppsvekt (fra 35,7 kg til 162 kg) på farmakokinetikken til talazoparib. Resultatene har vist at alder, kjønn og kroppsvekt ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til talazoparib.

## Etnisitet

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 490 pasienter, hvor 41 pasienter var asiatiske og 449 pasienter var ikke-asiatiske (361 hvite, 16 svarte, 9 andre og 63 ikke rapporterte), var talazoparib  $\text{CL}/F$  høyere hos asiatiske pasienter sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter, noe som førte til 19 % lavere eksponering (AUC) hos asiatiske pasienter.

## Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til talazoparib er ikke vurdert hos pasienter <18 år.

## Nedsatt nyrefunksjon

Data fra en farmakokinetisk studie med pasienter med fremskreden kreft og ulik grad av nedsatt nyrefunksjon tydet på at total eksponering for talazoparib ( $AUC_{0-24}$ ) etter gjentatte talazoparibdoser én gang daglig økte med henholdsvis 92 % og 169 % hos pasienter med moderat (eGFR 30–< 60 ml/min) og alvorlig (eGFR <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  90 ml/min).  $C_{max}$  for talazoparib økte med henholdsvis 90 % og 107 % hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Eksponeringen for talazoparib var på samme nivå for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60–< 90 ml/min) og pasienter med normal nyrefunksjon. Det ble også gjennomført en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 490 pasienter, hvor 132 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ), 33 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) og 1 pasient hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ), ble talazoparib CL/F redusert med hhv. 14 % og 37 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, noe som tilsvarer 17 % og 59 % økning i AUC, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Farmakokinetikken til talazoparib er ikke undersøkt hos pasienter som trenger hemodialyse (se pkt. 4.2).

## Nedsatt leverfunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 490 pasienter, der 118 pasienter hadde lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin  $\leq 1,0 \times \text{ULN}$  og ASAT  $> \text{ULN}$ , eller total bilirubin  $> 1,0$  til  $1,5 \times \text{ULN}$  og alle ASAT-verdier), hadde lett nedsatt leverfunksjon ingen effekt på farmakokinetikken til talazoparib. Farmakokinetikken til talazoparib hos pasienter med normal leverfunksjon, lett nedsatt leverfunksjon, moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin  $> 1,5$  til  $> 3,0 \times \text{ULN}$  og alle ASAT-verdier) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin  $> 3,0 \times \text{ULN}$  og alle ASAT-verdier) ble undersøkt i en farmakokinetisk studie. En farmakokinetisk populasjonsanalyse der det ble brukt data fra denne farmakokinetiske studien, indikerte at lett nedsatt, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke hadde en signifikant påvirkning på farmakokinetikken til talazoparib (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med talazoparib.

### Gentoksisitet

Talazoparib var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjonstest (Ames-test). Talazoparib var klastogent i en *in vitro*-analyse av kromosomavvik i humane lymfocytter i perifert blod og i en *in vivo* analyse av mikronuklei hos rotter ved eksponeringer tilsvarende klinisk relevante doser. Slik klastogenitet er i overensstemmelse med genomets manglende stabilitet som følge av den primære farmakologien til talazoparib, og indikerer en risiko for gentoksisitet hos mennesker.

### Toksisitet ved gjentatte doser

I toksisitetsstudier ved gjentatte doser hos rotte og hund inkluderte hovedfunnene ved subterapeutisk eksponering hypocellulær beinmarg med doseavhengig reduksjon i hematopoietiske celler, reduksjon av lymfatisk vev i flere organer og atrofi og/eller degenerative endringer i testikler, bitestikler og sædkanaler. Ytterligere funn ved høyere eksponeringer inkluderte doseavhengig økning i apoptose/nekrose i mage-tarm-kanal, lever og eggstokker. De fleste av de histopatologiske funnene var generelt reversible, mens testikkelfunnene var delvis reversible etter 4 uker med doseringsopphør.

Disse toksisitetfunnene samsvarer med farmakologien til talazoparib og dets distribusjonsmønster i vev.

