

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar
Talzenna 0,25 mg hårda kapslar
Talzenna 1 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,1 mg talazoparib.

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 1 mg talazoparib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar

Opak, cirka 14 mm × 5 mm hård kapsel med vit överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 0.1” tryckt i svart).

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar

Opak, cirka 14 mm × 5 mm hård kapsel med benvit överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 0.25” tryckt i svart).

Talzenna 1 mg hårda kapslar

Opak, cirka 14 mm × 5 mm hård kapsel, med ljusröd överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 1” tryckt i svart).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Talzenna är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd *BRCA1/2*-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyclin och/eller en taxan som (neo)adjuvant behandling, för lokalt avancerad eller metastaserande cancer, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar (se avsnitt 5.1). Patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv) bröstcancer ska ha fått tidigare endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling.

Prostatacancer

Talzenna är indicerat i kombination med enzalutamid för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Talzenna ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienturval

Bröstcancer

Beslut om behandling med Talzenna för patienter med bröstcancer, ska baseras på förekomsten av skadliga eller misstänkt skadliga medfödda BRCA-mutationer, fastställt med en validerad testmetod av ett rutinerat laboratorium.

I tillämpliga fall ska patienter med BRCA-mutationer erhålla genetisk rådgivning enligt lokala rutiner.

Prostatacancer

Det finns inga krav på mutationstestning av tumörer för urval av patienter med mCRPC vid behandling med Talzenna.

Dosering

Talzenna som monoterapi (bröstcancer)

Rekommenderad dos är 1 mg talazoparib en gång dagligen. Patienterna ska behandlas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Talzenna i kombination med enzalutamid (prostatacancer)

Rekommenderad dos är 0,5 mg talazoparib i kombination med 160 mg enzalutamid en gång dagligen. Patienterna ska behandlas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medicinsk kastration med LHRH-analog (hormon som frisätter luteiniserande hormon) ska fortsätta under behandling av patienter som inte har genomgått kirurgisk kastration.

Se den fullständiga produktinformationen för enzalutamid för rekommenderad dosering.

Missad dos

Om patienten kräks eller missar en dos Talzenna ska ingen extra dos tas. Nästa ordinerade dos ska tas vid vanlig tid.

Dosjustering

Biverkningar hanteras genom avbruten behandling eller dosminskning, baserat på allvarlighetsgrad och klinisk bild (se tabell 1). Rekommenderade dosminskningsnivåer för talazoparib som monoterapi (bröstcancer) och för talazoparib i kombination med enzalutamid (prostatacancer) redovisas i tabell 2 respektive tabell 3.

Komplett blodstatus ska tas innan behandling med talazoparib inleds och därefter kontrolleras varje månad samt på kliniska indikationer (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Tabell 1. Dosjusteringar på grund av biverkningar

	Gör uppehåll med Talzenna tills värdena återgått till	Återuppta Talzenna
Hemoglobin < 80 g/L	≥ 90 g/l	Återuppta Talzenna med nästa lägre dos
Trombocyter < 50 x 10 ⁹ /L	≥ 75 10 ⁹ /L	
Neutrofiler < 1,0 x 10 ⁹ /L	≥ 1,5 10 ⁹ /L	
Icke-hematologisk biverkning grad 3 eller grad 4	≤ Grad 1	Överväg att återuppta Talzenna med nästa lägre dos eller utsättning

Tabell 2. Dosminskningsnivåer för talazoparib som monoterapi (bröstcancer)

	Dosnivå talazoparib (bröstcancer)
Rekommenderad startdos	1 mg en gång dagligen
Första dosminskningen	0,75 mg en gång dagligen
Andra dosminskningen	0,5 mg en gång dagligen
Tredje dosminskningen	0,25 mg en gång dagligen

Tabell 3. Dosminskningsnivåer för talazoparib i kombination med enzalutamid (prostatacancer)

	Dosnivå talazoparib (prostatacancer)
Rekommenderad startdos	0,5 mg en gång dagligen
Första dosminskningen	0,35 mg en gång dagligen
Andra dosminskningen	0,25 mg en gång dagligen
Tredje dosminskningen	0,1 mg en gång dagligen

Se den fullständiga produktinformationen för enzalutamid för dosjustering på grund av biverkningar kopplade till enzalutamid.

Kapseln med 0,1 mg är avsedd att användas som stöd vid dosjusteringar och är inte utbytbar mot andra styrkor.

Samtidig behandling med hämmare av P-glykoprotein (P-gp)

Talzenna som monoterapi (bröstcancer)

Starka hämmare av P-gp kan öka exponeringen för talazoparib. Samtidig användning av starka P-gp-hämmare under behandling med talazoparib ska undvikas. Samtidig användning ska endast övervägas efter noggrann nytta-risk-bedömning. Om samtidig administrering av en stark P-gp-hämmare inte kan undvikas ska dosen av Talzenna reduceras till närmaste lägre dos. När den starka P-gp-hämmaren sätts ut ska dosen av Talzenna ökas (efter 3–5 halveringstider för P-gp-hämmaren) till den dos som användes innan den starka P-gp-hämmaren sattes in (se avsnitt 4.5).

Talzenna i kombination med enzalutamid (prostatacancer)

Effekten av samtidig administrering av P-gp-hämmare på exponeringen för talazoparib när talazoparib ges i kombination med enzalutamid har inte studerats. Samtidig användning av P-gp-hämmare under behandling med talazoparib ska därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ 1 x övre normalgränsen [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] > ULN, eller totalt bilirubin > 1,0 till 1,5 x ULN oavsett ASAT), måttlig leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin > 1,5 till 3,0 x ULN oavsett ASAT) eller grav leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin > 3,0 x ULN oavsett ASAT) (se

avsnitt 5.2). Talzenna i kombination med enzalutamid är inte rekommenderat för användning hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C), eftersom farmakokinetik och säkerhet inte har fastställts för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Bröstcancer

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance [CrCL] ≥ 60 ml/min till < 90 ml/min). Till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL ≥ 30 ml/min till < 60 ml/min) är den rekommenderade startdosen för Talzenna 0,75 mg en gång dagligen. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCL ≥ 15 ml/min till < 30 ml/min) är den rekommenderade startdosen för Talzenna 0,5 mg en gång dagligen. Talzenna har inte studerats hos patienter med CrCL < 15 ml/min eller patienter som kräver hemodialys (se avsnitt 5.2).

Prostatacancer

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance [CrCL] ≥ 60 ml/min till < 90 ml/min). Till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL ≥ 30 ml/min till < 60 ml/min) är den rekommenderade startdosen för Talzenna 0,35 mg en gång dagligen i kombination med enzalutamid oralt en gång dagligen. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCL ≥ 15 ml/min till < 30 ml/min) är den rekommenderade dosen för Talzenna 0,25 mg en gång dagligen i kombination med enzalutamid en gång dagligen. Talzenna har inte studerats hos patienter med CrCL < 15 ml/min eller patienter som kräver hemodialys (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Talzenna för barn och ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Talzenna är avsett för oral användning. För att inte komma i kontakt med kapselinnehållet ska kapslarna sväljas hela. De får inte öppnas eller lösas upp. Kapslarna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2)

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Myelosuppression med anemi, leukopeni/neutropeni och/eller trombocytopeni, har rapporterats hos patienter som behandlas med talazoparib (se avsnitt 4.8). Behandling med talazoparib ska inte inledas förrän patienterna återhämtat sig från hematologiska biverkningar av tidigare behandling (\leq grad 1).

Försiktighetsåtgärder ska vidtas för rutinmässig övervakning av hematologiska parametrar och tecken och symtom på anemi, leukopeni/neutropeni och/eller trombocytopeni hos patienter som får talazoparib. Vid sådana händelser rekommenderas dosändring (minskning eller avbrott) (se avsnitt 4.2). Understödjande vård med eller utan blod- och/eller trombocyttransfusion och/eller administrering av kolonistimulerande faktorer kan användas om så bedöms lämpligt.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML) har rapporterats hos patienter som får poly(adenosindifosfatribos)polymeras (PARP)-hämmare, såsom talazoparib. Totalt har MDS/AML rapporterats hos < 1 % av patienter med solida tumörer som behandlades med talazoparib i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Möjliga bidragande faktorer för utveckling av MDS/AML är tidigare platinainnehållande kemoterapi, andra substanser som skadar DNA, eller strålbehandling. Komplet blodstatus ska tas vid baslinjen och kontrolleras varje månad avseende tecken på hematologisk toxicitet under behandlingen. Vid bekräftad MDS/AML ska talazoparib sättas ut.

Venösa tromboemboliska händelser

Hos patienter med mCRPC observerades en högre incidens av venösa tromboemboliska händelser med Talzenna i kombination med enzalutamid jämfört med endast enzalutamid. Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på djup ventrombos och lungembolism och behandlas på medicinskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

Preventivmedel för fertila kvinnor

Talazoparib var klastogent i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i lymfocyter i perifert blod hos människa och i en *in vivo*-analys av mikronuklei i benmärg hos råttor, dock var det inte mutagent i Ames test (se avsnitt 5.3). Talazoparib kan orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.6). Fertila kvinnor ska inte bli gravida medan de tar Talzenna och ska inte vara gravida när behandlingen inleds. Alla fertila kvinnor ska graviditetstestas före behandlingen.

