ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Talzenna 0,1 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,1 mg di talazoparib.

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

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

Talzenna 1 mg capsule rigide

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Talzenna 0,1 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, di circa 14 mm × 5 mm con cappuccio bianco (con impresso "Pfizer" in nero) e corpo bianco (con impresso "TLZ 0.1" in nero).

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

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

Talzenna 1 mg capsule rigide

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro della mammella

Talzenna è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da cancro della mammella HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).
I pazienti con cancro della mammella positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina.

Cancro della prostata

Talzenna è indicato in combinazione con enzalutamide per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) nei quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Selezione dei pazienti

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

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

Cancro della prostata
Non è richiesto il test di mutazione tumorale per la selezione dei pazienti con mCRPC per il trattamento con Talzenna.

Posologia

Monoterapia con Talzenna (cancro della mammella)
La dose raccomandata è 1 mg di talazoparib una volta al giorno. I pazienti devono essere trattati fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Talzenna in combinazione con enzalutamide (cancro della prostata)
La dose raccomandata è 0,5 mg di talazoparib in combinazione con 160 mg di enzalutamide una volta al giorno. I pazienti devono essere trattati fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

La castrazione medica con l'analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Fare riferimento alle informazioni complete sul medicinale enzalutamide per la posologia raccomandata.

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

Aggiustamenti della dose
Al fine di gestire eventuali reazioni avverse al farmaco, è necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento o una riduzione della dose sulla base della severità e della presentazione clinica (vedere tabella 1). I livelli di riduzione della dose raccomandati per talazoparib in monoterapia (cancro della mammella) e per talazoparib quando usato in combinazione con enzalutamide (cancro della prostata) sono indicati rispettivamente nella tabella 2 e nella tabella 3.

Prima di iniziare la terapia con talazoparib è necessario eseguire un emocromo completo e continuare a monitorarlo mensilmente e quando clinicamente indicato (vedere tabella 1 e paragrafo 4.4).

Tabella 1. Aggiustamenti della dose per reazioni avverse

	Sospendere Talzenna fino al raggiungimento di	**Riprendere Talzenna**
Emoglobina < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	Riprendere Talzenna alla dose inferiore successiva
Conta piastrine < 50 000/µL	≥ 75 000/µL	
Conta neutrofili < 1 000/µL	≥ 1 500/µL	
Reazione avversa non-ematologica di Grado 3 o di Grado 4	≤ Grado 1	Prendere in considerazione la ripresa di Talzenna alla dose inferiore successiva o interrompere il trattamento

Tabella 2. Livelli di riduzione della dose per la monoterapia con talazoparib (cancro della mammella)

	Livello di dose di talazoparib (cancro della mammella)
Dose iniziale raccomandata	1 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	0,75 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	0,5 mg una volta al giorno
Terza riduzione della dose	0,25 mg una volta al giorno

Tabella 3. Livelli di riduzione della dose per talazoparib quando usato in combinazione con enzalutamide (cancro della prostata)

	Livello di dose di talazoparib (cancro della prostata)
Dose iniziale raccomandata	0,5 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	0,35 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	0,25 mg una volta al giorno
Terza riduzione della dose	0,1 mg una volta al giorno

Fare riferimento alle informazioni complete sul medicinale enzalutamide per l'aggiustamento della dose in caso di reazioni avverse associate a enzalutamide.

La capsula da 0,1 mg deve essere utilizzata per supportare le modifiche della dose e non è intercambiabile con altri dosaggi.

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

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

Talzenna quando usato in combinazione con enzalutamide (cancro della prostata)
L'effetto della co-somministrazione di inibitori della P-gp sull'esposizione a talazoparib quando talazoparib è somministrato in combinazione con enzalutamide non è stato studiato. Pertanto, l'uso concomitante di inibitori della P-gp durante il trattamento con talazoparib deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤ 1 × limite superiore di normalità [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] > ULN, o bilirubina totale da > 1,0 a 1,5 × ULN e AST qualsiasi), compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3,0 × ULN e AST qualsiasi) o compromissione epatica severa (bilirubina totale > 3,0 × ULN e AST qualsiasi) (vedere paragrafo 5.2). Talzenna in combinazione con enzalutamide non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (classificazione Child-Pugh C) poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

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

Cancro della prostata
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (60 mL/min ≤ clearance della creatinina [CrCL] < 90 mL/min). Per i pazienti con compromissione renale moderata (30 mL/min ≤ CrCL < 60 mL/min), la dose raccomandata di Talzenna è di 0,35 mg una volta al giorno in combinazione con enzalutamide per via orale una volta al giorno. Per i pazienti con compromissione renale severa (15 mL/min ≤ CrCL < 30 mL/min), la dose raccomandata di Talzenna è di 0,25 mg una volta al giorno in combinazione con enzalutamide una volta al giorno. Talzenna non è stato studiato in pazienti con CrCL < 15 mL/min o che necessitino di emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

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

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

Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta

Sono stati riportati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) in pazienti che hanno ricevuto PARP-inibitori (inibitori della poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi), incluso il talazoparib. Complessivamente, sono stati riportati casi di SMD/LMA in < 1% di pazienti con tumori solidi trattati con talazoparib nell'ambito di studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Potenziali fattori contribuenti allo sviluppo di SMD/LMA includono: precedente chemioterapia a base di platino, altri agenti che danneggiano il DNA o radioterapia. È necessario eseguire un emocromo completo al basale, seguito da monitoraggio su base mensile volto a rilevare eventuali segni di tossicità ematologica durante il trattamento. In caso di diagnosi di SMD/LMA, è necessario interrompere l'assunzione di talazoparib.

Eventi tromboembolici venosi

In pazienti con mCRPC è stata osservata una maggiore incidenza di eventi tromboembolici venosi con Talzenna in combinazione con enzalutamide rispetto a enzalutamide in monoterapia. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e trattati come appropriato dal punto di vista medico (vedere paragrafo 4.8).

Contraccezione in donne in età fertile

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Talazoparib è un substrato delle proteine di trasporto del farmaco P-gp e BCRP (*breast cancer resistance protein,* proteina di resistenza del cancro della mammella) e viene eliminato principalmente per escrezione renale come composto immodificato.

Agenti che possono influire sulle concentrazioni di talazoparib nel plasma

Inibitori della P-gp

Effetto di enzalutamide
La co-somministrazione con enzalutamide 160 mg aumenta l'esposizione a talazoparib di circa 2 volte. La somministrazione di talazoparib 0,5 mg al giorno in combinazione con enzalutamide raggiunge approssimativamente la stessa concentrazione minima (C_{trough}) allo stato stazionario riportata per talazoparib 1 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2). Quando Talzenna viene co-somministrato con enzalutamide, la dose iniziale di Talzenna è 0,5 mg (vedere paragrafo 4.2). L'interazione di dosi diverse da 160 mg di enzalutamide con talazoparib non è stata quantificata.

L'effetto della co-somministrazione di altri inibitori della P-gp sull'esposizione a talazoparib quando talazoparib è somministrato in combinazione con enzalutamide non è stato studiato. Se la co-somministrazione di inibitori della P-gp non può essere evitata, quando Talzenna viene somministrato con enzalutamide, il paziente deve essere monitorato per un potenziale aumento delle reazioni avverse.

