

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 (tabell 2). Anbefalte dosereduksjoner er angitt i tabell 1.

Tabell 1. Dosejusteringer ved toksisitet

	Dosenivå
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

	Seponér Talzenna til nivåene er	Fortsett med Talzenna
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 seponér

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 (totalt bilirubin ≤ 1 × øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN, eller totalt bilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN og alle ASAT-verdier). Det er ikke gjort studier med Talzenna hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > 1,5 til 3,0 × ULN og alle ASAT-verdier) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > 3,0 × ULN og alle ASAT-verdier) (se pkt. 5.2). Talzenna kan bare

brukes hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom fordelene oppveier den potensielle risikoen. Pasienten må overvåkes nøye med hensyn til leverfunksjon og bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

Det kreves ingen dosejustering hos eldre pasienter (≥ 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 før 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 2 av 584 (0,3 %) 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 vasektomi) 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 (H₂RA) 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 ≥ 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 (%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
<i>Svært vanlige</i>			
Trombocytopeni ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemi ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Nøytropeni ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopeni ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Vanlige</i>			
Lymfopeni ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
<i>Svært vanlige</i>			
Redusert matlyst	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Nevrologiske sykdommer			
<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)
Gastrointestinale sykdommer			
<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 ^f	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
Hud- og underhudssykdommer			
<i>Svært vanlige</i>			
Alopesi ^g	110 (22,3)	N/A	N/A
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
<i>Svært vanlige</i>			

Organklasser Frekvens Foretrukket term	Alle grader* n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Fatigue ^h	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: L01XX60

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 PARP-hemmer 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 kreftcellerlinjer som har defekter i

DNA-reparasjonsgener fører til økte nivåer av γ H2AX, en markør for DNA-dobbeltråddbrudd, og resulterer i redusert celleproliferasjon og økt apoptose. Talazoparib 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 γ 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[®]. 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

	Talazoparib (N = 287)	Kjemoterapi (N = 144)
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 %)
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 (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
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 = brystkreftisiko-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*

	Talazoparib	Kjemoterapi
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 ^a (95 % KI)	0,54 (0,41, 0,71)	
2-sidig p-verdi ^b	p<0,0001	
OS (sluttanalyse) ^c	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 ^a (95 % KI)	0,85 (0,67, 1,07) ^c	
2-sidig p-verdi ^b	p = 0,1693	
Objektiv respons iht. utprøver ^{d,e}	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 ^f	p<0,0001	
Varighet av respons iht. utprøver ^d	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 = interkvartil 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.

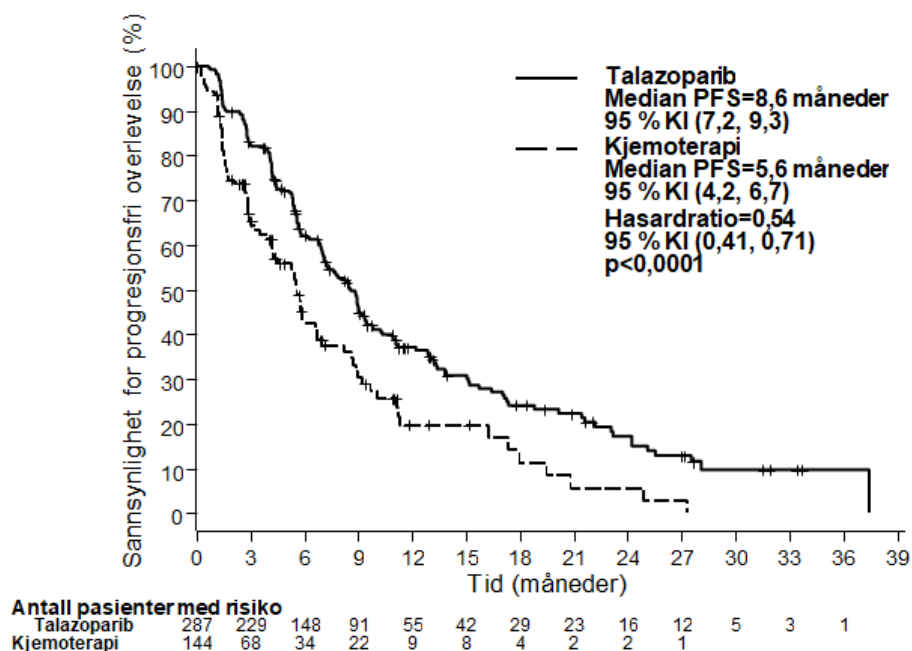
c. Ved tidspunktet for sluttanalyse av OS fikk henholdsvis 46,3 % og 41,7 % av pasientene randomisert i talazoparib-armen og kjemoterapiarmen senere platinabasert behandling, og henholdsvis 4,5 % og 32,6 % fikk senere behandling med en PARP-hemmer.

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

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

f. Stratifisert CMH-test.