En mycket effektiv preventivmetod måste användas av kvinnliga patienter under behandlingen med Talzenna och i minst 7 månader efter avslutad behandling. Eftersom användning av hormonella preventivmedel inte rekommenderas hos patienter med bröstcancer bör två icke-hormonella och kompletterande preventivmedel användas (se avsnitt 4.6).

Manliga patienter som har en fertil kvinnlig partner ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod (även efter vasektomi) under behandlingen med Talzenna och i minst 4 månader efter den sista dosen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Talazoparib är substrat för läkemedelstransportproteinerna P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) och elimineras främst i oförändrad form genom renal clearance.

Substanser som kan påverka plasmakoncentrationen av talazoparib

P-gp-hämmare

Effekt av enzalutamid

Samtidig administrering av 160 mg enzalutamid ökar exponeringen för talazoparib ungefär 2-faldigt. Vid administrering av talazoparib 0,5 mg dagligen i kombination med enzalutamid uppnås ungefär samma dalvärde för koncentrationen vid steady state (C_{trough}) som den som har rapporterats för talazoparib 1 mg dagligen (se avsnitt 5.2). När Talzenna administreras samtidigt som enzalutamid är startdosen för Talzenna 0,5 mg (se avsnitt 4.2). Interaktionseffekten av andra doser än 160 mg enzalutamid på talazoparib har inte kvantifierats.

Effekten av samtidig administrering av andra P-gp-hämmare på exponeringen för talazoparib när talazoparib ges i kombination med enzalutamid har inte studerats. Om samtidig administrering av P-gp-hämmare inte kan undvikas när Talzenna ges med enzalutamid ska patienten övervakas avseende eventuella ökade biverkningar.

Effekt av andra P-gp-hämmare

Data från en läkemedelsinteraktionsstudie på patienter med avancerade solida tumörer visade att samtidig administrering av multipla dagliga doser av itraconazol, en P-gp-hämmare, i dosen 100 mg två gånger dagligen, och en engångsdos talazoparib 0,5 mg, ökade exponeringen för talazoparib (AUC_{inf}) med ca 56 % och max-koncentrationen (C_{max}) med ca 40 %, jämfört med när enbart en engångsdos talazoparib 0,5 mg administreras. Populationsfarmakokinetisk (PK) analys har också visat att samtidig användning av starka P-gp-hämmare ökade exponeringen för talazoparib med 45 % jämfört med när enbart talazoparib administrerades.

Samtidig användning av starka P-gp-hämmare (bland andra amiodaron, karvedilol, klaritromycin, kobicistat, darunavir, dronedaron, erytromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, kinidin, ranolazin, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir och verapamil) ska undvikas. Om samtidig administrering av en stark P-gp-hämmare inte kan undvikas ska Talzenna-dosen reduceras (se avsnitt 4.2).

P-gp-inducerare

Data från en läkemedelsinteraktionsstudie på patienter med avancerade solida tumörer visade att samtidig administrering av en engångsdos talazoparib 1 mg och multipla dagliga doser av 600 mg rifampin, en P-gp-inducerare, där rifampin administrerades samma dag som talazoparib men 30 minuter före talazoparibdosen, ökade C_{max} för talazoparib med cirka 37 % medan AUC_{inf} inte förändrades jämfört med när enbart en engångsdos talazoparib 1 mg administrerades. Detta är förmodligen nettoeffekten av både P-gp-induktion och -inhibition av rifampin under de testade tillstånden i läkemedelsinteraktionsstudien. Dosen av talazoparib behöver inte justeras vid administrering samtidigt med rifampin. Dock har effekten av andra P-gp-inducerare på exponeringen av talazoparib inte studerats. Andra P-gp-inducerare (bland andra karbamazepin, fenytoin och johannesört) kan minska exponeringen för talazoparib.

BCRP-hämmare

Effekten av BCRP-hämmare på talazoparibs farmakokinetik har inte studerats *in vivo*. Samtidig administrering av talazoparib och BCRP-hämmare kan öka exponeringen för talazoparib. Samtidig användning av starka BCRP-hämmare (bland andra kurkumin och cyklosporin) ska undvikas. Om samtidig administrering av starka BCRP-hämmare inte kan undvikas ska patienten övervakas avseende eventuella ökade biverkningar.

Effekt av syrereducerande preparat

Populationsfarmakokinetisk analys visar att samtidig administrering av syrereducerande preparat såsom protonpumphämmare och histamin-2-receptor-antagonister (H_2RA), samt andra syrereducerande preparat, inte har någon signifikant inverkan på absorptionen av talazoparib.

Systemiska hormonella preventivmedel

Läkemedelsinteraktionsstudier mellan talazoparib och orala preventivmedel har inte genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska inte bli gravida medan de tar Talzenna och ska inte vara gravida när behandlingen inleds. Alla fertila kvinnor ska graviditetstestas före behandlingen (se avsnitt 4.4).

Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4) innan behandlingen med talazoparib startar, under behandlingen och i minst 7 månader efter avslutad behandling med talazoparib. Eftersom användning av hormonella preventivmedel inte rekommenderas hos patienter med bröstcancer ska två icke-hormonella och kompletterande preventivmedel användas. Manliga patienter som har en fertil kvinnlig partner ska uppmanas att använda ett effektivt preventivmedel (även efter vasektomi) under behandlingen med Talzenna och i minst 4 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Talzenna hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3). Talzenna kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Talzenna rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om talazoparib utsöndras i bröstmjolk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas och amning är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3) under behandling med Talzenna och i minst 1 månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns ingen information om fertiliteten hos patienter. Baserat på icke kliniska fynd i testiklar (partiellt reversibla) och äggstockar (reversibla) kan Talzenna försämra fertiliteten hos fertila män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Talzenna har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet/asteni eller yrsel kan uppträda efter administrering av talazoparib.

När Talzenna ges i kombination med enzalutamid, se även den fullständiga produktinformationen för enzalutamid för effekterna av enzalutamid på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Talzenna baseras på sammanslagna data för 1 088 patienter, varav 690 patienter som fick talazoparib 1 mg dagligen som monoterapi i kliniska studier för behandling av solida tumörer och 398 patienter med mCRPC som fick talazoparib 0,5 mg i kombination med enzalutamid 160 mg i studien TALAPRO-2.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) hos patienter som fick talazoparib i dessa kliniska studier var anemi (55,6 %), trötthet (52,5 %), illamående (35,8 %), neutropeni (30,3 %), trombocytopeni (25,2 %) och nedsatt aptit (21,1 %). De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 ($\geq 10\%$) som orsakades av talazoparib var anemi (39,2 %), neutropeni (16,5 %) och trombocytopeni (11,1 %).

Dosjustering (dosminskning eller behandlingsavbrott) på grund av en biverkning krävdes för 58,7 % av patienterna som fick Talzenna 1 mg som monoterapi. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosjustering var anemi (33,5 %), neutropeni (11,7 %) och trombocytopeni (9,9 %). Permanent utsättning på grund av biverkningar krävdes för 2,9 % av patienterna som fick Talzenna; den vanligaste var anemi (0,6 %). Mediantiden för exponering var 5,6 månader (intervall 0,0–70,2).

Behandlingsavbrott med Talzenna på grund av biverkningar förekom hos 62,1 % av patienterna med mCRPC som fick Talzenna i kombination med enzalutamid; den vanligaste var anemi (44 %). Dosminskningar med Talzenna på grund av biverkningar förekom hos 52,8 % av patienterna; den vanligaste var anemi (43,2 %). Permanent utsättning av Talzenna på grund av biverkningar förekom hos 18,8 % av patienterna; den vanligaste var anemi (8,3 %). Mediantiden för exponering för talazoparib var 86 veckor (intervall 0,29–186,14).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna sammanfattas i tabell 4 baserat på sammanslagna data, indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar baserade på sammanslagna data från åtta studier (N=1 088)

Organsystem Frekvens Rekommenderad term	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper) <i>Mindre vanliga</i> Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Blodet och lymfsystemet <i>Mycket vanliga</i> Trombocytopeni ^b Anemi ^c Neutropeni ^d Leukopeni ^e <i>Vanliga</i> Lymfopeni ^f	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga</i> Nedsatt aptit	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet <i>Mycket vanliga</i> Yrsel Huvudvärk <i>Vanliga</i> Dysgeusi	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) Ej tillämpl. 0 (0,0)
Blodkär <i>Vanliga</i> Venös tromboembolism* ^g	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga</i> Kräkningar Diarré Illamående Buksmärtor ^h <i>Vanliga</i> Stomatit Dyspepsi	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0 (0,0) Ej tillämpl.
Hud och subkutan vävnad <i>Mycket vanliga</i> Alopeci	189 (17,4)	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga</i> Trötthet ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	Ej tillämpl.

Förkortningar: n = antal patienter

* Biverkningar av grad 5 har rapporterats.

^a. Se även avsnitt 4.4.

^b. Omfattar de rekommenderade termerna trombocytopeni och sänkt antal trombocyter.