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

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

Induttori della P-gp
I dati ottenuti da uno studio di interazione farmaco-farmaco in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di una singola dose di 1 mg di talazoparib e di dosi giornaliere multiple di un induttore della P-gp, rifampina 600 mg, somministrato 30 minuti prima del talazoparib nel giorno della dose del talazoparib, ha incrementato la C_{max} di circa il 37%, lasciando invariata la AUC_{inf} rispetto a una singola dose di 1 mg di talazoparib somministrata da sola. Questo è probabilmente l'effetto combinato di entrambe le azioni di induzione e di inibizione della P-gp indotte dalla rifampina, osservate nelle condizioni sperimentali durante lo studio di interazione farmaco-farmaco. Non sono necessari aggiustamenti della dose di talazoparib in caso di somministrazione concomitante con rifampina. Tuttavia, gli effetti di altri induttori della P-gp sull'esposizione al talazoparib non sono stati studiati. Altri induttori della P-gp (inclusi ma non limitati a carbamazepina, fenitoina ed Erba di San Giovanni, o iperico) possono ridurre l'esposizione al talazoparib.

Inibitori della BCRP
L'effetto degli inibitori della BCRP sulla PK di talazoparib non è stato studiato *in vivo*. La somministrazione concomitante di talazoparib e inibitori della BCRP può incrementare l'esposizione a talazoparib. L'uso concomitante di forti inibitori della BCRP (inclusi ma non limitati a curcumina e

ciclosporina) deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante di forti inibitori della BCRP non può essere evitata, il paziente deve essere monitorato al fine di rilevare eventuali incrementi delle reazioni avverse.

Effetto degli agenti antiacidi
L'analisi di farmacocinetica di popolazione indica che la somministrazione concomitante di agenti antiacidi, inclusi inibitori di pompa protonica e antagonisti dei recettori H2 dell'istamina (H_2RA) o altri agenti antiacidi, non ha avuto un impatto rilevante sull'assorbimento di talazoparib.

Contraccezione ormonale per via sistemica
Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco tra talazoparib e contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in uomini e donne

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

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

Gravidanza

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

Allattamento

Non è noto se talazoparib sia escreto nel latte materno umano. Il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso, pertanto è controindicato (vedere paragrafo 4.3) l'allattamento al seno durante il trattamento con Talzenna e per almeno 1 mese dopo la dose finale.

Fertilità

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

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

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

Quando Talzenna viene somministrato in combinazione con enzalutamide, fare riferimento anche alle informazioni complete sul medicinale enzalutamide per gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Talzenna è basato sui dati aggregati di 1 088 pazienti, compresi 690 pazienti che hanno ricevuto talazoparib in monoterapia ad una dose di 1 mg al giorno in studi clinici sui tumori solidi e 398 pazienti con mCRPC che hanno ricevuto talazoparib 0,5 mg in combinazione con enzalutamide 160 mg nello studio TALAPRO-2.

Le reazioni avverse più comuni (≥ 20%) in pazienti trattati con talazoparib in questi studi clinici sono state anemia (55,6%), stanchezza (52,5%), nausea (35,8%), neutropenia (30,3%), trombocitopenia (25,2%) e appetito ridotto (21,1%). Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 più comuni (≥ 10%) di talazoparib sono state anemia (39,2%), neutropenia (16,5%) e trombocitopenia (11,1%).

Modifiche della dose (riduzioni o interruzioni della dose) a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 58,7% dei pazienti trattati con Talzenna 1 mg in monoterapia. Le reazioni avverse più comuni, che hanno reso necessarie modifiche della dose, sono state anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%). L'interruzione definitiva dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 2,9% dei pazienti trattati con Talzenna; la reazione più comune è stata l'anemia (0,6%). La durata mediana dell'esposizione è stata di 5,6 mesi (intervallo 0,0-70,2).

Interruzioni della dose di Talzenna dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 62,1% dei pazienti con mCRPC trattati con Talzenna in combinazione con enzalutamide; la reazione più comune è stata l'anemia (44%). Riduzioni della dose di Talzenna dovute a reazioni avverse si sono verificate nel 52,8% dei pazienti; la reazione più comune è stata l'anemia (43,2%). L'interruzione definitiva di Talzenna a causa di reazioni avverse si è verificata nel 18,8% dei pazienti; la reazione più comune è stata l'anemia (8,3%). La durata mediana dell'esposizione a talazoparib è stata di 86 settimane (intervallo 0,29-186,14).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riepilogate nella tabella 4 sulla base di un set di dati aggregati ed elencate per sistemi e organi e categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10) e non comune (≥ 1/1 000, < 1/100). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse sulla base del set di dati aggregati da 8 studi (N = 1 088)

Classificazione per sistemi e organi **Frequenza** **Termine preferito**	**Tutti i gradi** **n (%)**	**Grado 3** **n (%)**	**Grado 4** **n (%)**
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)			
Non comune			
Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta[a]	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune			
Trombocitopenia[b]	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)
Anemia[c]	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)
Neutropenia[d]	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leucopenia[e]	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
Comune			
Linfopenia[f]	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune			
Appetito ridotto	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)

Classificazione per sistemi e organi **Frequenza** **Termine preferito**	**Tutti i gradi n (%)**	**Grado 3 n (%)**	**Grado 4 n (%)**
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune			
Capogiro	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Cefalea	207 (19,0)	8 (0,7)	N.A.
Comune			
Disgeusia	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie vascolari			
Comune			
Tromboembolia venosa*[g]	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
Patologie gastrointestinali			
Molto comune			
Vomito	167 (15,3)	9 (0,8)	0 (0,0)
Diarrea	205 (18,8)	4 (0,4)	0 (0,0)
Nausea	389 (35,8)	10 (0,9)	N.A.
Dolore addominale[h]	162 (14,9)	12 (1,1)	N.A.
Comune			
Stomatite	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	69 (6,3)	0 (0,0)	N.A.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune			
Alopecia	189 (17,4)	N.A.	N.A.
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune			
Stanchezza[i]	571 (52,5)	58 (5,3)	N.A.

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

* Sono state riportate reazioni avverse di Grado 5.

a. Vedere anche paragrafo 4.4.

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

c. Include i termini preferiti anemia, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita e conta eritrocitaria diminuita.

d. Include i termini preferiti neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

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

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

g. Include i termini preferiti embolia polmonare, trombosi venosa profonda, embolia venosa e trombosi venosa. Vedere paragrafo 4.4.

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

i. Include i termini preferiti stanchezza e astenia.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Mielosoppressione

Sono stati riportati casi molto frequenti di reazioni avverse correlate alla mielosoppressione quali anemia, neutropenia e trombocitopenia in pazienti trattati con talazoparib. Sono stati riportati eventi di Grado 3 e Grado 4 correlati alla mielosoppressione: anemia 37,8% e 1,5% dei pazienti, neutropenia 15,0% e 1,6% e trombocitopenia 8,1% e 3,0%. Non sono stati riportati decessi dovuti a reazioni avverse correlate alla mielosoppressione.

Negli studi in monoterapia (popolazione trattata con 1 mg/giorno), gli eventi avversi correlati alla mielosoppressione più frequenti associati alle modifiche della dose sono stati anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%), riportati in circa il 30% dei pazienti nella popolazione trattata con talazoparib 1 mg/giorno, mentre l'evento associato all'interruzione definitiva del farmaco in studio è stata l'anemia, riportata nello 0,6% dei pazienti.