### Utviklingstoksikologi

I en studie av fosterutvikling hos rotter resulterte talazoparib i embryoføtal død, fostermisdannelse (nedsunken øyefold, små øyne, delte stjernebrae, sammenvokst halsvirvelbue) og strukturelle variasjoner i bein ved en maternell systemisk AUC<sub>24</sub>-eksponering som var omtrent 0,09 ganger den relevante eksponeringen for mennesker ved anbefalt dose.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnhold

Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (sMCC) (mikrokrySTALLinsk cellulose og silikondioksid)

#### 0,25 mg kapselskall

Hypromellose (HPMC)  
Gult jernoksid (E 172)  
Titandioksid (E 171)

#### 1 mg kapselskall

Hypromellose (HPMC)  
Rødt jernoksid (E 172)  
Gult jernoksid (E 172)  
Titandioksid (E 171)

#### Trykkfarge

Skjellakk (E 904)  
Propylenglykol (E 1520)  
Ammoniumhydroksid (E 527)  
Svart jernoksid (E 172)  
Kaliumhydroksid (E 525)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Talzenna 0,25 mg harde kapsler

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) og varmeforseglet lokk av polypropylen (PP).



Pakningsstørrelse: esker med 30 kapsler i en HDPE-boks.

Perforert endoseblister av polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVdC) med avrivbar aluminiumsfolie. Pakningsstørrelser: esker med 30 × 1 kapsel, 60 × 1 kapsel eller 90 × 1 kapsel i endoseblister.

#### Talzenna 1 mg harde kapsler

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) og varmeklappet lokk av polypropylen (PP).  
Pakningsstørrelse: esker med 30 kapsler i en HDPE-boks.

Perforert endoseblister av polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVdC) med avrivbar aluminiumsfolie. Pakningsstørrelse: esker med 30 × 1 kapsel i endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Talzenna 0,25 mg harde kapsler

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

### Talzenna 1 mg harde kapsler

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2019

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 0,25 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 0,25 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelges hele. Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Talzenna 0,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 0,25 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 0,25 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL GJENNOMTRYKKSPAKNING (BLISTER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 0,25 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 0,25 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 × 1 kapsler  
60 × 1 kapsler  
90 × 1 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Svelges hele. Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Talzenna 0,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 0,25 mg kapsler  
talazoparib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 1 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 1 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelges hele. Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Talzenna 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 1 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 1 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 1 mg harde kapsler  
talazoparib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 1 mg talazoparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel  
30 × 1 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk  
Svelges hele. Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Talzenna 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talzenna 1 mg kapsler  
talazoparib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Talzenna 0,25 mg harde kapsler**

**Talzenna 1 mg harde kapsler**

talazoparib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Talzenna er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Talzenna
3. Hvordan du bruker Talzenna
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Talzenna
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Talzenna er og hva det brukes mot**

#### **Hva Talzenna er og hvordan det virker**

Talzenna inneholder virkestoffet talazoparib. Det er et legemiddel mot kreft som kalles en 'PARP (poly-ADP-ribose-polymerase)-hemmer'.

Pasienter med endringer (mutasjoner) i gener som kalles BRCA har risiko for å utvikle visse kreftformer. Talzenna virker ved å blokkere PARP, som er et enzym som reparerer skadet DNA i visse kreftceller. Som følge av dette kan ikke kreftcellene reparere seg selv, og vil derfor dø.

#### **Hva Talzenna brukes mot**

Talzenna brukes til å behandle voksne som har et unormalt nedarvet BRCA-gen, og som har brystkreft av typen HER2-negativ brystkreft.

Talzenna brukes når kreften har spredt seg rundt den opprinnelige svulsten, eller til andre deler av kroppen.

Legen vil utføre en test for å sikre at Talzenna passer for deg.

Dersom du har spørsmål om hvordan Talzenna fungerer, eller hvorfor du har fått foreskrevet dette legemidlet, kan du spørre legen din.

### **2. Hva du må vite før du bruker Talzenna**

#### **Bruk ikke Talzenna**

- dersom du er allergisk overfor talazoparib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du ammer.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Talzenna og under behandlingen dersom du opplever tegn eller symptomer som er beskrevet i dette avsnittet.