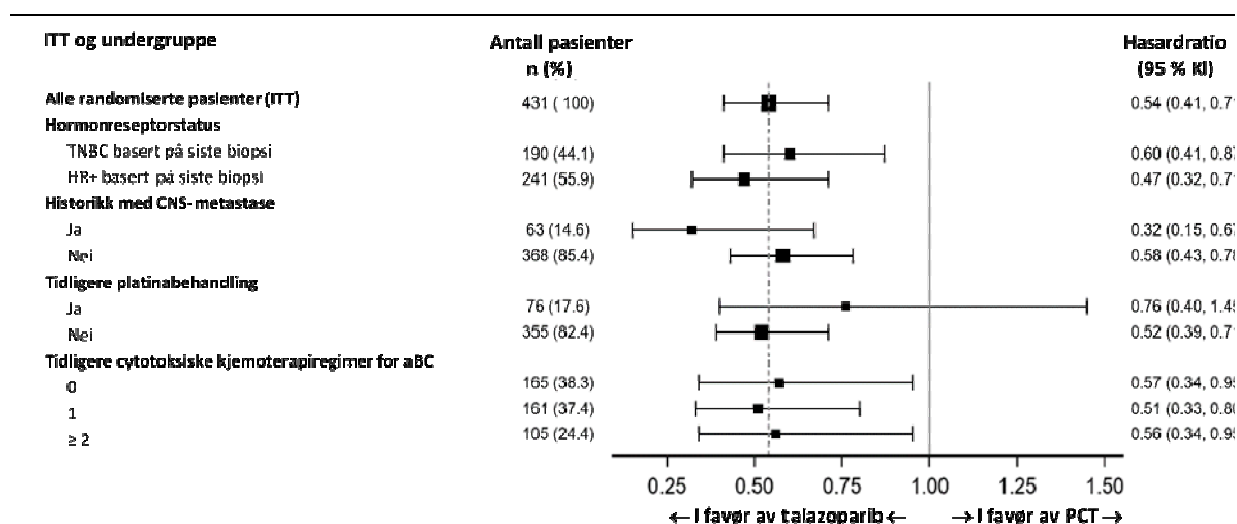
Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for PFS – EMBRACA-studien



Forkortelser: KI = konfidensintervall; PFS = progresjonsfri overlevelse

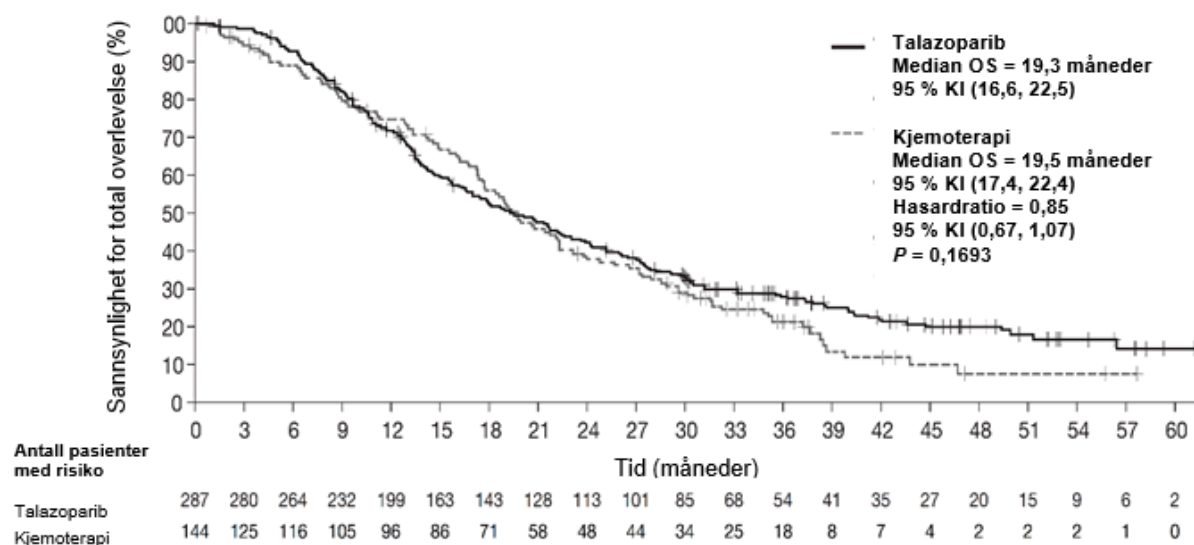
En rekke forhåndsdefinerte PFS-analyser i undergrupper ble utført basert på prognostiske faktorer og baselinekarakteristikk for å undersøke den interne overensstemmelsen for behandlingseffekt. I samsvar med de samlede resultatene ble det observert en reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død 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 protonpumpehemmere.

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 nyrefunksjon 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.

Biotransformasjon

Talazoparib gjennomgår minimal metabolisme i lever hos mennesker. Etter oral administrering av en enkeltdose på 1 mg [^{14}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 membran-transportørene (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 (± 58) timer, og gjennomsnittlig (variabilitet fra person til person) tilsynelatende oral clearance (CL/F) var 6,5 (31 %) l/time hos kreftpasienter. Hos 6 kvinnelige pasienter som fikk en enkelt oral dose [^{14}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 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 er ikke undersøkt hos pasienter med 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) (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 toksisitetsfunnene 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 sternebrae, sammenvokst halsvirvelbue) og strukturelle variasjoner i bein ved en maternell systemisk AUC₂₄-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

3 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 varmemforseglet 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 varmemforseglet 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 UTLEVERING

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

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 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>

**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 ugjennomsiktige, ca. 14,30 mm × 5,32 mm harde kapsler med elfenbenshvit kapseltopp (med «Pfizer» i svart trykk) og hvit kapselbunn (med «TLZ 0.25» i svart trykk).

Talzenna 1 mg leveres som ugjennomsiktige, ca. 14,30 mm × 5,32 mm harde kapsler 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
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Tyskland

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

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel. +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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>.