Nei pazienti con mCRPC trattati con talazoparib in combinazione con enzalutamide, l'anemia ha determinato l'interruzione della dose di talazoparib nel 44,0% dei pazienti, una conta dei neutrofili diminuita nel 13,6% e una conta delle piastrine diminuita nel 7,8%. Nel complesso, il 42,5% dei pazienti ha avuto bisogno di trasfusioni di sangue. La trasfusione di sangue più comune è stata quella di eritrociti concentrati (39,2%). L'interruzione del trattamento a causa di anemia, neutropenia e trombocitopenia si è verificata rispettivamente nell'8,3%, nel 3,3% e nello 0,5% dei pazienti.

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK04

Meccanismo d'azione

Talazoparib è un inibitore degli enzimi PARP (PARP1 [IC_{50}=0,7 nM] e PARP2 [IC_{50}=0,3 nM]). Gli enzimi PARP sono coinvolti nelle vie di segnalazione della risposta cellulare al danno del DNA quali la riparazione del DNA, la trascrizione genica e la morte cellulare. I PARP-inibitori (PARPi) esercitano effetti citotossici sulle cellule tumorali mediante 2 meccanismi, inibizione dell'attività catalitica di PARP e cattura di PARP, laddove il legame delle proteine PARP a un PARPi non si dissocia rapidamente dal DNA danneggiato, impedendo quindi la riparazione, la replicazione e la trascrizione del DNA, determinando quindi l'apoptosi e/o la morte cellulare. Il trattamento di linee cellulari tumorali che presentano difetti nei geni di riparazione del DNA con l'agente singolo talazoparib porta a un incremento dei livelli di γH2AX, un marker delle rotture del doppio filamento del DNA, con conseguente riduzione della proliferazione cellulare e incremento dell'apoptosi. L'attività antitumorale del talazoparib è stata osservata anche in un modello di xenotrapianto di cancro della mammella con mutazione BRCA paziente derivato (PDX), in cui il paziente era stato precedentemente trattato con regime a base di platino, nonché in un modello di xenotrapianto di cancro della prostata positivo al recettore degli androgeni (*androgen receptor,* AR). In questi modelli di PDX il talazoparib ha ridotto la crescita tumorale e incrementato i livelli di γH2AX e l'apoptosi nei tumori.

Gli effetti antitumorali dell'inibizione combinata dell'attività di PARP e AR si basano sui seguenti meccanismi: l'inibizione della segnalazione dell'AR sopprime l'espressione dei geni di riparazione attraverso ricombinazione omologa (*homologous recombination repair,* HRR) incluso BRCA1, con conseguente sensibilità all'inibizione di PARP. È stato dimostrato che l'attività di PARP1 è necessaria per la massima funzione dell'AR e quindi l'inibizione di PARP può ridurre la segnalazione dell'AR e aumentare la sensibilità agli inibitori della segnalazione dell'AR. La resistenza clinica al blocco dell'AR è talvolta associata alla co-delezione di RB1 e BRCA2, che a sua volta è associata alla sensibilità all'inibizione di PARP.

Elettrofisiologia cardiaca

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

Efficacia e sicurezza clinica

Cancro della mammella localmente avanzato o metastatico con mutazione germinale BRCA (gBRCAm) HER2-negativo

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

Dei 431 pazienti randomizzati nello studio EMBRACA, per 408 (95%) è stato confermato in un laboratorio centrale il riscontro di una gBRCAm patogena o sospetta patogena mediante un test dello studio clinico; di questi, 354 (82%) sono stati confermati mediante l'uso di BRACAnalysis CDx. Lo stato della mutazione BRCA (positivo al gene di suscettibilità al cancro della mammella 1 [BRCA1] o positivo al gene di suscettibilità al cancro della mammella 2 [BRCA2]) è risultato simile nei due bracci di trattamento.

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

Le caratteristiche demografiche dei pazienti, quelle relative al basale e alla malattia sono state generalmente simili nei due bracci di trattamento (vedere tabella 5).

Tabella 5. Caratteristiche demografiche, al basale e della malattia - Studio EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	**Chemioterapia (N = 144)**
Età mediana (y [intervallo])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Categoria anagrafica (y), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
Da 50 a < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Sesso, n (%)		
Donna	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Uomo	4 (1,4%)	3 (2,1%)

Tabella 5. Caratteristiche demografiche, al basale e della malattia - Studio EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	**Chemioterapia (N = 144)**
Etnia, n (%)		
Asiatica	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Nera o afro-americana	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Bianca	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Altro	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Non indicata	47 (16,4%)	18 (12,5%)
ECOG performance status, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Assente	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Stato del recettore ormonale, n (%)		
HER2-positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triplo-negativo	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Positivo al recettore ormonale (ER-positivo o PgR-positivo)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Stato BRCA secondo valutazione del laboratorio centrale o locale, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
Positivo alla mutazione BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Positivo alla mutazione BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tempo trascorso dalla diagnosi iniziale di cancro della mammella alla diagnosi di cancro della mammella avanzato (anni)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Minimo, massimo	0, 22	0, 24
Categorie per il tempo trascorso dalla diagnosi iniziale di cancro della mammella alla diagnosi di cancro della mammella avanzato		
< 12 mesi	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 mesi	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Numero di regimi citotossici precedenti per il trattamento di tumore localmente avanzato o metastatico		
Media (dev. std.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Minimo, massimo	0, 4	0, 3
Numero di pazienti precedentemente sottoposti a regimi citotossici per il trattamento di tumore localmente avanzato o metastatico, n (%)		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)
≥ 4	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Numero di pazienti sottoposti a precedenti terapie, n (%)		
Taxani	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracicline	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platino	46 (16,0%)	30 (20,8%)

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

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

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, esito primario (*outcome primario*) di efficacia, con Talzenna rispetto alla chemioterapia. Non è stato rilevato alcun effetto statisticamente significativo sull'OS al momento dell'analisi finale dell'OS. I dati sull'efficacia per EMBRACA sono riepilogati nella tabella 6. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sono rappresentate rispettivamente nella figura 1 e nella figura 3.

Tabella 6. Riepilogo dei risultati sull'efficacia - Studio EMBRACA*

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

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

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

a. L'hazard ratio era basato sul modello di regressione di Cox stratificato con il trattamento come unica covariata (fattori di stratificazione: numero di regimi di chemioterapia citotossica precedente, stato triplo-negativo, storia di metastasi nel sistema nervoso centrale) ed era relativo alla chemioterapia complessiva con < 1 a favore del talazoparib.

b Test log-rank stratificato.