- c. Omfattar de rekommenderade termerna anemi, sänkt hematokrit, sänkt hemoglobin och minskat antal röda blodkroppar.
- d. Omfattar de rekommenderade termerna neutropeni och sänkt antal neutrofiler.
- e. Omfattar de rekommenderade termerna leukopeni och sänkt antal vita blodkroppar.
- f. Omfattar de rekommenderade termerna sänkt antal lymfocyter samt lymfopeni.
- g. Omfattar de rekommenderade termerna lungembolism, djup ventrombos, venös embolism och venös trombos. Se även avsnitt 4.4.
- h. Omfattar de rekommenderade termerna buksmärta, övre buksmärta, besvär från buken och nedre buksmärta.
- i. Omfattar de rekommenderade termerna trötthet och asteni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Biverkningar relaterade till myelosuppression, såsom anemi, neutropeni och trombocytopeni, rapporterades som mycket vanliga hos patienter som behandlades med talazoparib. Biverkningar av grad 3 och grad 4 relaterade till myelosuppression rapporterades enligt följande: anemi hos 37,8 % resp. 1,5 % av patienterna, neutropeni hos 15,0 % resp. 1,6 % och trombocytopeni hos 8,1 % resp. 3,0 %. Inga dödsfall på grund av biverkningar relaterade till myelosuppression rapporterades.

I monoterapistudier (population som fick 1 mg/dag) var de vanligaste myelosuppressionsrelaterade biverkningarna associerade med dosjustering, anemi (33,5 %), neutropeni (11,7 %) och trombocytopeni (9,9 %) som rapporterades hos upp till 30 % av patienterna i populationen som fick talazoparib 1 mg/dag. Den biverkning som var associerad med permanent utsättning av studieläkemedlet var anemi som rapporterades hos 0,6 % av patienterna.

Hos patienter med mCRPC som behandlades med talazoparib i kombination med enzalutamid ledde anemi till behandlingsavbrott med talazoparib hos 44,0 % av patienterna, sänkt antal neutrofiler hos 13,6 % och sänkt antal trombocyter hos 7,8 %. Totalt behövde 42,5 % av patienterna blodtransfusioner. Den vanligaste typen av blodtransfusion var med erytrocytkoncentrat, 39,2 %. Utsättning på grund av anemi, neutropeni och trombocytopeni förekom hos 8,3 %, 3,3 % respektive 0,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering av talazoparib är begränsade. Inga biverkningar rapporterades hos en patient som oavsiktligt tog trettio kapslar à 1 mg talazoparib dag 1 och omedelbart behandlades med gastrisk dekontaminering (till exempel genom kräkningar eller ventrikelsköljning). Symtomen på överdosering har inte fastställts. Vid överdosering ska behandlingen med talazoparib avbrytas. Läkaren ska överväga gastrisk dekontaminering, sätta in allmänna understödande åtgärder och ge symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XK04

Verkningsmekanism

Talazoparib är en hämmare av PARP-enzym, PARP1 ($IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$) och PARP2 ($IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$). PARP-enzymerna är involverade i signalvägarna för respons på cellulära DNA-skador, såsom DNA-reparation, gentranskription och celledöd. PARP-hämmare (PARPi) utövar cytotoxiska effekter på cancerceller genom två mekanismer: hämning av PARP-enzymernas katalytiska aktivitet samt ”PARP-trapping”, varvid PARP-protein bundet till en PARP-hämmare hindras från att snabbt dissociera från en DNA-skada. På det sättet förhindras DNA-reparation, replikation och transkription, vilket resulterar i apoptos och/eller celledöd. Behandling av cancercellinjer som har defekter i de gener som reparerar DNA, när talazoparib används som enda substans, leder till ökade nivåer av gamma-H2AX, en markör för DNA med dubbelsträngsbrott, och resulterar i minskad cellproliferation och ökad apoptos. Talazoparibs aktivitet mot tumörer observerades även i en modell med ett patientderiverat xenograft (PDX) av BRCA-muterad bröstcancer där patienten tidigare fått en platinabaserad behandling samt en modell med ett xenograft av androgenreceptorpositiv (AR-positiv) prostatacancer. I dessa PDX-modeller minskade talazoparib tumörtillväxten och ökade halten γ H2AX samt apoptos i tumörerna.

Effekten mot tumörer vid kombinerad hämning av PARP- och AR-aktiviteten baseras på följande mekanismer: Hämningen av AR-signaleringsgenen supprimerar uttrycket av homologa rekombinationsreparationsgener (HRR-gener), inklusive BRCA1, vilket leder till känslighet för PARP-hämning. PARP1-aktivitet har visats vara nödvändig för maximal AR-funktion; hämning av PARP kan därmed minska AR-signaleringsgenen och öka känsligheten för hämmare av AR-signaleringsgenen. Klinisk resistens mot AR-blockad är ibland förknippad med deletion av både RB1 och BRCA2, vilket i sin tur är förknippat med känslighet för PARP-hämning.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av talazoparib på hjärtats repolarisation undersöktes med tidsmatchade elektrokardiogram (EKG) genom analys av sambandet mellan förändringen av QT-intervallet korrigerat för hjärtfrekvens (QTc) från baslinjen och motsvarande talazoparibkoncentration i plasma hos 37 patienter med avancerade solida tumörer. Talazoparib hade inte någon kliniskt relevant QTc-förlängande effekt vid den högsta rekommenderade monoterapidosen på 1 mg dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Medfödd BRCA-muterad (gBRCAm) HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer

EMBRACA-studien

EMBRACA var en öppen, randomiserad, multicenterstudie med två parallella armar där man jämförde Talzenna med kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos patienter med medfödd BRCA-muterad HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som fått högst tre tidigare cytotoxiska kemoterapiregimer för sin metastaserande eller lokalt avancerade sjukdom. Patienterna måste tidigare ha behandlats med en antracyklin och/eller en taxan (såvida dessa inte var kontraindicerade) som neoadjuvant eller adjuvant behandling och/eller vid metastaser. Patienter som tidigare behandlats med platina för framskriden sjukdom fick inte ha några tecken på sjukdomsprogression under platinabehandlingen. Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PARPi.

Av de 431 patienterna som randomiserades i EMBRACA-studien hade 408 (95 %) en skadlig eller misstänkt skadlig medfödd BRCA-mutation, centralt bekräftad med en analys i den kliniska studien. Av dessa bekräftades 354 (82 %) med användning av BRCAAnalysis CDx. BRCA-mutationsstatus (positivt resultat för bröstcancerigen 1 [BRCA1] eller bröstcancerigen 2 [BRCA2]) var densamma i båda behandlingsarmarna.

Totalt randomiserades 431 patienter i förhållandet 2:1 till att få Talzenna kapslar à 1 mg en gång dagligen eller kemoterapi med standarddoser fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Av de 431 patienterna som randomiserades i EMBRACA fick 287 Talzenna och 144 fick kemoterapi. Randomiseringen stratifierades efter tidigare kemoterapi för metastaserande sjukdom (0 respektive 1,

2 eller 3), trippelnegativ sjukdomsstatus (trippelnegativ bröstcancer [TNBC] resp. icke-TNBC), och anamnes på metastaser i centrala nervsystemet (ja eller nej).

Patientdemografi, baslinjevärde och sjukdomskaraktäristika var generellt lika mellan studiearmarna (se tabell 5).

Tabell 5. Demografi, baslinjevärden och sjukdomskaraktäristika – EMBRACA-studien

	Talazoparib (N = 287)	Kemoterapi (N = 144)
Medianålder (år [intervall])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Åldersgrupp (år), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 till < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Kön, n (%)		
Kvinnor	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Män	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Mörkhyade eller afroamerikaner	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Vita	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Övriga	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Ej angivet	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
ECOG-funktionsstatus, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Saknas	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonreceptorstatus, n (%)		
HER2-positiva	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trippelnegativa	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonreceptorpositiva (ER-positiva eller PgR-positiva)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA-status enl. bedömning av lokalt eller centralt laboratorium, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
BRCA1-mutationspositiva	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
BRCA2-mutationspositiva	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Tid från första bröstcancerdiagnos till diagnos av avancerad bröstcancer (år)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, maximum	0; 22	0; 24
Kategorier för tid från första bröstcancerdiagnos till diagnos av avancerad bröstcancer		
< 12 månader	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 månader	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Antal tidigare cytostatikabehandlingar för lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom		
Medelvärde (standardavv.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Median	1	1
Minimum, maximum	0; 4	0; 3
Antal patienter som tidigare behandlats med cytostatika för lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom, 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 %)

Tabell 5. Demografi, baslinjevärden och sjukdomskaraktäristika – EMBRACA-studien

	Talazoparib (N = 287)	Kemoterapi (N = 144)
Antal patienter som tidigare behandlats med följande, n (%)		
Taxan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyclin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Förkortningar: BRCA = bröstcancerigen; ER = östrogenreceptor; HER2 = human epidermal tillväxtfaktor-receptor 2; N = antal patienter; n = antal patienter i kategorin; PgR = progesteronreceptor.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderad med användning av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, bedömt vid blindad oberoende central granskning (BICR). Sekundära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR), total överlevnad (OS), säkerhet och farmakokinetik.