#### Lavt antall blodceller

Talzenna reduserer antall blodceller som røde blodceller (anemi), hvite blodceller (nøytropeni) eller antall blodplater (trombocytopeni). Tegn og symptomer du må være oppmerksom på er:

- **Anemi:** Du blir kortpustet, føler deg veldig sliten, har blek hud eller rask hjerterytme – dette kan være tegn på lavt antall røde blodceller.
- **Nøytropeni:** Infeksjon, frysninger/skjelvinger eller feber – dette kan være tegn på lavt antall hvite blodceller.
- **Trombocytopeni:** Du har blåmerker eller blødning som varer lenger enn vanlig hvis du har skadet deg – dette kan være tegn på lavt antall blodplater.

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver under behandlingen med Talzenna for å sjekke blodcellene dine (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater).

#### Alvorlige problemer med beinmargen

I sjeldne tilfeller kan lavt antall blodceller være tegn på mer alvorlige problemer med beinmargen, for eksempel «myelodysplastisk syndrom» (MDS) eller «akutt myelogen leukemi» (AML). Det er mulig at legen vil teste beinmargen for å kontrollere dette.

#### Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide og menn med partnere som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon. Se avsnittet «Prevensjon hos menn og kvinner» nedenfor.

### **Barn og ungdom**

Talzenna skal ikke brukes til barn og ungdom (under 18 år).

### **Andre legemidler og Talzenna**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette omfatter også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette skyldes at Talzenna kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Enkelte legemidler kan også påvirke hvordan Talzenna virker.

Spesielt kan følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger med Talzenna:

- Amiodaron, karvedilol, dronedaron, propafenon, kinidin, ranolazin og verapamil - brukes vanligvis til behandling av hjerteproblemer.
- Antibiotika som klaritromycin og erytromycin - brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Itrakonazol og ketokonazol - brukes til behandling av soppinfeksjoner.
- Kobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir og tipranavir - brukes til behandling av HIV-infeksjoner/AIDS.
- Ciklosporin - brukes ved organtransplantasjon for å forhindre avvisning.
- Lapatinib - brukes til behandling av pasienter med visse typer brystkreft.
- Kurkumin (finnes f.eks. i gurkemeie) i enkelte legemidler (se også avsnittet under; «Inntak av Talzenna sammen med mat og drikke»).

Følgende legemidlene kan redusere effekten av Talzenna:

- Karbamazepin og fenytoin - legemidler mot epilepsi som brukes til å behandle anfall og kramper.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes til å behandle lett depresjon og angst.

### **Inntak av Talzenna sammen med mat og drikke**

Unngå å ta kosttilskudd som inneholder kurkumin mens du tar Talzenna, da det kan øke bivirkningene

av Talzenna. Kurkumin finnes i roten til gurkemeie. Du bør unngå bruk av store mengder gurkemeierot, men bruk som krydder i mat vil sannsynligvis ikke være noe problem.

### **Graviditet**

Talzenna kan forårsake fosterskade. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid. Legen din vil utføre en graviditetstest før du kan starte med Talzenna.

- Du skal ikke bruke Talzenna hvis du er gravid.
- Du må unngå å bli gravid mens du tar Talzenna.
- Diskuter prevensjon med legen din om det er noen mulighet for at du eller partneren din kan bli gravid.

### **Prevensjon hos menn og kvinner**

**Kvinner** som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med Talzenna og i minst 7 måneder etter den siste dosen av Talzenna. Siden bruk av hormonelle prevensjonsmidler ikke anbefales ved brystkreft må du bruke to ikke-hormonelle prevensjonsmetoder. Rådfør deg med helsepersonell om hvilke prevensjonsmetoder som passer for deg.

**Menn** med kvinnelig partner som er gravid eller kan bli gravid skal bruke sikker prevensjon under behandling med Talzenna og i minst 4 måneder etter siste dose (selv etter sterilisering (vasektomi)).

### **Amming**

Du må unngå å amme mens du tar Talzenna og i minst 1 måned etter siste dose. Det er ikke kjent om Talzenna går over i morsmelk.

### **Fertilitet**

Talazoparib kan gi nedsatt fertilitet hos menn.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Talzenna kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du føler deg svimmel, svak eller trett (dette er svært vanlige bivirkninger av Talzenna), bør du unngå å kjøre eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Talzenna**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye legemiddel du skal ta**

Den anbefalte dosen er én 1 mg kapsel tatt gjennom munnen én gang daglig.