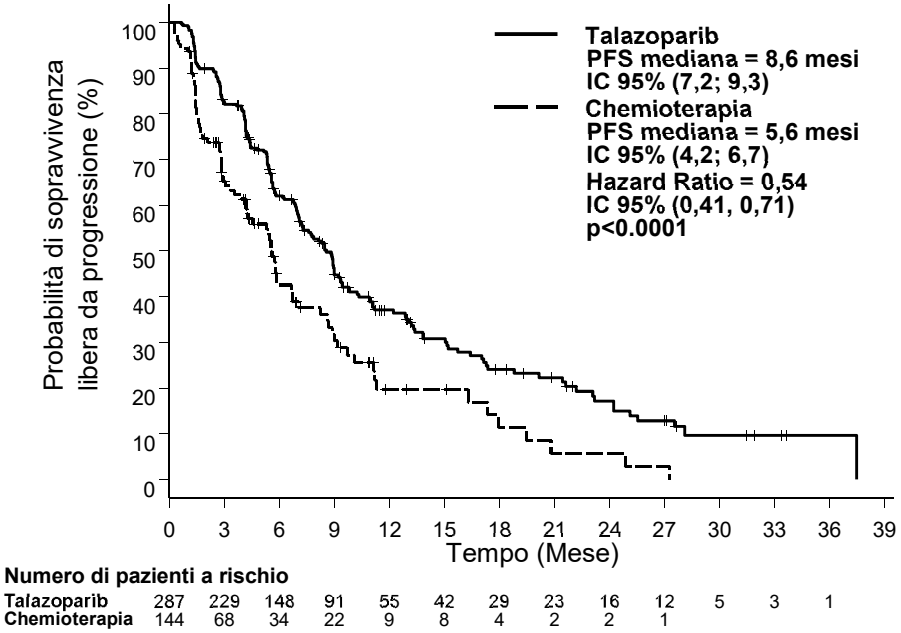
c. Al momento dell'analisi finale dell'OS, il 46,3% e il 41,7% dei pazienti randomizzati rispettivamente nei bracci di trattamento con talazoparib e chemioterapia è stato successivamente sottoposto a una terapia a base di platino e il 4,5% e il 32,6% è stato successivamente sottoposto a un trattamento con un inibitore di PARP.

d. Condotta sull'ITT con popolazione con malattia misurabile che aveva mostrato una risposta obiettiva. Il tasso di risposta completa è stato del 5,5% con talazoparib rispetto allo 0% del braccio di trattamento con chemioterapia.

e. Secondo RECIST 1.1, la conferma di CR/PR non era necessaria.

f. Test CMH stratificato.

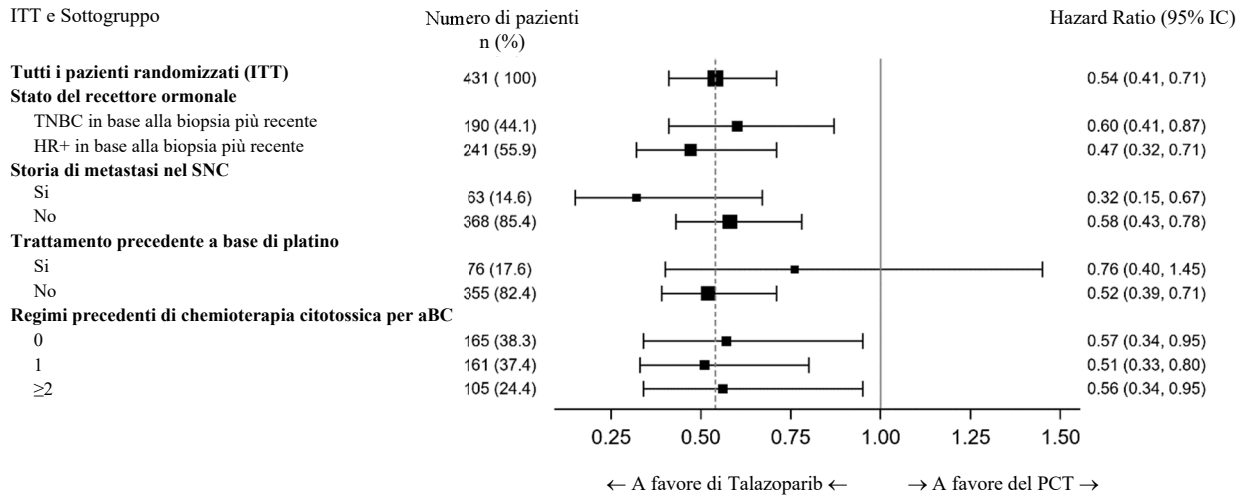
Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della PFS - Studio EMBRACA



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

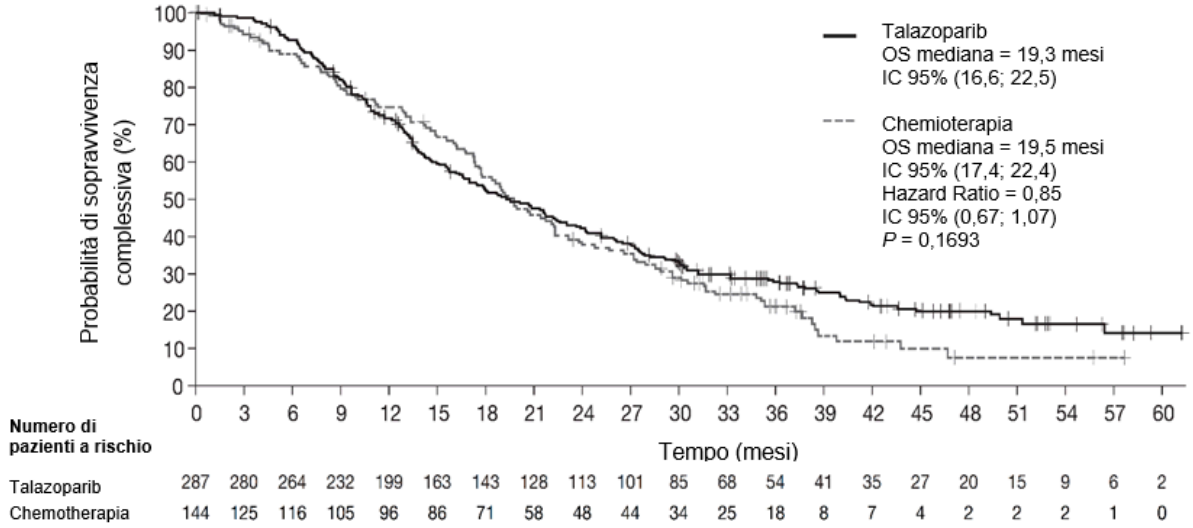
È stata effettuata una serie di analisi per sottogruppi pre-specificati sulla PFS sulla base dei fattori prognostici e delle caratteristiche al basale per studiare la coerenza interna dell'effetto del trattamento. Coerentemente con i risultati complessivi, è stata osservata una riduzione del rischio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

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



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

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



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

Cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC)

Studio TALAPRO-2
TALAPRO-2 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui pazienti (N = 805) con mCRPC sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Talzenna 0,5 mg una volta al giorno in combinazione con enzalutamide 160 mg una volta al giorno oppure assegnati a un braccio di confronto con placebo in combinazione con enzalutamide 160 mg una volta al giorno. Tutti i pazienti hanno ricevuto un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) o erano stati sottoposti a precedente orchiectomia bilaterale e dovevano aver mostrato progressione con una precedente terapia di deprivazione androgenica. Era consentito un precedente trattamento con abiraterone o chemioterapia a base di taxani per cancro della prostata metastatico sensibile alla castrazione (mCSPC).

La randomizzazione è stata stratificata in base a (1) precedente trattamento con abiraterone o chemioterapia a base di taxani rispetto a nessun trattamento precedente di questo tipo e in base a (2) stato di mutazione del gene HRR, testato prospetticamente mediante sequenziamento di nuova generazione del tessuto tumorale usando FoundationOne CDx o del DNA tumorale circolante (ctDNA) usando FoundationOne Liquid CDx; pazienti con mutazioni dei geni HRR tumorali (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 o RAD51C) rispetto a pazienti senza mutazioni dei geni HRR tumorali o con stato sconosciuto.