I studien påvisades en statistiskt signifikant förbättring av PFS, det primära effektmåttet, för Talzenna i jämförelse med kemoterapi. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt på total överlevnad vid tidpunkten för den slutliga analysen av total överlevnad. Effektdata i EMBRACA sammanfattas i tabell 6. Kaplan-Meier-kurvor för PFS och total överlevnad visas i figur 1 respektive figur 3.

Tabell 6. Sammanfattning av effektergebnat – EMBRACA-studien*

	Talazoparib	Kemoterapi
PFS enligt BICR	N=287	N=144
Händelser, antal (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Median (95 % KI), månader	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Risikkvot ^a (95 % KI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-sidigt p-värde ^b	p < 0,0001	
OS (slutlig analys) ^c	N=287	N=144
Händelser, antal (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Median (95 % KI), månader	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Risikkvot ^a (95 % KI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-sidigt p-värde ^b	p=0,1693	
Objektiv respons enl. prövaren ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (95 % KI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Oddsquot (95 % KI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-sidigt p-värde ^f	p < 0,0001	

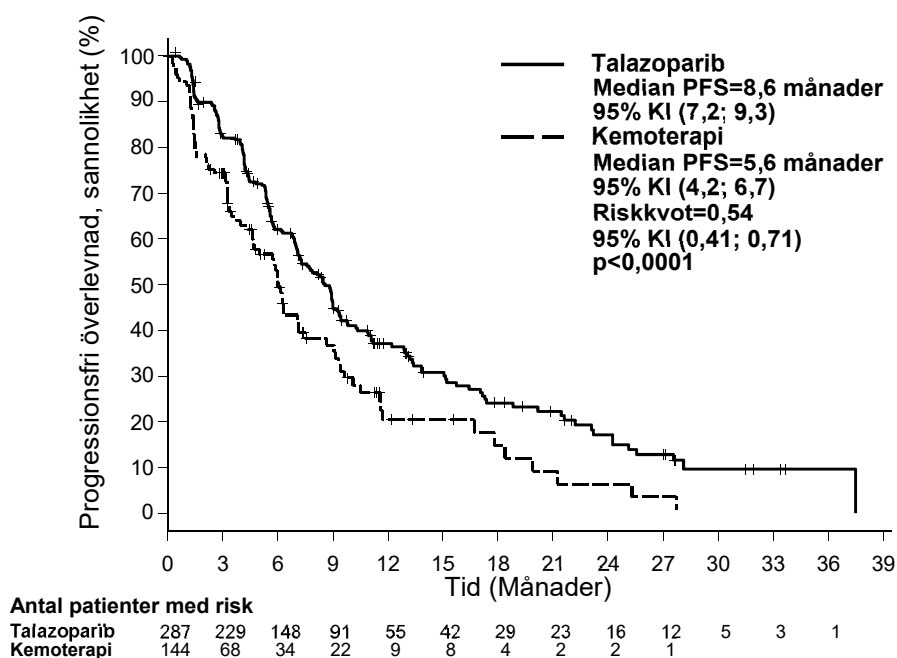
Tabell 6. Sammanfattning av effektresultat – EMBRACA-studien*

	Talazoparib	Kemoterapi
Responsens varaktighet enl. prövaren ^d	N=137	N=31
Median (IQR), månader	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Förkortningar: BICR = blindad oberoende central granskning, KI = konfidensintervall, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CR = komplett respons, IQR = interkvartil-intervall, ITT = intent-to-treat, N = antal patienter, ORR = objektiv responsfrekvens, OS = total överlevnad, PARP = poly(adenosindifosfatribos)polymeras, PFS = progressionsfri överlevnad, PR = partiell respons, RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

* PFS, ORR och responsens varaktighet baseras på data fram till brytdatumet 15 september 2017 och en medianuppföljning för PFS på 13,0 månader (95 % KI: 11,1; 18,4) i talazoparibarmen och 7,2 månader (95 % KI: 4,6; 11,1) i kemoterapiarmen. OS baseras på data fram till brytdatumet 30 september 2019 och en medianuppföljning på 44,9 månader (95 % KI: 37,9; 47,0) i talazoparibarmen och 36,8 månader (95 % KI: 34,3; 43,0) i kemoterapiarmen.

- Riskkvoten baserades på stratifierad Cox-regressionsmodell med behandling som enda kovariat (stratifieringsfaktorer: antal tidigare cytostatikabehandlingar, trippelnegativ sjukdom, anamnes på metastaser i centrala nervsystemet) och jämfördes med total kemoterapi, där < 1 var till fördel för talazoparib.
- Stratifierat logrank-test.
- Vid tidpunkten för den slutliga OS-analysen fick 46,3 % respektive 41,7 % av patienterna som randomiserats till talazoparibarmen respektive kemoterapiarmen en efterföljande platinabehandling och 4,5 % respektive 32,6 % fick en efterföljande behandling med PARP-hämmare.
- Utfört på ITT-populationen med mätbar sjukdom som fick en objektiv respons. Frekvensen för komplett respons var 5,5 % för talazoparib och 0 % för kemoterapiarmen.
- Enligt RECIST 1.1, bekräftelse på CR/PR var inte nödvändigt.
- Stratifierat CHM-test.

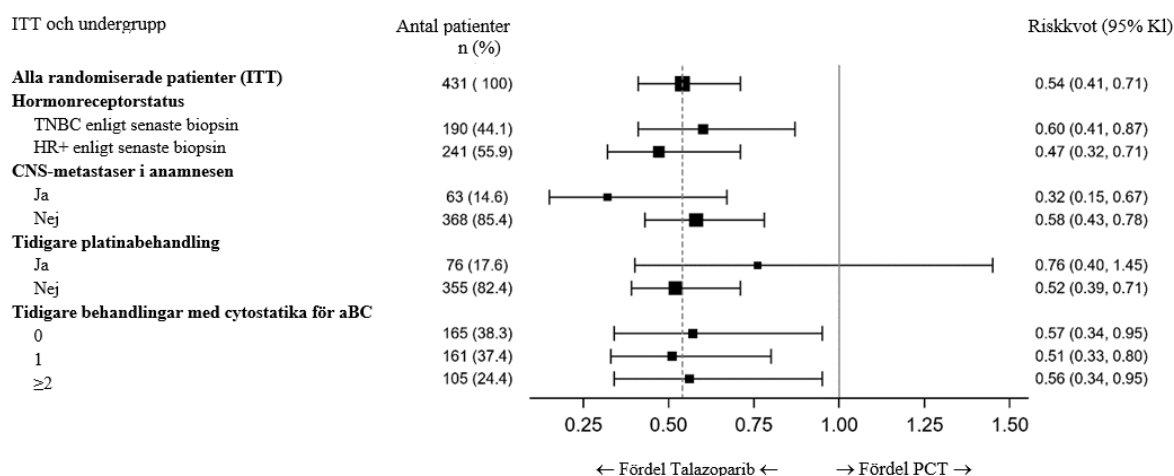
Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor över PFS – EMBRACA-studien

Förkortningar: KI = konfidensintervall, PFS = progressionsfri överlevnad

En serie förbestämda PFS-analyser utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen, med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I samtliga

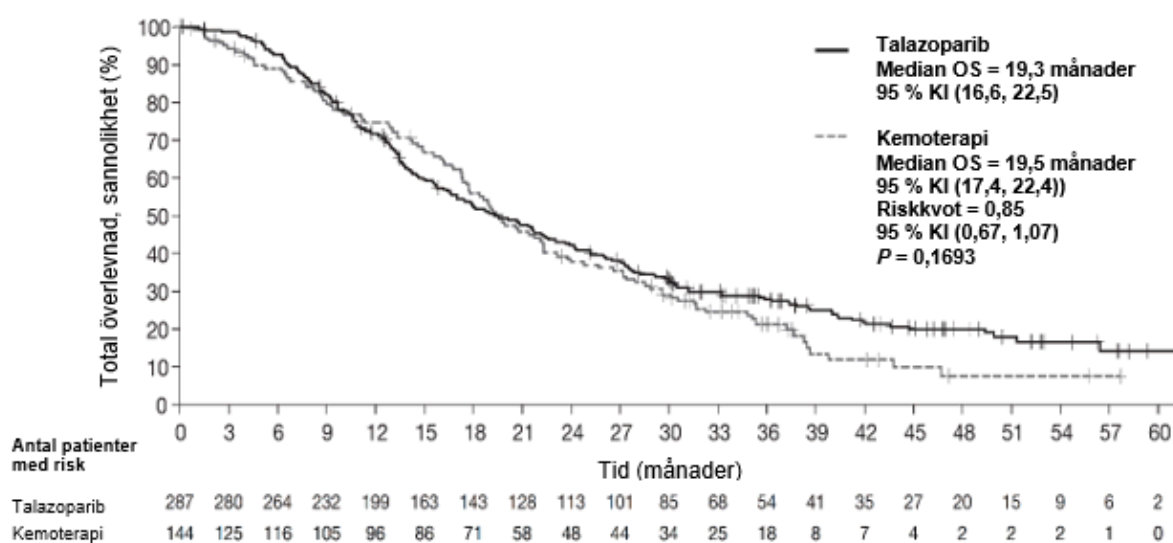
enskilda patientundergrupper sågs en lägre risk för sjukdomsprogression eller död i talazoparibarmen, vilket överensstämde med det totala resultatet (figur 2).