Hvis du får noen av bivirkningene som er nevnt i avsnitt 4 mens du tar Talzenna kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten midlertidig eller permanent. Dosen kan reduseres til 0,75 mg (tatt som tre 0,25 mg kapsler) én gang daglig, eller 0,5 mg (tatt som to 0,25 mg kapsler) én gang daglig, eller 0,25 mg (én 0,25 mg kapsel) én gang daglig.

Svelg kapselen hel med et glass vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses. Du kan ta Talzenna med mat eller mellom måltidene. Du skal ikke åpne kapslene; kontakt med kapselinnholdet må unngås.

### **Dersom du tar for mye av Talzenna**

Dersom du har tatt mer Talzenna enn din normale dose må du straks kontakte legen eller nærmeste sykehus. Akutt behandling kan være nødvendig.

Ta med esken og dette pakningsvedlegget slik at legen får vite hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Talzenna**

Dersom du hopper over en dose eller kaster opp skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel eller en kapsel du har kastet opp.

### **Dersom du avbryter behandling med Talzenna**

Ikke slutt å ta Talzenna før legen din sier at du skal slutte.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Si øyeblikkelig fra til legen hvis du opplever noen av følgende symptomer, som kan være tegn på alvorlig blodsykdom:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Du er kortpustet, føler deg veldig sliten, har blek hud eller rask hjerterytme – dette kan være tegn på lavt antall røde blodceller (anemi).
- Infeksjon, frysninger/skjelvinger, eller du føler deg varm/har feber – dette kan være tegn på lavt antall hvite blodceller (nøytropeni).
- Du har blåmerker eller blødning som varer lenger enn vanlig hvis du har skadet deg – dette kan være tegn på lavt antall blodplater (trombocytopeni).

### **Si fra til legen din dersom du får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Lavt antall hvite blodceller, røde blodceller og blodplater
- Nedsatt matlyst
- Følelse av svimmelhet
- Hodepine
- Kvalme
- Oppkast
- Diaré
- Magesmerter
- Hårtap

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Endret smakssans (dysgeusi)
- Fordøyelsesproblemer
- Betennelse i munnen

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Talzenna**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen eller blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.



Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis pakningen er ødelagt eller hvis det ser ut som at den har vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Hva Talzenna inneholder

- Virkestoffet er talazoparib. Talzenna harde kapsler finnes i ulike styrker.
- Talzenna 0,25 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 0,25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg harde kapsler: Hver kapsel inneholder talazoparibtosylat tilsvarende 1 mg talazoparib.

Andre innholdsstoffer er:

- Kapselinnhold: silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (sMCC) (mikrokrySTALLinsk cellulose og silikondioksid).
- 0,25 mg kapselskall: hypromellose (HPMC), gult jernoksid (E 172) og titandioksid (E 171)
- 1 mg kapselskall: hypromellose (HPMC), gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171) og rødt jernoksid (E 172)

Blekk: skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), ammoniumhydroksid (E 527), svart jernoksid (E 172) og kaliumhydroksid (E 525).

### Hvordan Talzenna ser ut og innholdet i pakningen

Talzenna 0,25 mg leveres som ugjennomsiktig, ca. 14,30 mm × 5,32 mm hard kapsel med elfenbenshvit kapseltopp (med «Pfizer» i svart trykk) og hvit kapselbunn (med «TLZ 0.25» i svart trykk).

Talzenna 1 mg leveres som ugjennomsiktig, ca. 14,30 mm × 5,32 mm hard kapsel med lyserød kapseltopp (med «Pfizer» i svart trykk) og hvit kapselbunn (med «TLZ 1» i svart trykk).

Talzenna 0,25 mg er tilgjengelig i perforert endose blisterpakninger med 30, 60 eller 90 harde kapsler og i plastbokser med 30 harde kapsler.

Talzenna 1 mg er tilgjengelig i perforert endose blisterpakninger med 30 harde kapsler og i plastbokser med 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

**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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd  
Tel: +356 21344610

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

**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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.