L'età mediana dei partecipanti era di 71 anni (intervallo 36-91) in entrambi i bracci (62% bianchi, 31% asiatici e 2% neri). La maggior parte dei partecipanti (66%) in entrambi i bracci aveva un performance status ECOG pari a 0. Nei pazienti trattati con Talzenna, la percentuale di pazienti con malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 al basale secondo BICR era pari al 30%. Il ventotto percento (28%) dei pazienti aveva ricevuto in precedenza abiraterone o chemioterapia a base di taxani. Il venti percento (20%) aveva tumori con mutazioni dei geni HRR e l'80% aveva tumori che non presentavano mutazioni dei geni HRR o avevano uno stato sconosciuto.

L'esito primario (*outcome primario*) di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione radiografica (*radiographic progression-free survival,* rPFS) valutata secondo i criteri RECIST versione 1.1 e i criteri del *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3* (PCWG3) (osso), valutati mediante BICR. La OS era un endpoint secondario controllato con alfa.

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della rPFS valutata mediante BICR con Talzenna in combinazione con enzalutamide rispetto al placebo in combinazione con

enzalutamide. Un'analisi di sensibilità della rPFS valutata dallo sperimentatore è risultata coerente con i risultati della rPFS valutati mediante BICR.

I risultati sull'efficacia di TALAPRO-2 sono forniti nella Tabella 7 e nella Figura 4.

Tabella 7. Riepilogo dei risultati sull'efficacia: TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamide	**Placebo + enzalutamide**
rPFS secondo BICR	**N = 402**	**N = 403**
Eventi, numero (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mesi mediani (IC 95%)	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard ratio (IC 95%)[a] Valore p[b]	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Seconda OS ad interim		
Eventi, numero (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Mediana (IC 95%), mesi	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Hazard ratio (IC 95%)[a]	0,837 (0,674; 1,040)	

Abbreviazioni: BICR=Revisione centralizzata indipendente in cieco; IC=intervallo di confidenza; CSPC=cancro della prostata sensibile alla castrazione; HRR=riparazione mediante ricombinazione omologa; mCRPC=cancro della prostata resistente alla castrazione mestastatico; N=numero di pazienti; NHT=nuova terapia ormonale; NR=non raggiunto; OS=sopravvivenza complessiva; rPFS=sopravvivenza libera da progressione radiografica.

* rPFS si basa sulla data di cutoff dei dati del 16 agosto 2022 e su un follow-up mediano per la rPFS di 24,9 mesi (IC 95%: 24,7; 25,3) nel braccio di trattamento con talazoparib ed enzalutamide e di 24,6 mesi (IC 95%: 22,1; 24,9) nel braccio di trattamento con placebo ed enzalutamide. La seconda OS ad interim si basa sulla data di cutoff dei dati del 28 marzo 2023 e su un follow-up mediano di 35,8 mesi (IC 95%: 33,6; 35,9) nel braccio di trattamento con talazoparib ed enzalutamide e di 34,6 mesi (IC 95%: 32,7; 35,9) nel braccio di trattamento con placebo ed enzalutamide.

[a] Hazard ratio basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per precedente trattamento con NHT (abiraterone) o chemioterapia a base di taxani per CSPC (sì rispetto a no) e per stato delle mutazioni dei geni HRR (con mutazioni rispetto a senza mutazioni/stato sconosciuto) con < 1 a favore di talazoparib.

[b.] Valori P (a 2 code) dal log-rank test stratificato per precedente trattamento con NHT (abiraterone) o chemioterapia a base di taxani per CSPC e per stato delle mutazioni dei geni HRR.

Tabella 8. Riepilogo dei risultati di efficacia per analisi del sottogruppo - TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamide	Placebo + enzalutamide
Analisi del sottogruppo HRRm[a]		
HRRm	**N=85**	**N=82**
rPFS secondo BICR		
Eventi, numero (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Mediana (IC 95%), mesi	27,9 (16,8; NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,424 (0,275; 0,653)	
Seconda OS ad interim		
Eventi, numero (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Mediana (IC 95%), mesi	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,516 (0,320; 0,831)	
Non HRRm	**N=207**	**N=219**
rPFS secondo BICR		
Eventi, numero (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Mediana (IC 95%), mesi	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,695 (0,511; 0,944)	
Seconda OS ad interim		
Eventi, numero (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Mediana (IC 95%), mesi	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,880 (0,654; 1,182)	
Analisi del sottogruppo BRCAm[a]		
BRCAm	**N=27**	**N=32**
rPFS secondo BICR		
Eventi, numero (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Mediana (IC 95%), mesi	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Hazard ratio (IC 95%)b	0,232 (0,101; 0,529)	
Seconda OS ad interim		
Eventi, numero (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Mediana (IC 95%), mesi	41,9 (24,9; NR)	26,1 (15,2; NR)
Hazard ratio (IC 95%)b	0,558 (0,263; 1,187)	

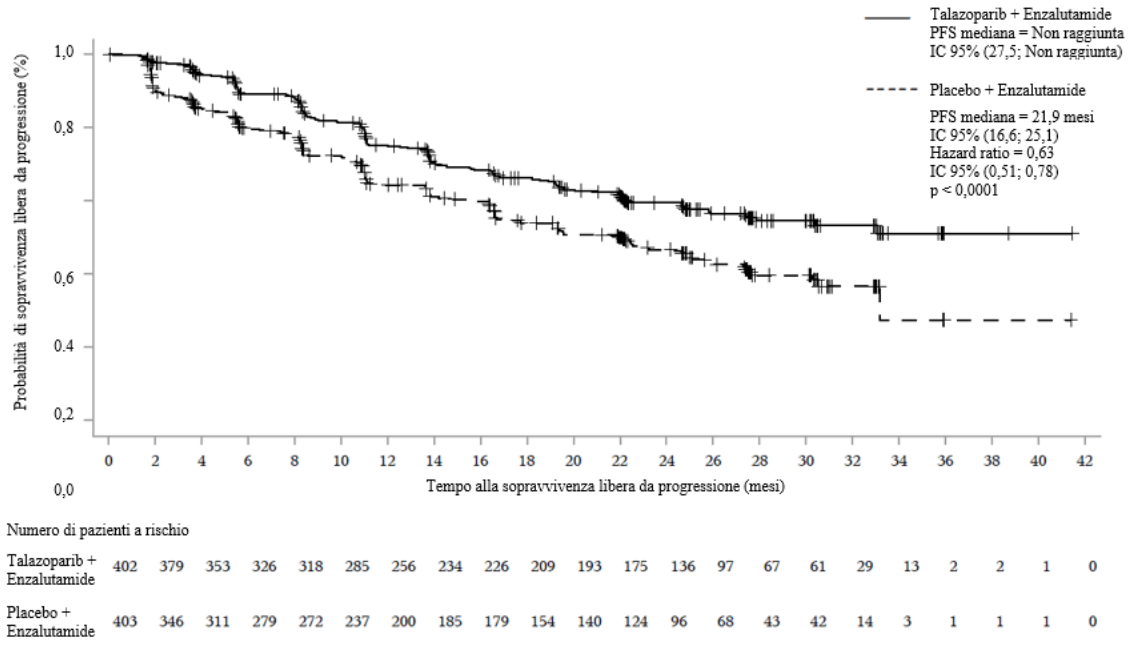
Abbreviazioni: BICR=Revisione centralizzata indipendente in cieco; BRCAm=gene del cancro della mammella mutato; IC=intervallo di confidenza; CSPS=cancro della prostata sensibile alla castrazione; ctDNA=DNA tumorale circolante; HRRm=gene di riparazione mediante ricombinazione omologa mutato; mCRPC=cancro della prostata resistente alla castrazione mestastatico; N=numero di pazienti; NHT=nuova terapia ormonale; NR=non raggiunto; OS=sopravvivenza complessiva; rPFS=sopravvivenza libera da progressione radiografica.