Figur 2. Träddiagram över PFS-analyser i viktiga undergrupper – EMBRACA-studien



Förkortningar: aBC = avancerad bröstcancer; KI = konfidensintervall; CNS = centrala nervsystemet; HR+ = hormonreceptorpositiv; ITT = intent-to-treat; PCT = läkarens val av behandling (kemoterapi); PFS = progressionsfri överlevnad; TNBC = trippelnegativ bröstcancer

Figur 3 Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad – EMBRACA-studien



Förkortningar: KI = konfidensintervall, OS = total överlevnad. Primäranalysens p-värde baseras på ett stratifierat logrank-test.

Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)

TALAPRO-2-studien

TALAPRO-2 var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie där patienter (N = 805) med mCRPC randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Talzenna 0,5 mg en gång dagligen i kombination med enzalutamid 160 mg en gång dagligen jämfört med en jämförelsearm som fick placebo i kombination med enzalutamid 160 mg en gång dagligen. Alla patienter fick en GnRH-analog (gonadotropinfrisättande hormon) eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi och behövde ha progredierat på tidigare androgen deprivationsterapi. Tidigare behandling med abirateron eller taxanbaserad kemoterapi för metastaserad kastrationskänslig prostatacancer (mCSPC) tilläts.

Randomiseringen stratifierades efter (1) tidigare behandling med abirateron eller taxanbaserad kemoterapi jämfört med ingen sådan tidigare behandling och efter (2) HRR-genmutationsstatus, prospektivt testad med nästa generations sekvensering av tumörvävnad med FoundationOne CDx eller cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) med FoundationOne Liquid CDx; patienter med tumörer med HRR-genmutationer (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 eller RAD51C) jämfört med patienter utan tumörer med HRR-genmutationer eller med okänd status.

Medianåldern var 71 år (intervall 36-91) i båda armarna; 62 % var vita, 31 % var asiater och 2 % var svarta. De flesta deltagarna (66 %) i båda armarna hade en ECOG-funktionsstatus på 0. Hos patienter som behandlades med Talzenna var andelen patienter med sjukdom som vid baslinjen var mätbar enligt RECIST 1.1, 30 % enligt BICR. Tjugoåtta procent (28 %) av patienterna hade tidigare fått abirateron eller taxanbaserad kemoterapi. Tjugo procent (20 %) hade tumörer med HRR-genmutationer och 80 % hade tumörer utan HRR-genmutationer eller med okänd status.

Det primära effektmåttet var radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) bedömd utifrån RECIST version 1.1 och PCWG3-kriterier (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) (ben) bedömd enligt BICR. OS var ett alfakontrollerat sekundärt effektmått.

En statistiskt signifikant förbättring av BICR-bedömd rPFS påvisades för Talzenna i kombination med enzalutamid jämfört med placebo i kombination med enzalutamid. En känslighetsanalys av prövarbedömd rPFS överensstämde med resultaten för BICR-bedömd rPFS.

Effektresultat för TALAPRO-2 presenteras i tabell 7 och figur 4.

Tabell 7. Sammanfattning av effektresultat – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS enligt BICR	N = 402	N = 403
Händelser, antal (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Median, månader (95 % KI)	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Risikkvot (95 % KI) ^a p-värde ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Andra interimanalysen av OS		
Händelser, antal (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Median, månader (95 % KI)	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Risikkvot (95 % KI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Förkortningar: BICR = blindad oberoende central granskning, KI = konfidensintervall, CSPC = kastrationskänslig prostatacancer, HRR = homolog rekombinationsreparation, mCRPC = metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, N = antal patienter, NHT = ny hormonbehandling, NR = ej uppnått, OS = total överlevnad, rPFS = radiografisk progressionsfri överlevnad.

* rPFS baseras på data fram till brytdatumet 16 augusti 2022 och en medianuppföljning för rPFS på 24,9 månader (95 % KI: 24,7; 25,3) i armen som fick talazoparib plus enzalutamid och 24,6 månader (95 % KI: 22,1; 24,9) i armen som fick placebo plus enzalutamid. Den andra interimanalysen av total överlevnad baseras på data fram till brytdatumet 28 mars 2023 och en medianuppföljning på 35,8 månader (95 % KI: 33,6; 35,9) i armen som fick talazoparib plus enzalutamid och 34,6 månader (95 % KI: 32,7; 35,9) i armen som fick placebo plus enzalutamid.

^a Risikkvot baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad efter tidigare NHT-behandling (abirateron) eller taxanbaserad kemoterapi för CSPC (ja jämfört med nej) och efter HRR-mutationsstatus (defekt jämfört med icke-defekt/okänd) med < 1 fördel för talazoparib.

^b P-värden (2-sidiga) från logrank-test stratifierat efter tidigare NHT-behandling (abirateron) eller taxanbaserad kemoterapi för CSPC och efter HRR-mutationsstatus.

Tabell 8. Sammanfattning av effektresultat för analys av undergrupper – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
Analys av HRRm-undergrupper^a		
HRRm	N = 85	N = 82
rPFS enligt BICR		
Händelser, antal (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Median, månader (95 % KI)	27,9 (16,8; NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Andra interimanalysen av OS		
Händelser, antal (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Median, månader (95 % KI)	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
Icke-HRRm	N = 207	N = 219
rPFS enligt BICR		
Händelser, antal (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Median, månader (95 % KI)	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Andra interimanalysen av OS		
Händelser, antal (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Median, månader (95 % KI)	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
Analys av BRCAm-undergrupper^a		
BRCAm	N = 27	N = 32
rPFS enligt BICR		
Händelser, antal (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Median, månader (95 % KI)	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Andra interimanalysen av OS		
Händelser, antal (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Median, månader (95 % KI)	41,9 (24,9; NR)	26,1 (15,2; NR)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

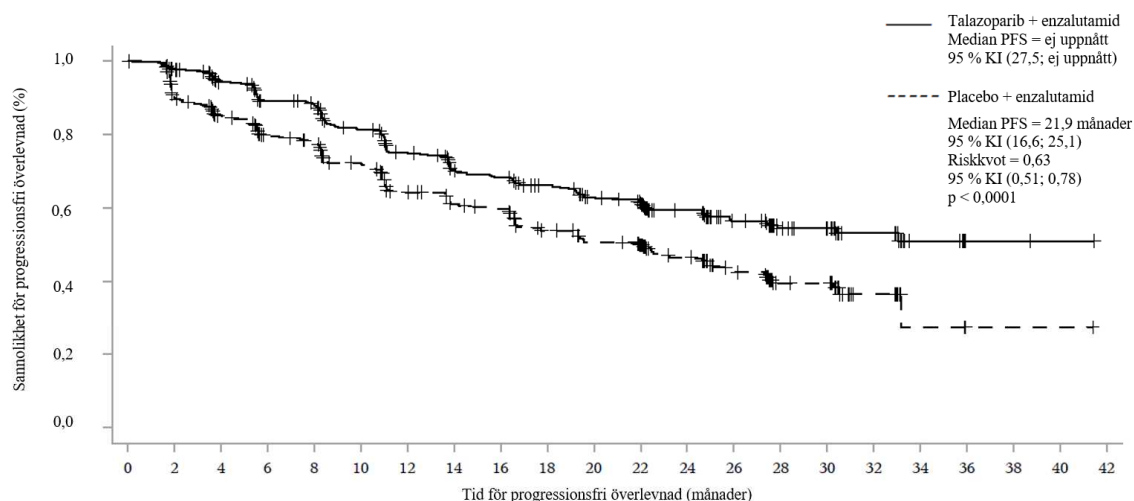
Förkortningar: BICR = blindad oberoende central granskning, BRCAm = muterad bröstcancer, KI = konfidensintervall, CSPA = kastrationskänslig prostatacancer, ctDNA = cirkulerande tumör-DNA, HRRm = muterad homolog rekombinationsreparationsgen, mCRPC = metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, N = antal patienter, NHT = ny hormonbehandling, NR = ej uppnått, OS = total överlevnad, rPFS = radiografisk progressionsfri överlevnad.

* Baserat på data fram till brytdatumet 16 augusti 2022 och en medianuppföljning för rPFS på 24,9 månader (95 % KI: 24,7; 25,3) i armen som fick talazoparib plus enzalutamid och 24,6 månader (95 % KI: 22,1; 24,9) i armen som fick placebo plus enzalutamid. Den andra interimanalysen av total överlevnad baseras på data fram till brytdatumet 28 mars 2023 och en medianuppföljning på 35,8 månader (95 % KI: 33,6; 35,9) i armen som fick talazoparib plus enzalutamid och 34,6 månader (95 % KI: 32,7; 35,9) i armen som fick placebo plus enzalutamid.

^a Baserade på prospektiva tumörvävnadsbaserade resultat (resultat som var kända före randomiseringen) och prospektiva resultat för blodbaserat ctDNA (resultat som var kända före randomiseringen).