* Sulla base della data di cutoff dei dati del 16 agosto 2022 e su un follow-up mediano per la rPFS di 24,9 mesi (IC 95%: 24,7; 25,3) nel braccio di trattamento con talazoparib ed enzalutamide e di 24,6 mesi (IC 95%: 22,1; 24,9) nel braccio di trattamento con placebo ed enzalutamide. La seconda OS ad interim si basa sulla data di cutoff dei dati del 28 marzo 2023 e su un follow-up mediano di 35,8 mesi (IC 95%: 33,6; 35,9) nel braccio di trattamento con talazoparib ed enzalutamide e di 34,6 mesi (IC 95%: 32,7; 35,9) nel braccio di trattamento con placebo ed enzalutamide.

[a.] Derivato sulla base di risultati prospettici basati sul tessuto tumorale (risultati noti prima della randomizzazione) e risultati prospettici del ctDNA basati sul sangue (risultati noti prima della randomizzazione).

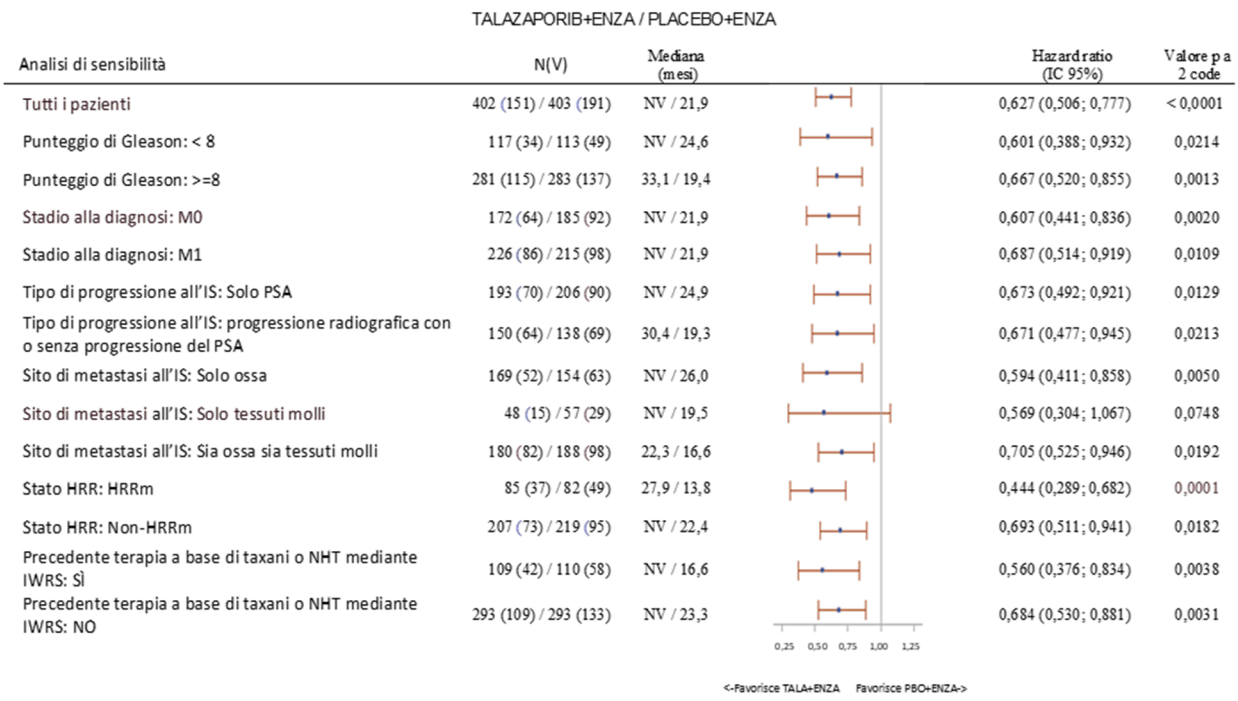
[b] Hazard ratio basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per precedente trattamento con NHT (abiraterone) o chemioterapia a base di taxano per CSPC (sì rispetto a no) con < 1 a favore di talazoparib.

Figura 4. Curve di Kaplan-Meier di rPFS secondo BICR - TALAPRO-2 (mCRPC)



Abbreviazioni: BICR=Revisione centralizzata indipendente in cieco; IC=intervallo di confidenza; mCRPC=cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione; PFS=sopravvivenza libera da progressione; rPFS=sopravvivenza libera da progressione radiografica.

Figura 5. Forest plot delle analisi sulla rPFS per i sottogruppi chiave - TALAPRO-2 (mCRPC)


TALAZAPORIB+ENZA / PLACEBO+ENZA
Analisi di sensibilità
N(V)
Mediana (mesi)
Hazard ratio (IC 95%)
Valore p a 2 code
Tutti i pazienti
402 (151) / 403 (191)
NV / 21,9
0,627 (0,506; 0,777)
< 0,0001
Punteggio di Gleason: < 8
117 (34) / 113 (49)
NV / 24,6
0,601 (0,388; 0,932)
0,0214
Punteggio di Gleason: >=8
281 (115) / 283 (137)
33,1 / 19,4
0,667 (0,520; 0,855)
0,0013
Stadio alla diagnosi: M0
172 (64) / 185 (92)
NV / 21,9
0,607 (0,441; 0,836)
0,0020
Stadio alla diagnosi: M1
226 (86) / 215 (98)
NV / 21,9
0,687 (0,514; 0,919)
0,0109
Tipo di progressione all'IS: Solo PSA
193 (70) / 206 (90)
NV / 24,9
0,673 (0,492; 0,921)
0,0129
Tipo di progressione all'IS: progressione radiografica con o senza progressione del PSA
150 (64) / 138 (69)
30,4 / 19,3
0,671 (0,477; 0,945)
0,0213
Sito di metastasi all'IS: Solo ossa
169 (52) / 154 (63)
NV / 26,0
0,594 (0,411; 0,858)
0,0050
Sito di metastasi all'IS: Solo tessuti molli
48 (15) / 57 (29)
NV / 19,5
0,569 (0,304; 1,067)
0,0748
Sito di metastasi all'IS: Sia ossa sia tessuti molli
180 (82) / 188 (98)
22,3 / 16,6
0,705 (0,525; 0,946)
0,0192
Stato HRR: HRRm
85 (37) / 82 (49)
27,9 / 13,8
0,444 (0,289; 0,682)
0,0001
Stato HRR: Non-HRRm
207 (73) / 219 (95)
NV / 22,4
0,693 (0,511; 0,941)
0,0182
Precedente terapia a base di taxani o NHT mediante IWRS: SÌ
109 (42) / 110 (58)
NV / 16,6
0,560 (0,376; 0,834)
0,0038
Precedente terapia a base di taxani o NHT mediante IWRS: NO
293 (109) / 293 (133)
NV / 23,3
0,684 (0,530; 0,881)
0,0031
0,25
0,50
0,75
1,00
1,25
<-Favorisce TALA+ENZA
Favorisce PBO+ENZA->
Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; ctDNA=DNA tumorale circolante; ENZA=enzalutamide; HRR=riparazione mediante ricombinazione omologa; HRRm= gene di riparazione mediante ricombinazione omologa mutato; IWRS=sistema di risposta web interattivo; mCRPC=cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione; N=numero di partecipanti; NV=non valutabile/non raggiunto; NHT=nuova terapia ormonale; PBO=placebo; PSA=antigene prostatico specifico; rPFS=sopravvivenza libera da progressione radiografica; IS=ingresso nello studio; TALA=talazoparib.
L'hazard ratio per tutti i pazienti era basata su un modello Cox stratificato da fattori di stratificazione della randomizzazione. Per tutti i sottogruppi, l'hazard ratio era basata su un modello Cox non stratificato con il trattamento come unica covariata. Un hazard ratio < 1 favorisce talazoparib.
Lo stato HRR è derivato sulla base di risultati prospettici basati sul tessuto tumorale e risultati prospettici del ctDNA basati sul sangue.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione al talazoparib è generalmente aumentata in modo proporzionale alla dose nell'intervallo da 0,025 mg a 2 mg in seguito alla somministrazione giornaliera di dosi multiple. Successivamente all'assunzione giornaliera ripetuta di 1 mg di talazoparib in monoterapia ai pazienti con cancro della mammella, l'area media geometrica (coefficiente di variazione % [CV%]) sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) del plasma e la concentrazione di talazoparib nel plasma massima (C_{max}) osservate allo stato stazionario rientravano nell'intervallo da 126 (107) ng•ora/mL a 208 (37) ng•ora/mL e da 11 (90) ng/mL a 19 (27) ng/mL, rispettivamente. Dopo la somministrazione per via orale di 0,5 mg di talazoparib una volta al giorno in combinazione con enzalutamide in pazienti con mCRPC, la media geometrica (CV%) della C_{trough} allo stato stazionario tra le visite variava da 3,29 a 3,68 ng/mL (dal 45 al 48%), un intervallo simile ai valori osservati di 3,53 (61%) ng/mL quando talazoparib in monoterapia è stato somministrato a 1 mg una volta al giorno in pazienti con cancro

della mammella. Successivamente all'assunzione giornaliera ripetuta, le concentrazioni di talazoparib nel plasma hanno raggiunto lo stato stazionario entro 2-3 settimane quando somministrato da solo e all'incirca entro 9 settimane quando co-somministrato con enzalutamide. Il rapporto di accumulo mediano del talazoparib successivamente all'assunzione orale ripetuta di 1 mg in monoterapia una volta al giorno rientrava nell'intervallo da 2,3 a 5,2. Talazoparib è un substrato dei trasportatori P-gp e BRCP.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

L'eliminazione renale del farmaco immodificato (filtrazione passiva e secrezione attiva) è la principale via di eliminazione del talazoparib. P-gp è probabilmente coinvolta nella secrezione renale attiva del talazoparib. L'emivita (±la deviazione standard) del talazoparib nel plasma era di 90 (±58) ore, mentre la clearance orale apparente (variabilità interindividuale) media della popolazione (CL/F) era di 6,5 (31%) L/ora in pazienti con carcinoma. In 6 pazienti donne a cui è stata somministrata oralmente una singola dose di [^{14}C]talazoparib, è stata rilevata, rispettivamente nelle urine e nelle feci, una media del 69% (±8,6%) e del 20% (±5,5%) della dose radioattiva totale assunta. L'escrezione urinaria del talazoparib immodificato era la via di eliminazione del 55% della dose somministrata, mentre il talazoparib immodificato rilevato nelle feci era pari al 14%.

Popolazioni particolari

Età, sesso e peso corporeo
È stata condotta un'analisi di farmacocinetica di popolazione usando dati di 490 pazienti con carcinoma che hanno ricevuto talazoparib 1 mg al giorno in monoterapia al fine di valutare l'impatto dell'età (dai 18 agli 88 anni), del sesso (53 uomini e 437 donne) e del peso corporeo (dai 35,7 kg ai 162 kg) sulla farmacocinetica di talazoparib. I risultati hanno evidenziato che età, sesso e peso corporeo non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di talazoparib.

Appartenenza etnica
Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 490 pazienti che hanno ricevuto talazoparib 1 mg al giorno in monoterapia, di cui 41 pazienti asiatici e 449 non asiatici (361 bianchi, 16 neri, 9 di altra etnia e 63 di etnia non indicata), la CL/F del talazoparib era maggiore nei pazienti asiatici rispetto ai non asiatici, con una riduzione del 19% dell'esposizione (AUC) nei pazienti asiatici.

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

Compromissione renale

Monoterapia con talazoparib
I dati provenienti da uno studio di farmacocinetica, in pazienti con cancro in stadio avanzato e vari gradi di compromissione renale, hanno indicato che l'esposizione totale a talazoparib (AUC_{0-24}) dopo dosi multiple di talazoparib somministrate una volta al giorno è aumentata, rispettivamente, del 92% e del 169% nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR 30 – < 60 mL/min) e severa (eGFR < 30 mL/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min). La C_{max} di talazoparib è aumentata, rispettivamente, del 90% e del 107% nei pazienti con compromissione renale moderata e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'esposizione a talazoparib è risultata simile nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60 – < 90 mL/min) e con funzionalità renale normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 490 pazienti, di cui 132 pazienti con compromissione renale lieve (60 mL/min ≤ CrCL < 90 mL/min), 33 pazienti con compromissione renale moderata (30 mL/min ≤ CrCL< 60 mL/min) e 1 paziente con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min), la CL/F del talazoparib era diminuita rispettivamente del 14% e del 37% nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata, corrispondente a un aumento del 17% e del 59% nell'AUC, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (CrCL ≥ 90 mL/min). La farmacocinetica del talazoparib nei pazienti con necessità di emodialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.2).

Talazoparib in co-somministrazione con enzalutamide
Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 412 pazienti affetti da mCRPC che avevano ricevuto talazoparib in co-somministrazione con enzalutamide, in cui 152 pazienti avevano una compromissione renale lieve (60 mL/min ≤ CrCL < 90 mL/min), 72 pazienti avevano una compromissione renale moderata (30 mL/min ≤ CrCL < 60 mL/min) e 2 pazienti avevano una compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min), la CL/F di talazoparib era diminuita dell'8% e del 27%, valori corrispondenti ad aumenti del 9% e del 37% dell'AUC, rispettivamente nei pazienti

con compromissione renale lieve e moderata, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. La farmacocinetica di talazoparib non è stata studiata in pazienti con necessità di emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

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

Talazoparib in co-somministrazione con enzalutamide
La farmacocinetica di talazoparib in combinazione con enzalutamide non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con talazoparib.

Genotossicità

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

Tossicità a dosi ripetute

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

Tossicità dello sviluppo

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto sui ratti, il talazoparib ha portato a morte embrio-fetale, malformazione fetale (microftalmia, dimensioni oculari ridotte, separazione delle sternebre, fusione dell'arco vertebrale cervicale) e alterazioni strutturali ossee a un'esposizione AUC_{24} sistemica materna di circa 0,09 volte l'esposizione umana rilevante alla dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina silicizzata (cellulosa microcristallina e diossido di silicone)

Rivestimento capsula da 0,1 mg

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Rivestimento capsula da 0,25 mg

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

Rivestimento capsula da 1 mg

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

Inchiostro di stampa

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Talzenna 0,1 mg capsule rigide

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

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

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

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

Talzenna 1 mg capsule rigide

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Talzenna 0,1 mg capsule rigide

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg capsule rigide

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

Talzenna 1 mg capsule rigide

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019
Data del rinnovo più recente: 15 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu..