^b Riskkvot baserat på Cox proportionella riskmodell stratifierad efter tidigare NHT-behandling (abirateron) eller taxanbaserad kemoterapi för CSPC (ja jämfört med nej) med < 1 fördel för talazoparib.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurvor över rPFS enligt BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)



Antal patienter med risk

Talazoparib + enzalutamid	402	379	353	326	318	285	256	234	226	209	193	175	136	97	67	61	29	13	2	2	1	0
Placebo + enzalutamid	403	346	311	279	272	237	200	185	179	154	140	124	96	68	43	42	14	3	1	1	1	0

Förkortningar: BICR = blindad oberoende central granskning, KI = konfidensintervall, mCRPC = metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, PFS = progressionsfri överlevnad, rPFS = radiografisk progressionsfri överlevnad.

Figur 5. Träddiagram över rPFS-analyser i viktiga undergrupper – TALAPRO-2 (mCRPC)

Känslighetsanalys	N(E)	Median (mån)	Riskkvot (95 % KI)	2-sidigt p-värde
Alla patienter	402 (151) / 403 (191)	NE / 21,9	0,627 (0,506; 0,777)	<0,0001
Gleason-poäng: < 8	117 (34) / 113 (49)	NE / 24,6	0,601 (0,388; 0,932)	0,0214
Gleason-poäng: ≥ 8	281 (115) / 283 (137)	33,1 / 19,4	0,667 (0,520; 0,855)	0,0013
Stadium vid diagnos: M0	172 (64) / 185 (92)	NE / 21,9	0,607 (0,441; 0,836)	0,0020
Stadium vid diagnos: M1	226 (86) / 215 (98)	NE / 21,9	0,687 (0,514; 0,919)	0,0109
Typ av progression vid SE: endast PSA	193 (70) / 206 (90)	NE / 24,9	0,673 (0,492; 0,921)	0,0129
Typ av progression vid SE: radiografisk progression med eller utan PSA-progression	150 (64) / 138 (69)	30,4 / 19,3	0,671 (0,477; 0,945)	0,0213
Metastasernas placering vid SE: endast ben	169 (52) / 154 (63)	NE / 26,0	0,594 (0,411; 0,858)	0,0050
Metastasernas placering vid SE: endast mjukvävnad	48 (15) / 57 (29)	NE / 19,5	0,569 (0,304; 1,067)	0,0748
Metastasernas placering vid SE: både ben och mjukvävnad	180 (82) / 188 (98)	22,3 / 16,6	0,705 (0,525; 0,946)	0,0192
HRR-status: HRR defekt	85 (37) / 82 (49)	27,9 / 13,8	0,444 (0,289; 0,682)	0,0001
HRR-status: HRR icke-defekt	207 (73) / 219 (95)	NE / 22,4	0,693 (0,511; 0,941)	0,0182
Före taxan eller NHT enligt IWRS: JA	109 (42) / 110 (58)	NE / 16,6	0,560 (0,376; 0,834)	0,0038
Före taxan eller NHT enligt IWRS: NEJ	293 (109) / 293 (133)	NE / 23,3	0,684 (0,530; 0,881)	0,0031

Förkortningar: KI = konfidensintervall, ctDNA = cirkulerande tumör-DNA, ENZA = enzalutamid, HRR = homolog rekombinationsreparation, HRRm = muterad homolog rekombinationsreparationsgen, IWRS = interaktivt webbsvarssystem, mCRPC = metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, N = antal patienter, NE = ej bedömningsbart/ej uppnått, NHT = ny hormonbehandling, PBO = placebo, PSA = prostataspecifikt antigen; rPFS = radiografisk progressionsfri överlevnad, SE = inskrivning i studien, TALA = talazoparib.

Riskkvoten för alla patienter baserades på en Coxmodell stratifierat enligt randomiseringens stratifieringsfaktorer. För alla undergrupper baserades riskkvoten på en icke-stratifierad Coxmodell med behandling som enda kovariat. En riskkvot <1 betyder en fördel för talazoparib.

HRR-status baseras på prospektiva vävnadsbaserade resultat på tumören samt prospektiva blodbaserade ctDNA-resultat.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för talazoparib för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer och prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter daglig administrering av multipla doser ökade exponeringen för talazoparib generellt i proportion med dosen i intervallet 0,025 mg till 2 mg. Efter upprepad daglig dosering av 1 mg talazoparib som monoterapi till bröstcancerpatienter låg det geometriska medelvärdet (% variationskoefficient [CV%]) för arean under kurvan plasmakoncentration-tid (AUC) och maximal observerad plasmakoncentration (C_{max}) för talazoparib vid steady state i intervallet 126 (107) ng•hr/ml till 208 (37) ng•hr/m respektive 11 (90) ng/ml till 19 (27) ng/ml. Efter peroral administrering av 0,5 mg talazoparib en gång dagligen i kombination med enzalutamid till patienter med mCRPC, låg det geometriska medelvärdet (CV%) för C_{trough} vid steady state för alla besök inom intervallet 3,29 till 3,68 ng/ml (45-48 %), vilket liknar de observerade värdena på 3,53 ng/ml (61 %) när talazoparib administrerades som monoterapi med 1 mg en gång dagligen till bröstcancerpatienter. Efter upprepad daglig dosering nådde plasmakoncentrationen av talazoparib steady state inom 2 till 3 veckor när det administrerades ensamt och inom ungefär 9 veckor när det administrerades tillsammans med ezalutamid. Medianvärdet för ackumuleringskvoten för talazoparib efter upprepad peroral administrering av 1 mg som monoterapi en gång dagligen låg i intervallet 2,3 till 5,2. Talazoparib är substrat till P-gp- och BCRP-transportproteiner.

Absorption

Efter peroral administrering av talazoparib var mediantiden till C_{max} (T_{max}) vanligen 1 till 2 timmar efter dosen. Inga studier av absolut biotillgänglighet har utförts på människa. Baserat på data om urinutsöndringen är den absoluta biotillgängligheten minst 41 % vid en absorberad fraktion på minst 69 % (se ”Eliminering”). Ingen signifikant effekt av syre reducerande medel på talazoparibexponeringen förväntas eftersom talazoparib har tillräcklig löslighet vid alla pH-värden mellan 1 och 6,8. Tjugoåtta procent (28 %) av patienterna i den pivotala studien tog syre reducerande medel, huvudsakligen protonpumphämmare.

Effekten av föda

Födointag minskade absorptionshastigheten för talazoparib men påverkade inte absorptionsgraden. Efter en peroral engångsdos talazoparib tillsammans med en fett- och kaloririk måltid (cirka 827 kalorier, 57 % fett), minskade genomsnittlig C_{max} för talazoparib med cirka 46 %, median T_{max} förlängdes med 1 till 4 timmar, medan AUC_{inf} inte förändrades. Baserat på dessa resultat kan Talzenna tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Genomsnittlig skenbar distributionsvolym i populationen (V_{ss}/F) för talazoparib var 420 l. *In vitro* är talazoparib till cirka 74 % bundet till plasmaproteiner, ej koncentrationsberoende i koncentrationsintervallet från 0,01 μ M till 1 μ M. Nedsatt njur- eller leverfunktion verkar inte påverka talazoparibs proteinbindning eftersom det inte fanns någon uppenbar trend i den genomsnittliga fraktionen av obundet läkemedel (f_u) för talazoparib i human plasma *in vivo* med försämrad njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Talazoparib metaboliseras i minimal omfattning i levern hos människa. Efter peroral administrering av en engångsdos om 1 mg [14 C] talazoparib till människa kunde inga större cirkulerande metaboliter

detekteras i plasma. Talazoparib var den enda cirkulerande läkemedelsderiverade substans som identifierades. Inga metaboliter som var och en för sig stod för mer än 10 % av den administrerade dosen återfanns i urin eller feces.

In vitro hämmade talazoparib inte cytokrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 och inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro hämmade talazoparib inte någon av de viktigare intestinala, hepatiska eller renala membrantransportproteinerna (P-gp, BCRP, organisk anjontransporterande polypeptid [OATP]1B1, OATP1B3, organisk katjontransportör [OCT]1, OCT2, organisk anjontransportör [OAT]1, OAT3, *bile salt export pump* [BSEP], *multidrug and toxin extrusion* [MATE]1 eller MATE2-K) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro hämmade inte talazoparib någon av de viktigare isoformerna av urindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 eller 2B15) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Renal eliminering av oförändrat läkemedel (passiv filtrering och aktiv utsöndring) är den viktigaste elimineringsvägen för talazoparib. P-gp är sannolikt involverat vid aktiv renal utsöndring av talazoparib. Genomsnittlig (\pm standardavvikelse) terminal halveringstid för talazoparib i plasma var 90 (\pm 58) timmar, och genomsnittlig skenbar oral clearance (CL/F) i populationen (variabilitet mellan deltagarna) var 6,5 l/h (31 %) hos cancerpatienter. Hos 6 kvinnliga patienter som fått en peroral engångsdos av [¹⁴C] talazoparib återfanns 69 % (\pm 8,6 %) av den totala administrerade radioaktiva dosen i urinen och 20 % (\pm 5,5 %) i feces. Utsöndring av oförändrat talazoparib via urinen var den viktigaste elimineringsvägen och stod för 55 % av den administrerade dosen, medan oförändrat talazoparib i feces stod för 14 %.

Särskilda populationer

Ålder, kön och kroppsvikt

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes med data från 490 cancerpatienter som fick talazoparib 1 mg en gång dagligen som monoterapi för att undersöka hur ålder (från 18 till 88 år), kön (53 män och 437 kvinnor) och kroppsvikt (från 35,7 kg till 162 kg) inverkar på talazoparibs farmakokinetik. Resultaten visade att ålder, kön och kroppsvikt inte hade någon kliniskt relevant effekt på talazoparibs farmakokinetik.

Etnicitet

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 490 patienter som fick talazoparib 1 mg en gång dagligen som monoterapi, varav 41 patienter var asiatiska och 449 icke-asiatiska (361 vita, 16 mörkhyade, 9 övriga, och 63 ej angivet), var CL/F för talazoparib högre hos asiatiska patienter än hos icke-asiatiska, vilket leder till en 19 % lägre exponering (AUC) i asiatiska patienter.

Pediatrisk population

Talazoparibs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter < 18 år.

Nedsatt njurfunktion

Talazoparib som monoterapi

Data från en farmakokinetisk studie med patienter med framskriden cancer och varierande grad av njurfunktionsnedsättning tydde på att den totala exponeringen för talazoparib (AUC₀₋₂₄) efter flera doser talazoparib en gång dagligen ökade med 92 % respektive 169 % hos patienter med måttlig (eGFR 30 – < 60 ml/min) och grav (eGFR < 30 ml/min) njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion (eGFR \geq 90 ml/min). C_{max} för talazoparib ökade med 90 % respektive 107 % hos patienter med måttlig och grav njurfunktionsnedsättning jämfört med patienter med normal njurfunktion. Talazoparibexponeringen var liknande för patienter med lätt

njurfunktionsnedsättning (eGFR 60 – < 90 ml/min) och patienter med normal njurfunktion. Därutöver, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade 490 patienter, varav 132 hade en lätt njurfunktionsnedsättning (CrCL \geq 60 ml/min till < 90 ml/min), 33 patienter hade en måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL \geq 30 ml/min till < 60 ml/min), och 1 patient hade grav njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min), sjönk dessutom CL/F för talazoparib med 14 % respektive 37 % hos patienter med lätt och måttlig njurfunktionsnedsättning, motsvarande en ökning på 17 % respektive 59 % av AUC, i jämförelse med hos patienter med normal njurfunktion (CrCL \geq 90 ml/min). Farmakokinetiken för talazoparib har inte studerats hos patienter som behöver hemodialys (se avsnitt 4.2).

Talazoparib administrerat tillsammans med enzalutamid

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 412 patienter med mCRPC och som fick talazoparib administrerat tillsammans med enzalutamid, varav 152 patienter hade lätt njurfunktionsnedsättning (CrCL \geq 60 ml/min till < 90 ml/min), 72 patienter hade en måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL \geq 30 ml/min till < 60 ml/min) och 2 patienter hade en grav njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min), sjönk förväntat CL/F för talazoparib med 8 % och 27 % hos patienter med lätt och måttlig njurfunktionsnedsättning, motsvarande en ökning på 9 % respektive 37 % av AUC, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Farmakokinetiken för talazoparib har inte studerats hos patienter som behöver hemodialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Talazoparib som monoterapi

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 490 patienter som fick talazoparib 1 mg en gång dagligen som monoterapi, varav 118 patienter hade lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq 1,0 \times ULN och ASAT > ULN, eller totalt bilirubin > 1,0 till 1,5 \times ULN oavsett ASAT), hade lätt nedsatt leverfunktion inte någon inverkan på talazoparibs farmakokinetik. Talazoparibs farmakokinetik hos patienter med normal leverfunktion, lätt nedsatt leverfunktion, måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3,0 \times ULN oavsett ASAT) eller gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3,0 \times ULN oavsett ASAT) undersöktes i en farmakokinetikstudie. En populationsfarmakokinetisk analys med data från denna farmakokinetikstudie tydde på att lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion inte hade någon signifikant inverkan på talazoparibs farmakokinetik (se avsnitt 4.2).

Talazoparib administrerat tillsammans med enzalutamid

Talazoparibs farmakokinetik i kombination med enzalutamid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier av talazoparib har utförts.

Gentoxicitet

Talazoparib var inte mutagen i test av bakteriell omvänd mutation (Ames test). Talazoparib var klastogen i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i humana lymfocyter i perifert blod, och i en *in vivo*-analys av mikronuklei hos råtta vid exponeringar motsvarande kliniskt relevanta doser. Denna klastogenicitet står i överensstämmelse med genominstabilitet på grund av talazoparibs primära farmakologi, och tyder på en risk för gentoxicitet hos människa.

Allmäntoxicitet

I studier av allmäntoxicitet vid upprepad dosering till råtta och hund var de viktigaste resultaten vid subterapeutisk exponering hypocellularitet i benmärgen med dosberoende minskning av hematopoetiska celler, minskad lymfoid vävnad i flera organ samt atrofi och/eller degenerativa

förändringar i testiklar, bitestiklar och sädeskanaler. Ytterligare fynd vid högre exponering var en dosberoende ökning av apoptos/nekros i magtarmkanalen, levern och äggstockarna. De flesta av de histopatologiska fynden var reversibla, medan testikelfynden partiellt hade gått tillbaka efter 4 veckor utan behandling. Dessa toxicitetsfynd står i överensstämmelse med talazoparibs farmakologi och distribution i vävnaderna.

Utvecklingstoxicitet

I en studie av embryofetal utveckling hos råttor resulterade talazoparib i embryofatal död, fostermissbildningar (plattare ögonglob, små ögon, kluvna sternbrae, sammanväxt cervikal kotbåge) och strukturella förändringar i skelettet när moderdjurets systemiska exponering, AUC₂₄, var ungefär 0,09 gånger relevant exponering hos människa vid den rekommenderade dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid

Kapselskal 0,1 mg kapsel

Hypromellos
Titandioxid (E171)

Kapselskal 0,25 mg kapsel

Hypromellos
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Kapselskal 1 mg kapsel

Hypromellos
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) och värmeförseglat lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek: kartong med 30 kapslar i en HDPE-burk.

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) och värmeförseglat lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek: kartong med 30 kapslar i en HDPE-burk.

Perforerat endosblister av polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVDC) med avrivbar aluminiumfolie. Förpackningsstorlek: kartong med 30 × 1 kapslar, 60 × 1 kapslar eller 90 × 1 kapslar i endosblister.

Talzenna 1 mg hårda kapslar

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) och värmeförseglat lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek: kartong med 30 kapslar i en HDPE-burk.

Perforerat endosblister av polyvinylklorid/polyvinylidenklorid (PVC/PVDC) med avrivbar aluminiumfolie. Förpackningsstorlek: kartong med 30 × 1 kapslar i endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg hårda kapslar

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 15 april 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare kunna karakterisera den långsiktiga effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid vid behandling av vuxna patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), hos vilka kemoterapi inte är	

klinisk indicerat, ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla slutgiltiga resultat från studie C3441021 (TALAPRO-2), inklusive finala analyser av OS-data för den övergripande patientpopulationen och samtliga biomarkörsundergrupper (enligt BRCAm- och HRRm-status), inklusive KM-kurvor för rPFS och OS för alla undergrupper.

Den kliniska studierapporten ska skickas in:

November 2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,1 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljes hela. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/007 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Talzenna 0,1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,1 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/007 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,25 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljes hela. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/001 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Talzenna 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,25 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/001 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,25 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel
30 x 1 kapslar
60 x 1 kapslar
90 x 1 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljes hela. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/002 (30 hårda kapslar)
EU/1/19/1377/003 (60 hårda kapslar)
EU/1/19/1377/004 (90 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Talzenna 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Talzenna 0,25 mg kapslar
talazoparib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 1 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 1 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljes hela. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/005 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Talzenna 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 1 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 1 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/005 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Talzenna 1 mg hårda kapslar
talazoparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 1 mg talazoparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
30 x 1 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljes hela. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1377/006 (30 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Talzenna 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Talzenna 1 mg kapslar
talazoparib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Talzenna 0,1 mg hårda kapslar
Talzenna 0,25 mg hårda kapslar
Talzenna 1 mg hårda kapslar
talazoparib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Talzenna är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Talzenna
3. Hur du tar Talzenna
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Talzenna ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Talzenna är och vad det används för

Vad Talzenna är och hur det fungerar

Talzenna innehåller den aktiva substansen talazoparib. Det är en typ av cancerläkemedel som kallas ”PARP-hämmare” (poly-adenosindifosfat-ribos-polymeras-hämmare).

Talzenna verkar genom att blockera PARP, som är ett enzym som reparerar skadat DNA i vissa cancerceller. Som en följd kan cancercellerna inte reparera sig själva och de dör.

Vad Talzenna används för

Talzenna är ett läkemedel som används

- ensamt för att behandla vuxna med bröstcancer av en typ kallad HER2-negativ bröstcancer som har en onormal ärftlig BRCA-gen. Din läkare kommer att göra ett test för att se om Talzenna är lämpligt för dig.
- i kombination med ett läkemedel som heter enzalutamid för att behandla vuxna med prostatacancer som inte längre svarar på hormonbehandling eller kirurgisk behandling för att minska testosteronet.

Talzenna används om canceren har spridit sig utanför den första tumören eller vidare till andra delar av kroppen.

Om du har några frågor om hur Talzenna fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel kan du fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Talzenna

Ta inte Talzenna

- om du är allergisk mot talazoparib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Talzenna och under din behandling om du får något av de tecken och symtom som beskrivs i detta avsnitt.

Lågt antal blodkroppar

Talzenna minskar antalet blodkroppar, t.ex. röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar (neutropeni) eller blodplättar (trombocytopeni). Tecken och symtom som du måste vara uppmärksam på är:

- **Anemi:** Du blir andfådd, känner dig mycket trött, har blek hud eller snabb puls – detta kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar.
- **Neutropeni:** Infektion, du får frossa eller skakar, eller får feber – detta kan vara tecken på lågt antal vita blodkroppar.
- **Trombocytopeni:** Du får blåmärken eller blöder längre än normalt när du skadar dig – detta kan vara tecken på lågt antal blodplättar.

Blodprover tas regelbundet under behandlingen med Talzenna för att kontrollera dina blodkroppar (vita och röda blodkroppar samt blodplättar).

Allvarlig påverkan på benmärgen

I sällsynta fall kan ett lågt antal blodkroppar vara tecken på en mer allvarlig påverkan på benmärgen som myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML). Det kan hända att läkaren tar prover på benmärgen för att kontrollera detta.

Blodproppar

Talzenna kan orsaka blodproppar i venerna. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får några tecken eller symtom på blodproppar i venerna, till exempel smärta eller stelhet, svullnad och rodnad i det berörda benet (eller armen), bröstsmärta, andfåddhet eller svimningskänsla.

Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor som kan bli gravida och män med partners som är eller kan bli gravida ska använda effektiva preventivmedel.

Se avsnittet ”Preventivmedel för män och kvinnor” nedan.

Barn och ungdomar

Talzenna ska inte användas till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och Talzenna

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel, (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Talzenna kan nämligen påverka hur andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur Talzenna verkar.

Följande läkemedel kan i synnerhet öka risken för biverkningar av Talzenna:

- Amiodaron, karvedilol, dronedaron, propafenon, kinidin, ranolazin och verapamil – används ofta mot hjärtproblem.
- Klaritromycin och erytromycin – som är antibiotika för behandling av bakterieinfektioner.
- Itrakonazol och ketokonazol – används mot svampinfektioner.
- Kobicistat, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir och tipranavir – används mot hiv-infektion/AIDS.
- Ciklosporin – används för att förhindra transplantatavstötning.
- Lapatinib – används för behandling av vissa typer av bröstcancer.

- Kurkumin – (finns t.ex. i gurkmeja) i vissa läkemedel (se också avsnitt Talzenna med mat och dryck nedan).

Följande läkemedel kan minska effekten av Talzenna:

- Karbamazepin och fenytoin – läkemedel mot epilepsi för att minska anfall och kramper.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett växtbaserat medel som används vid lätt nedstämdhet och lindrig oro.

Talzenna med mat och dryck

Använd inte kosttillskott som innehåller kurkumin medan du tar Talzenna eftersom det kan öka biverkningarna av Talzenna. Kurkumin finns i gurkmeja och du ska inte använda stora mängder gurkmeja. Dock är det inte sannolikt att användning som krydda i maten orsakar problem.

Graviditet

Talzenna kan orsaka fosterskador. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel. Läkaren gör ett graviditetstest innan du börjar med Talzenna.

- Du ska inte använda Talzenna om du är gravid såvida inte din läkare anser det nödvändigt.
- Du ska inte bli gravid medan du tar Talzenna.
- Diskutera preventivmedel med din läkare om det finns risk för att du eller din partner blir gravid.

Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor som är fertila ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Talzenna och i minst 7 månader efter den sista dosen Talzenna. Eftersom användning av ett hormonellt preventivmedel inte rekommenderas om du har bröstcancer ska du använda två icke-hormonella preventivmedel. Diskutera med läkare/barnmorska vilka preventivmedel som är lämpliga för dig.

Män som har en kvinnlig partner som är gravid eller kan bli med barn ska använda ett effektivt preventivmedel (även efter vasektomi) under behandlingen med Talzenna och i minst 4 månader efter sista dosen.

Amning

Du får inte amma medan du tar Talzenna och i minst 1 månad efter sista dosen. Det är inte känt om Talzenna passerar till bröstmjolk.

Fertilitet

Talazoparib kan minska fertiliteten hos män.

Körförmåga och användning av maskiner

Talzenna kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr, svag eller trött (detta är mycket vanliga biverkningar av Talzenna) ska du undvika att framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du tar Talzenna

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Talzenna tas via munnen en gång dagligen. Rekommenderad dos är:

- för bröstcancer: en kapsel Talzenna à 1 mg
- för prostatacancer: Talzenna tas tillsammans med ett läkemedel som heter enzalutamid. Den vanliga dosen Talzenna är 0,5 mg (två kapslar à 0,25 mg).

Om du får vissa biverkningar när du tar Talzenna ensamt eller i kombination med enzalutamid (se avsnitt 4) kan det hända att läkaren sänker dosen eller avbryter behandlingen, antingen tillfälligt eller helt och hållet. Ta Talzenna och enzalutamid exakt så som läkaren har sagt.

Du kan ta Talzenna tillsammans med mat eller mellan måltider. Svälj kapseln hel med ett glas vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas. Kapslarna får inte öppnas. Undvik att komma i kontakt med kapselns innehåll.

Om du har tagit för stor mängd av Talzenna

Om du har tagit mer Talzenna än din vanliga dos ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Du kan behöva akutbehandling.

Ta med dig kartongen och denna bipacksedel så att läkaren vet vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Talzenna

Om du missar en dos eller kräks upp den ska du ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för kapslar du har glömt eller kräkts upp.

Om du slutar att ta Talzenna

Sluta inte att ta Talzenna om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande symtom som kan vara tecken på en allvarlig blodsjukdom:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Du blir andfådd, känner dig mycket trött, har blek hud eller snabb puls – detta kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar (anemi).
- Infektion, får frossa eller skakar, eller feber eller känner dig varm – detta kan vara tecken på lågt antal vita blodkroppar (neutropeni).
- Du får blåmärken eller blöder längre än normalt när du skadar dig – detta kan vara tecken på lågt antal blodplättar (trombocytopeni).

Tala med läkaren om du får några andra biverkningar, såsom:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga nivåer av vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar
- nedsatt aptit
- yrsel
- huvudvärk
- illamående
- kräkningar
- diarré
- magsmärtor
- håravfall

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- smakförändring (dysgeusi)
- svullet ben som gör ont, bröstsmärta, andfåddhet, snabb andning eller snabba hjärtslag då dessa kan vara tecken på blodproppar i venen

- matsmältningsproblem
- inflammation i munnen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- onormalt antal blodkroppar på grund av allvarliga problem med benmärgen (myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi). Se Varningar och försiktighet i avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Talzenna ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken eller blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är talazoparib. Talzenna hårda kapslar finns i olika styrkor.

- Talzenna 0,1 mg hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,1 mg talazoparib.
- Talzenna 0,25 mg hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 0,25 mg talazoparib.
- Talzenna 1 mg hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller talazoparibtosylat motsvarande 1 mg talazoparib.

Övriga innehållsämnen är:

- Kapselns innehåll: kiselmodifierad mikrokristallin cellulosa (mikrokristallin cellulosa och kiseldioxid).
- 0,1 mg kapselskal: hypromellos och titandioxid (E171).
- 0,25 mg kapselskal: hypromellos, gul järnoxid (E172) och titandioxid (E171).
- 1 mg kapselskal: hypromellos, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).
- Tryckfärg: schellack (E904), propylenglykol (E1520), ammoniumhydroxid (E527), svart järnoxid (E172) och kaliumhydroxid (E525).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Talzenna 0,1 mg är en ogenomskinlig, hård kapsel, cirka 14 mm × 5 mm, med vit överdel (med "Pfizer" tryckt i svart) och vit underdel (med "TLZ 0.1" tryckt i svart).

Talzenna 0,25 mg är en ogenomskinlig, hård kapsel, cirka 14 mm × 5 mm, med benvit överdel (med "Pfizer" tryckt i svart) och vit underdel (med "TLZ 0.25" tryckt i svart).

Talzenna 1 mg är en ogenomskinlig, hård kapsel, cirka 14 mm × 5 mm, med ljusröd överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 1” tryckt i svart).

Talzenna 0,1 mg finns i plastburkar innehållande 30 hårda kapslar.

Talzenna 0,25 mg finns i perforerade endosblister med 30 × 1, 60 × 1 eller 90 × 1 hårda kapslar, samt i plastburkar innehållande 30 hårda kapslar.

Talzenna 1 mg finns i perforerade endosblister med 30 × 1 hårda kapslar, samt i plastburkar innehållande 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.