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

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

Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di talazoparib in combinazione con enzalutamide per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata	

metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i risultati finali dello studio C3441021 (TALAPRO-2) includendo le analisi finali dei dati sull'OS nella popolazione complessiva di pazienti e in tutti i sottogruppi di biomarcatori (per stato BRCAm e HRRm) comprese le curve KM di rPFS e OS per tutti i sottogruppi. La relazione sullo studio clinico deve essere presentata entro:	Febbraio 2025

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,1 mg capsule rigide
talazoparib

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

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,1 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

EU/1/19/1377/007 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 0,1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,1 mg capsule rigide
talazoparib

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

Ogni capsula contiene talazoparib tosilato equivalente a 0,1 mg di talazoparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

EU/1/19/1377/007 (30 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 × 1 capsule
60 × 1 capsule
90 × 1 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 0,25 mg capsule
talazoparib

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

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule rigide
talazoparib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
30 × 1 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talzenna 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talzenna 1 mg capsule
talazoparib

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

Pfizer

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Talzenna e a cosa serve

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

Talzenna funziona bloccando il PARP, un enzima che ripara il DNA danneggiato in alcune cellule tumorali. Di conseguenza, le cellule tumorali non riescono più a ripararsi e muoiono.

A cosa serve Talzenna
Talzenna è un medicinale impiegato
- da solo per il trattamento di adulti con un tipo di cancro della mammella noto come cancro della mammella HER2-negativo, che hanno un gene BRCA ereditato anomalo. L'operatore sanitario eseguirà un test per accertarsi che Talzenna sia la scelta migliore per lei;
- in combinazione con un medicinale chiamato enzalutamide, per trattare gli adulti affetti da cancro della prostata che non rispondono più a una terapia ormonale o a un trattamento chirurgico per abbassare il testosterone.

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

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Talzenna

Non prenda Talzenna
- se è allergico a talazoparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando al seno.

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

Conta bassa delle cellule del sangue
Talzenna abbassa il conteggio delle sue cellule del sangue: la conta dei globuli rossi (anemia), la conta dei globuli bianchi (neutropenia), la conta delle piastrine (trombocitopenia). I segni e i sintomi ai quali è necessario prestare attenzione includono:
- **anemia:** fiato corto, forte stanchezza, pallore o battiti cardiaci accelerati (questi possono essere segni di una bassa conta dei globuli rossi).
- **neutropenia:** infezione, avvertire brividi o tremori, o febbre (questi possono essere segni di una bassa conta dei globuli bianchi).
- **trombocitopenia:** lividi o sanguinamenti più prolungati del normale in caso di lesioni (questi possono essere segni di una bassa conta delle piastrine).

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

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

Coaguli di sangue
Talzenna può causare coaguli di sangue nelle vene. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se avverte segni o sintomi di coaguli di sangue nelle vene come dolore o rigidità, gonfiore e arrossamento della gamba (o del braccio) interessata, dolore al petto, fiato corto o stordimento.

Contraccezione in uomini e donne
Le donne in età fertile e gli uomini con partner in età fertile devono usare una misura contraccettiva efficace.
Consultare il paragrafo "Contraccezione in uomini e donne" di seguito.

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

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

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

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Talzenna:

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

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

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

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

Contraccezione in uomini e donne
Le **donne** in età fertile devono usare una misura contraccettiva (anticoncezionale) efficace durante il trattamento con Talzenna e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Talzenna. Poiché la contraccezione ormonale non è raccomandata se ha un cancro della mammella, deve usare 2 metodi contraccettivi non-ormonali.
Si rivolga al suo operatore sanitario per ricevere indicazioni sul metodo contraccettivo più adatto a lei.

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

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

Fertilità
Talazoparib può ridurre la fertilità nell'uomo.

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

3. Come prendere Talzenna

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

Dose da assumere
Talzenna viene assunto per via orale una volta al giorno. La dose raccomandata è:
- per il cancro della mammella: una capsula da 1 mg di Talzenna.
- per il cancro della prostata: Talzenna viene assunto con un medicinale chiamato enzalutamide. La dose abituale di Talzenna è 0,5 mg (due capsule da 0,25 mg).

Se si verificano alcuni effetti indesiderati durante l'assunzione di Talzenna da solo o in combinazione con enzalutamide (vedere paragrafo 4), il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento, temporaneamente o definitivamente. Prenda Talzenna ed enzalutamide esattamente come le ha indicato il medico.

Può prendere Talzenna con del cibo o tra un pasto e l'altro. Ingoi la capsula intera con un bicchiere d'acqua. Non mastichi e non frantumi le capsule. Non apra le capsule. Evitare il contatto con il contenuto della capsula.

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

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

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

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)
- fiato corto, forte stanchezza, pallore o battiti cardiaci accelerati - questi possono essere segni di una conta dei globuli rossi bassa (anemia).
- infezione, avvertire brividi o tremori, avere febbre o sentire caldo - questi possono essere segni di una conta dei globuli bianchi bassa (neutropenia).
- lividi o sanguinamenti più prolungati del normale in caso di lesioni - questi possono essere segni di una conta delle piastrine bassa (trombocitopenia).

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

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)
- conta bassa di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine
- appetito ridotto
- capogiro
- mal di testa
- sensazione di malessere (nausea)
- malessere (vomito)
- diarrea
- dolore addominale
- perdita di capelli

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- alterazione del gusto (disgeusia)
- gamba gonfia e dolorante, dolore al petto, fiato corto, respiro o battito cardiaco accelerato, poiché questi possono essere segni di coaguli di sangue in una vena
- indigestione
- infiammazione della bocca

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- numero anomalo delle cellule del sangue dovuto a gravi problemi al midollo osseo (sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta). Vedere Avvertenze e precauzioni al paragrafo 2

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Talzenna

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

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

Gli altri componenti sono:
- Contenuto della capsula: cellulosa microcristallina silicizzata (cellulosa microcristallina e diossido di silicone).
- Rivestimento capsula da 0,1 mg: ipromellosa e titanio diossido (E171).
- Rivestimento capsula da 0,25 mg: ipromellosa, ferro ossido giallo (E172) e titanio diossido (E171).
- Rivestimento capsula da 1 mg: ipromellosa, ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171) e ferro ossido rosso (E172).
- Inchiostro di stampa: gommalacca (E904), glicole propilenico (E1520), idrossido di ammonio (E527), ferro ossido nero (E172) e idrossido di potassio (E525).

Descrizione dell'aspetto di Talzenna e contenuto della confezione

Talzenna 0,1 mg viene fornito sotto forma di capsula rigida opaca, di circa 14 mm × 5 mm, con cappuccio bianco (con impresso “Pfizer” in nero) e corpo bianco (con impresso “TLZ 0.1” in nero).

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

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

Talzenna 0,1 mg è disponibile in flaconi di plastica da 30 capsule rigide.

Talzenna 0,25 mg è disponibile in confezioni di blister monodose perforati da 30 x 1, 60 x 1 o 90 x 1 capsule rigide e in flaconi di plastica da 30 capsule rigide.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

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

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

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

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)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
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

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

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

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)9 430 040

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu..