

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Talzenna 0,1 mg hårde kapsler
Talzenna 0,25 mg hårde kapsler
Talzenna 1 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Talzenna 0,1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,1 mg talazoparib.

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 0,25 mg talazoparib.

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder talazoparib-tosylat svarende til 1 mg talazoparib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Talzenna 0,1 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig ca. 14 mm × 5 mm hård kapsel med hvid overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 0.1" med sort skrift).

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig ca. 14 mm × 5 mm hård kapsel med elfenbensfarvet overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 0.25" med sort skrift).

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Uigennemsigtig ca. 14 mm × 5 mm hård kapsel med svagt rød overdel (påtrykt "Pfizer" med sort skrift) og hvid underdel (påtrykt "TLZ 1" med sort skrift).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Talzenna er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft. Patienterne skal have været behandlet tidligere med antracyklin og/eller et taxan som (neo)adjuvant behandling eller behandling mod lokalt fremskreden cancer eller metastaser, medmindre patienterne ikke var egnede til disse behandlinger (se pkt. 5.1). Patienter med hormonreceptor (HR)-positiv brystkræft skal tidligere have været behandlet med endokrin terapi eller anses for uegnede til endokrin terapi.

Prostatakræft

Talzenna er indiceret i kombination med enzalutamid til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC), hos hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Talzenna skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Udvælgelse af patienter

Brystkræft

Patienterne skal udvælges til behandling med Talzenna mod brystkræft ud fra tilstedeværelsen af risikogivende eller formodede risikogivende germline BRCA-mutationer bestemt af et erfarent laboratorium ved hjælp af en valideret testmetode.

Der skal eventuelt ydes genetisk rådgivning til patienter med BRCA-mutationer i henhold til lokale retningslinjer.

Prostatakræft

Der er intet krav om tumormutationstest ved udvælgelse af patienter med mCRPC til behandling med Talzenna.

Dosering

Talzenna som monoterapi (brystkræft)

Den anbefalede dosis er 1 mg talazoparib én gang dagligt. Patienterne skal behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Talzenna i kombination med enzalutamid (prostatakræft)

Den anbefalede dosis er 0,5 mg talazoparib i kombination med 160 mg enzalutamid én gang dagligt. Patienterne skal behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinsk kastration med luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-analog skal fortsætte under behandlingen hos patienter, som ikke er kirurgisk kastrerede.

Se den komplette produktinformation for enzalutamid for oplysninger om anbefalet dosering.

Manglende dosis

Hvis patienten kaster op eller springer en dosis Talzenna over, må der ikke tages en ekstra dosis. Den næste ordinerede dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Dosisjustering

Til håndtering af bivirkninger skal det overvejes at afbryde behandlingen eller reducere dosis baseret på sværhedsgrad og den kliniske tilstand (se tabel 1). Anbefalede dosisreduktionsniveauer for talazoparib som monoterapi (brystkræft) og for talazoparib anvendt i kombination med enzalutamid (prostatakræft) fremgår af henholdsvis tabel 2 og tabel 3.

Inden behandlingsstart med talazoparib skal der foretages en komplet blodtælling, og der skal monitoreres månedligt og i henhold til den kliniske indikation (se tabel 1 og pkt. 4.4).

Tabel 1. Dosisjustering ved bivirkninger

	Tilbagehold Talzenna, indtil værdierne er	Genoptag Talzenna
Hæmoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Genoptag Talzenna ved næste reducerede dosis
Trombocytælling < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Neutrofilælling < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Non-hæmatologiske bivirkninger grad 3 eller 4.	≤ grad 1	Overvej genoptagelse af Talzenna ved næste reducerede dosis eller seponer

Tabel 2. Dosisreduktionsniveauer for talazoparib som monoterapi (brystkræft)

	Talazoparib dosisniveau (brystkræft)
Anbefalet startdosis	1 mg én gang dagligt
Første dosisreduktion	0,75 mg én gang dagligt
Anden dosisreduktion	0,5 mg én gang dagligt
Tredje dosisreduktion	0,25 mg én gang dagligt

Tabel 3. Dosisreduktionsniveauer for talazoparib anvendt i kombination med enzalutamid (prostatakræft)

	Dosisniveau
Anbefalet startdosis	0,5 mg én gang dagligt
Første dosisreduktion	0,35 mg én gang dagligt
Anden dosisreduktion	0,25 mg én gang dagligt
Tredje dosisreduktion	0,1 mg én gang dagligt

Se den komplette produktinformation for enzalutamid for oplysninger om dosisjustering ved bivirkninger forbundet med enzalutamid.

Kapslen på 0,1 mg er beregnet til understøttelse af dosisændringer, og den kan ikke erstattes med andre styrker.

Samtidig behandling med P-glykoprotein-hæmmere (P-gp)

Talzenna som monoterapi (brystkræft)

Kraftige P-glykoprotein-hæmmere kan føre til øget eksponering for talazoparib. Samtidig brug af kraftige P-glykoprotein-hæmmere under behandling med talazoparib skal undgås. Overvej fordele og risici nøje inden samtidig administration. Hvis samtidig administration med en kraftig P-gp-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Talzenna reduceres til næste reducerede dosis. Hvis den kraftige P-gp-hæmmer seponeres, skal dosis af Talzenna øges (efter 3-5 af P-gp-hæmmerens halveringstider) til den dosis, der blev anvendt inden start af behandling med den kraftige P-gp-hæmmer (se pkt. 4.5).

Talzenna anvendt i kombination med enzalutamid (prostatakræft)

Virkningen af samtidig administration af P-gp-hæmmere på eksponeringen for talazoparib, når talazoparib gives i kombination med enzalutamid, er ikke blevet undersøgt. Derfor skal samtidig brug af P-gp-hæmmere under behandling med talazoparib undgås (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ 1 × øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN eller total bilirubin > 1,0-1,5 × ULN og enhver ASAT), moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5-3,0 × ULN og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 3,0 × ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Talzenna i kombination med enzalutamide anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh classification C), da farmakokinetik og sikkerhed ikke er fastslået hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Brystkræft

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinin-clearance (CrCl)} < 90 \text{ ml/min}$). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) er den anbefalede startdosis for Talzenna 0,75 mg 1 gang dagligt. Hos patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) er den anbefalede startdosis for Talzenna 0,5 mg 1 gang dagligt. Talzenna er ikke undersøgt hos patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ eller hos patienter med behov for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Prostatakræft

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinin-clearance (CrCl)} < 90 \text{ ml/min}$). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) er den anbefalede dosis for Talzenna 0,35 mg 1 gang dagligt i kombination med oral enzalutamid 1 gang dagligt. Hos patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) er den anbefalede dosis for Talzenna 0,25 mg 1 gang dagligt i kombination med oral enzalutamid 1 gang dagligt. Talzenna er ikke undersøgt hos patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ eller hos patienter med behov for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Talzennas sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen < 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Talzenna er til oral anvendelse. Undgå kontakt med kapselindholdet. Kapslerne skal synkes hele og må ikke åbnes eller opløses i noget. De kan tages med eller uden mad og drikke (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

Myelosuppression bestående af anæmi, leukopeni/neutropeni og/eller trombocytopeni er blevet indberettet hos patienter, der er blevet behandlet med talazoparib (se pkt. 4.8). Der må ikke startes med talazoparib, før patienterne er kommet sig over hæmatologisk toksicitet forårsaget af forudgående behandling ($\leq$ grad 1).

Der skal træffes foranstaltninger til rutinemæssig monitorering af hæmatologiske parametre og symptomer forbundet med anæmi, leukopeni/neutropeni og/eller trombocytopeni hos patienter, der får talazoparib. I tilfælde af at disse symptomer opstår anbefales dosisændring (reduktion eller afbrydelse) (se pkt. 4.2). Understøttende behandling med eller uden blod- og/eller trombocyttransfusion og/eller administration af kolonistimulerende faktorer kan anvendes efter behov.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Der er indberettet tilfælde af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML) hos patienter, der har fået PARP-hæmmere (poly-adenosindifosfat-ribose-polymerase), herunder talazoparib. Der er indberettet MDS/AML hos i alt < 1 % af patienter med solide tumorer, der blev behandlet med talazoparib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Faktorer, der eventuelt kan bidrage til udviklingen af MDS/AML, omfatter forudgående platinholdig kemoterapi, andre stoffer, der kan skade DNA, eller strålebehandling. Fuldstændige blodtællinger skal indhentes ved baseline og monitoreres månedligt for tegn på hæmatologisk toksicitet under behandlingen. Hvis MDS/AML bekræftes, skal talazoparib seponeres.

Venøse tromboemboliske hændelser

Hos patienter med mCRPC blev der set en højere forekomst af venøse tromboemboliske hændelser med Talzenna i kombination med enzalutamid end med enzalutamid alene. Patienter skal monitoreres for kliniske symptomer på dyb venetrombose og lungeemboli og behandles som medicinsk relevant (se pkt. 4.8).

Kontraception til fertile kvinder

Talazoparib var clastogent i en *in vitro*-kromosomskade-analyse af humane, perifere blodlymfocytter og i en *in vivo*-knoglemarvsmikronukleus-analyse af rotter, men ikke mutagent i Ames-test (se pkt. 5.3), og kan medføre fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. Gravide skal vejledes om den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Fertile kvinder må ikke blive gravide, mens de får Talzenna, og må ikke være gravide ved behandlingsstart. Der skal foretages en graviditetstest af alle fertile kvinder forud for behandling.

Det er nødvendigt med yderst effektiv kontraception til kvindelige patienter, mens de behandles med Talzenna og i mindst 7 måneder efter behandlingen. Da brugen af hormonal kontraception ikke kan anbefales til patienter med brystkræft, skal der anvendes 2 ikke-hormonale svangerskabsforebyggende metoder (se pkt. 4.6).

Mandlige patienter med kvindelige fertile partnere eller gravide partnere skal rådes til at anvende sikker kontraception (selv efter vaskotomi) under behandlingen med Talzenna og i mindst 4 måneder efter sidste dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Talazoparib er et substrat for transportørerne P-gp og breast cancer resistance protein (BCRP), og det udskilles primært uforandret gennem nyrerne.

Stoffer, der kan påvirke plasmakoncentrationerne af talazoparib

P-gp-hæmmere

Virkning af enzalutamid

Samtidig administration med 160 mg enzalutamid øger eksponeringen for talazoparib næsten 2 gange. Administration af talazoparib 0,5 mg dagligt i kombination med enzalutamid opnår omtrent samme laveste koncentration (C_{trough}) ved steady state som rapporteret for talazoparib 1 mg dagligt (se pkt. 5.2). Når Talzenna administreres samtidigt med enzalutamid, er startdosis af Talzenna 0,5 mg (se pkt. 4.2). Interaktionsvirkningen af andre doser end 160 mg enzalutamid på talazoparib er ikke blevet kvantificeret.

Virkningen af samtidig administration af andre P-gp-hæmmere på eksponeringen for talazoparib, når talazoparib gives i kombination med enzalutamid, er ikke blevet undersøgt. Hvis samtidig administration af P-gp-hæmmere ikke kan undgås, når Talzenna gives sammen med enzalutamid, skal patienten monitoreres med henblik på øgede bivirkninger.

Virkning af andre P-gp-hæmmere

Data fra et interaktionsstudie af lægemidler hos patienter med fremskredne, solide tumorer indikerede, at samtidig administration af flere daglige doser af P-gp-hæmmeren itraconazol 100 mg 2 gange dagligt med en enkelt dosis 0,5 mg talazoparib, øgede den samlede eksponering af talazoparib (AUC_{inf}) og den maksimale koncentration (C_{max}) med henholdsvis ca. 56 % og 40 % sammenlignet med en enkelt dosis på 0,5 mg talazoparib administreret alene. Farmakokinetisk populationsanalyse har også vist, at samtidig brug af kraftige P-gp-hæmmere øgede eksponeringen for talazoparib med 45 % sammenlignet med talazoparib givet alene.

Samtidig brug af kraftige P-gp-hæmmere (herunder blandt andet amiodaron, carvedilol, clarithromycin, cobicistat, darunavir, dronedaron, erythromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenon, quinidin, ranolazin, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir og verapamil) skal undgås. Hvis samtidig administration med en kraftig P-gp-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Talzenna reduceres (se pkt. 4.2).

P-gp-induktorer

Data fra et interaktionsstudie af lægemidler hos patienter med fremskredne, solide tumorer indikerede, at samtidig administration af 1 enkelt dosis 1 mg talazoparib med flere daglige doser af P-gp-induktoren rifampin 600 mg, hvor rifampin blev administreret 30 minutter før talazoparib på dagen, hvor talazoparib blev doseret, øgede talazoparib C_{max} med ca. 37%, hvorimod AUC_{inf} ikke blev påvirket i forhold til 1 enkelt dosis 1 mg talazoparib administreret alene. Dette er sandsynligvis nettoeffekten af både P-gp induktion og hæmning af rifampicin under de undersøgte forhold i interaktionsstudiet. Det er ikke nødvendigt med justering af talazoparib-dosen ved samtidig administration med rifampin. Virkningen på eksponeringen for talazoparib af andre P-gp-induktorer er dog ikke undersøgt. Andre P-gp-induktorer (herunder blandt andet carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon) kan nedsætte eksponeringen for talazoparib.

BCRP-hæmmere

Virkningen af BCRP-hæmmere på talazoparibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt *in vivo*. Samtidig administration af talazoparib og BCRP-hæmmere kan øge eksponeringen for talazoparib. Samtidig brug af kraftige BCRP-hæmmere (herunder blandt andet curcumin og cyklosporin) skal undgås. Hvis samtidig administration af kraftige BCRP-hæmmere ikke kan undgås, skal patienten monitoreres med henblik på øgede bivirkninger.

Virkningen af syrenedsættende stoffer

Farmakokinetisk populationsanalyse tyder på, at samtidig brug af syrenedsættende midler, herunder protonpumpehæmmere og H₂-receptor antagonist eller andre syrenedsættende midler, ikke havde en signifikant indvirkning på absorptionen af talazoparib.

Systemisk hormonal kontraception

Der er ikke udført interaktionsstudier med talazoparib og orale kontraceptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception til mænd og kvinder

Fertile kvinder må ikke blive gravide, mens de får Talzenna, og må ikke være gravide ved behandlingsstart. Der skal foretages en graviditetstest af alle fertile kvinder forud for behandling (se pkt. 4.4).

Fertile kvinder skal bruge effektiv kontraception (se pkt. 4. 4) før, de indleder behandling med talazoparib, under behandlingen og 7 måneder efter seponering af behandling med talazoparib. Da brugen af hormonal kontraception ikke kan anbefales til patienter med brystkræft, skal der anvendes 2 ikke-hormonale svangerskabsforebyggende metoder. Mandlige patienter med kvindelige fertile partnere eller gravide partnere skal rådes til at anvende sikker kontraception (selv efter vaskotomi) under behandlingen med Talzenna og i mindst 4 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4. 4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Talzenna hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Talzenna kan medføre fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder. Talzenna bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender kontraception (se pkt. 4. 4).

Amning

Det er ukendt, om talazoparib udskilles i human mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Derfor er amning kontraindiceret (pkt. 4.3) under behandling med Talzenna og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen informationer om fertilitet hos patienterne. Ud fra ikke-kliniske fund i testikler (delvist reversible) og ovarier (reversible) kan Talzenna forringe fertiliteten hos fertile mænd (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Talzenna påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme træthed/asteni eller svimmelhed efter administration af talazoparib.

Når Talzenna gives i kombination med enzalutamid, skal oplysningerne om enzalutamids virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i den fulde produktinformation for enzalutamid også tages i betragtning.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den generelle sikkerhedsprofil for Talzenna bygger på poolede data fra 1.088 patienter, herunder 690 patienter, der fik talazoparib som monoterapi i doser på 1 mg dagligt i kliniske studier af solide tumorer, og 398 patienter med mCRPC, der fik talazoparib 0,5 mg i kombination med enzalutamid 160 mg i TALAPRO-2-studiet.

De mest almindelige (≥ 20 %) bivirkninger hos patienter, der fik talazoparib i disse kliniske studier, var anæmi (55,6 %), træthed (52,5 %), kvalme (35,8 %), neutropeni (30,3 %), thrombocytopeni (25,2 %) og nedsat appetit (21,1 %). De mest almindelige (≥ 10 %) grad ≥ 3 bivirkninger af talazoparib var anæmi (39,2 %), neutropeni (16,5 %) og thrombocytopeni (11,1 %).

Dosisændringer (reduktion eller afbrydelse af dosis) som følge af bivirkninger forekom hos 58,7 % af de patienter, der fik Talzenna 1 mg som monoterapi. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisændring, var anæmi (33,5 %), neutropeni (11,7 %) og thrombocytopeni (9,9 %).

Permanent seponering som følge af bivirkninger forekom hos 2,9 % af de patienter, der fik Talzenna, og den mest almindelige bivirkning var anæmi (0,6 %). Middelvarigheden af eksponeringen var 5,6 måneder (interval 0,0-70,2).

Afbrydelse af Talzenna behandling som følge af bivirkninger forekom hos 62,1 % af patienterne med mCRPC, som fik Talzenna i kombination med enzalutamid, og den mest almindelige bivirkning var anæmi (44 %). Dosisreduktion af Talzenna som følge af bivirkninger forekom hos 52,8 % af patienterne, og den mest almindelige bivirkning var anæmi (43,2 %). Permanent seponering af Talzenna som følge af bivirkninger forekom hos 18,8 % af patienterne, og den mest almindelige

bivirkning var anæmi (8,3 %). Middelvarigheden af eksponeringen for talazoparib var 86 uger (interval 0,29-186,14).

Skema over bivirkninger

Tabel 4 giver et overblik over bivirkningerne efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er inddelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 4. Bivirkninger baseret på poolede datasæt fra 8 studier (N = 1.088)

Systemorganklasse Hyppighed Foretrukken term	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
<i>Ikke almindelig</i>			
Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Blod og lymfesystem			
<i>Meget almindelig</i>			
Trombocytopeni ^b	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)
Anæmi ^c	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)
Neutropeni ^d	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leukopeni ^e	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
<i>Almindelig</i>			
Lymfopeni ^f	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Metabolisme og ernæring			
<i>Meget almindelig</i>			
Nedsat appetit	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Nervesystemet			
<i>Meget almindelig</i>			
Svimmelhed	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Hovedpine	207 (19,0)	8 (0,7)	Ikke relevant
<i>Almindelig</i>			
Dysgeusi	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaskulære sygdomme			
<i>Almindelig</i>			
Venøs tromboemboli ^{*g}	36 (3,3%)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Mave-tarm-kanalen			
<i>Meget almindelig</i>			
Opkastning	167 (15,3)	9 (0,8)	0 (0,0)
Diarré	205 (18,8)	4 (0,4)	0 (0,0)
Kvalme	389 (35,8)	10 (0,9)	Ikke relevant
Abdominal smerter ^h	162 (14,9)	12 (1,1)	Ikke relevant
<i>Almindelig</i>			
Stomatitis	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsi	69 (6,3)	0 (0,0)	Ikke relevant
Hud og subkutane væv			
<i>Meget almindelig</i>			
Alopeci	189 (17,4)	Ikke relevant	Ikke relevant
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
<i>Meget almindelig</i>			
Træthed ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	Ikke relevant

Forkortelser: n=antal patienter.

- * Der blev indberettet grad 5-bivirkninger.
- a. Se også pkt. 4.4.
- b. Omfatter de foretrukne termer for trombocytopeni og nedsat trombocytaltal.
- c. Omfatter de foretrukne termer for anæmi, nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin og nedsat erytrocyttal.
- d. Omfatter de foretrukne termer for neutropeni og nedsat neutrofiltal.
- e. Omfatter de foretrukne termer for leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.
- f. Omfatter de foretrukne termer for nedsat lymfocytaltal og lymfopeni.
- g. Omfatter de foretrukne termer for lungeemboli, dyb venetrombose, venøs emboli og venøs trombose. Se også pkt. 4.4.
- h. Omfatter de foretrukne termer for abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag og nedre abdominalsmerter.
- i. Omfatter de foretrukne termer for træthed og asteni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Bivirkninger relateret til myelosuppression, anæmi, neutropeni og trombocytopeni blev meget ofte indberettet for patienter, der blev behandlet med talazoparib. Bivirkninger relateret til myelosuppression grad 3 og grad 4 blev indberettet for anæmi hos 37,8% og 1,5% af patienterne, for neutropeni hos 15,0% og 1,6% og for trombocytopeni hos 8,1% og 3,0%. Der blev ikke indberettet dødsfald som følge af bivirkninger relateret til myelosuppression.

I monoterapi studier (1 mg/dag-population) var de hyppigste bivirkninger relateret til myelosuppression i forbindelse med dosisændringer anæmi (33,5 %), neutropeni (11,7 %) og trombocytopeni (9,9 %), og de blev indberettet for op til ca. 30 % af patienterne populationen, der fik talazoparib 1 mg/dag. Den bivirkning, der var forbundet med permanent seponering af studiemedicinen, var anæmi, som blev indberettet hos 0,6 % af patienterne.

Hos patienter med mCRPC, der blev behandlet med talazoparib i kombination med enzalutamid, var årsagerne til dosisafbrydelse anæmi hos 44,0 % af patienterne, nedsat neutrofiltal hos 13,6 % og nedsat trombocytaltal hos 7,8 %. Samlet set var der behov for blodtransfusioner hos 42,5 % af patienterne. Den mest almindelige blodtransfusion bestod af pakkede røde blodlegemer 39,2 %. Seponering som følge af anæmi, neutropeni og trombocytopeni forekom hos henholdsvis 8,3 %, 3,3 % og 0,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af talazoparib. Der blev ikke indberettet bivirkninger for en patient, der ved et uheld selvadministrerede 30 x 1 mg kapsler talazoparib på dag 1, og som straks blev behandlet med gastrointestinal dekontaminering. Symptomer på overdosering er ikke fastlagt. I tilfælde af overdosering skal behandlingen med talazoparib straks ophøre, hvorefter gastrointestinal dekontaminering samt symptom- og generel understøttende behandling bør iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XK04

Virkningsmekanisme

Talazoparib er en hæmmer af PARP-enzymene, PARP1 ($IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$) og PARP2 ($IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$). PARP-enzymet er involveret i cellernes DNA-skade signaler såsom DNA-reparation, gen-transkription og celledød. PARP-hæmmere (PARPi) udøver cytotoxiske virkninger på kræftceller i form af 2 mekanismer: Hæmning af PARP's katalytiske aktivitet og ved indfangning af PARP, hvorved PARP-protein, der er bundet til en PARPi, ikke umiddelbart dissocieres fra en DNA-læsion, hvilket hindrer DNA-reparation, replikation og transkription, hvilket medfører apoptose og/eller celledød. Behandling af kræftcellelinjer med defekter i de DNA-reparerende gener med talazoparib enkeltstof fører til øget indhold af γ H2AX, en markør for dobbeltstrengede DNA-brud, og medfører nedsat celleproliferation og øget apoptose. Den tumorhæmmende aktivitet ved talazoparib blev også observeret i en patientafledt xenograft (PDX) BRCA-muterende brystkræftsmodel, hvor patienten tidligere havde været behandlet med et platinbaseret regime, samt i en androgenreceptor (AR)-positiv prostatacancerxenograftmodel. I disse PDX-modeller nedsatte talazoparib tumorvæksten og øgede γ H2AX-niveauet og apoptosen i tumorerne.

Anti-tumorstyrkninger ved kombineret hæmning af PARP- og AR-aktivitet er baseret på følgende mekanismer: AR-signalerende hæmning undertrykker ekspresion af homologe rekombinationsreparationsgener (HRR), herunder BRCA1, hvilket medfører følsomhed over for PARP-hæmning. Det er blevet påvist, at PARP1-aktivitet er nødvendig for maksimal AR-funktion, og således kan hæmning af PARP reducere AR-signaler og øge følsomheden over for AR-signaleringshæmmere. Klinisk resistens over for AR-blokade er nogle gange forbundet med deletion af RB1 og BRCA2, hvilket igen er forbundet med følsomhed over for PARP-hæmning.

Hjerte-elektrofysiologi

Virkningen af talazoparib på repolarisering af hjertet hos 37 patienter med fremskredne solide tumorer blev undersøgt med tidsbestemte elektrokardiogrammer (EKG'er) for at vurdere forholdet mellem ændringer i QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens (QTc) fra baseline og de tilhørende plasma-talazoparib-koncentrationer. Talazoparib havde ikke nogen klinisk relevant virkning på QTc-forlængelsen ved den maksimalt klinisk anbefalede monoterapidoses på 1 mg én gang dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Germline BRCA-muteret (gBRCAm) HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

EMBRACA-studiet

EMBRACA var et open-label, randomiseret, parallelt, 2-armet multicenterstudie af Talzenna sammenlignet med kemoterapi (capecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos patienter med germline BRCA-muteret, lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft, som ikke havde fået mere end 3 forudgående cytotoxiske behandlinger med kemoterapi mod deres metastatiske eller lokalt fremskredne sygdom. Patienterne skulle have modtaget behandling med et antracyclin og/eller et taxan (medmindre det var kontraindiceret) i en neoadjuvant, adjuvant og/eller metastatisk sammenhæng. For patienter, der havde platinbehandling mod fremskreden sygdom i anamnesen, var det et krav, at der ikke måtte være tegn på sygdomsprogression under platinbehandlingen. Tidligere behandling med PARPi var ikke tilladt.

Ud af de 431 patienter, der blev randomiseret i EMBRACA-studiet, blev det bekræftet centralt ved klinisk studieanalyse, at 408 (95%) havde risikogivende BRCA, heraf blev 354 (82%) bekræftet ved hjælp af BRCAAnalysis CDx. Status for BRCA-mutationer (gen 1 for forhøjet risiko for brystkræft (BRCA1) eller gen 2 for forhøjet risiko for brystkræft (BRCA2)) var ens i begge behandlingsarme.

I alt 431 patienter blev randomiseret 2:1 til Talzenna 1 mg kapsel én gang dagligt eller kemoterapi i standarddoser indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Af de 431 patienter, der blev randomiseret til EMBRACA, blev 287 randomiseret til Talzenna-armen og 144 til kemoterapi-armen. Randomiseringen blev stratificeret ud fra forudgående brug af kemoterapi mod metastatisk sygdom (0 vs. 1, 2 eller 3), triple negativ sygdomsstatus (triple negativ brystkræft (TNBC) sammenlignet med ikke-TNBC) samt metastaser i centralnervesystemet i anamnesen (ja vs. nej).

Patientdemografien, baseline og sygdomskaraktistika var generelt ens i begge behandlingsarme (se tabel 5).

Tabel 5. Karakteristika for demografi, baseline og sygdom – EMBRACA-studiet

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
Middel alder (år (interval))	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Alderskategori (år), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 til < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Køn, n (%)		
Kvinder	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Mænd	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Race, n (%)		
Asiatisk	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Sort eller afroamerikansk	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Hvid	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Andet	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Ikke indberettet	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%)
Mangler	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Hormonreceptorstatus, n (%)		
HER2-positiv	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triple-negative	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Hormonreceptorpositiv (ER-positiv eller PgR-positiv)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
BRCA-status ud fra vurdering af centralt eller lokalt laboratorium, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
BRCA1-positiv	133 (46,3%)	63 (43,8%)
BRCA2-positiv	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tid fra første diagnose med brystkræft til diagnose med fremskreden brystkræft (år)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, maksimum	0, 22	0, 24
Kategorier for tid fra første diagnose med brystkræft til diagnose med fremskreden brystkræft		
< 12 måneder	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 måneder	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Antal forudgående cytotoxiske behandlinger mod lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom		
Middel (std. afv.)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Median	1	1
Minimum, maksimum	0, 4	0, 3
Antal patienter, der fik forudgående cytotoxiske behandlinger mod lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom, n (%)		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)

Tabel 5. Karakteristika for demografi, baseline og sygdom – EMBRACA-studiet

	Talazoparib (N=287)	Kemoterapi (N=144)
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%)
Antal patienter, der tidligere havde fået følgende behandlinger, n (%)		
Taxan	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antracyclin	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platin	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Forkortelser: BRCA=gen for forhøjet risiko for brystkræft; ER=østrogenreceptor; HER2=human epidermal vækstfaktor receptor 2; N=antal patienter; n=antal patienter i kategorien; PgR=progesteronreceptor.

Studiets primære endepunkt for virkningen var progressionsfri overlevelse (PFS) iht. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1,1, som vurderet af blindet uafhængig central gennemgang (BICR). De sekundære formål var objektiv responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS), sikkerhed og farmakokinetisk analyse.

Studiet viste signifikant forbedring af PFS (det primære effektendepunkt) for Talzena sammenlignet med kemoterapi. Der var ingen statistisk signifikant virkning på OS på tidspunktet for den endelige OS-analyse. Virkningsdata for EMBRACA er opsummeret i tabel 6. Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS er vist på henholdsvis figur 1 og figur 3.

Tabel 6. Opsummering af virkningsresultater – EMBRACA-studiet*

	Talazoparib	Kemoterapi
PFS ifølge BICR	N=287	N=144
Hændelser, antal (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Median (95 % CI), måneder	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
2-sidet p-værdi ^b	p < 0,0001	
OS (endelig analyse) ^c	N=287	N=144
Hændelser, antal (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Median (95 % CI), måneder	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
2-sidet p-værdi ^b	p = 0,1693	
Objektivt respons ifølge investigator ^{d,e}	N=219	N=114
ORR, % (95 % CI)	62,6 (55,8;69,0)	27,2 (19,3;36,3)
Odds ratio (95 % CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
2-sidet p-værdi ^f	p < 0,0001	

Tabel 6. Opsummering af virkningsresultater – EMBRACA-studiet*

	Talazoparib	Kemoterapi
Varighed af respons ifølge investigator ^d	N=137	N=31
Median (IQR), måneder	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Forkortelser: BICR=blindet uafhængig central gennemgang; CI=konfidensinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CR=komplet respons; IQR=interkvartil interval; ITT=intent-to-treat; N=antal patienter; ORR=objektiv responsrate; OS=samlet overlevelse; PARP=poly-(adenosindifosfat-ribose)-polymerase; PFS=progressionsfri overlevelse; PR=partielt respons; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

* PFS, ORR og responsvarighed er baseret på *cut off* 15. september 2017 og en median PFS-opfølgning på 13,0 måneder (95 % CI: 11,1; 18,4) i talazoparib-armen og 7,2 måneder (95 % CI: 4,6; 11,1) i kemoterapi-armen. OS er baseret på *cut off* 30. september 2019 og en median opfølgning på 44,9 måneder (95 % CI: 37,9; 47,0) i talazoparib-armen og 36,8 måneder (95 % CI: 34,3; 43,0) i kemoterapiarmen.

a. Hazard ratio var baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel med behandling som eneste kovariant (stratificeringsfaktorer: antal forudgående behandlinger med cytotoxisk kemoterapi, triple-negative-status, CNS-metastaser i anamnesen) og var i forhold til samlet kemoterapi med < 1 til fordel for talazoparib.

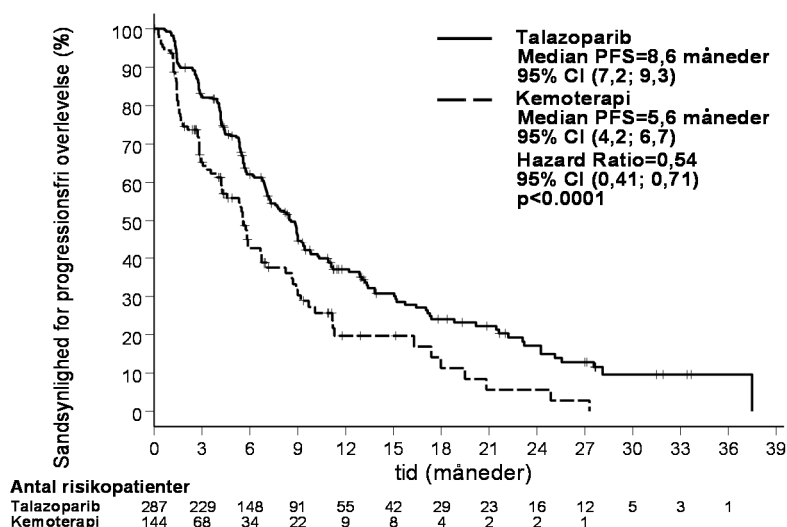
b. Stratificeret log-rank test.

c. På tidspunktet for den endelige OS-analyse fik 46,3 % versus 41,7 % af patienterne, der var randomiseret til henholdsvis talazoparib- og kemoterapi-armen, efterfølgende platinbehandling, og 4,5 % versus 32,6 % fik efterfølgende PARP-hæmmerbehandling.

d. Udført i ITT med målbar sygdomspopulation med en objektiv reaktion. Den samlede responsrate var 5,5 % for talazoparib sammenlignet med 0 % for kemoterapiarmen.

e. I henhold til RECIST 1.1, bekræftelse af CR/PR var ikke påkrævet.

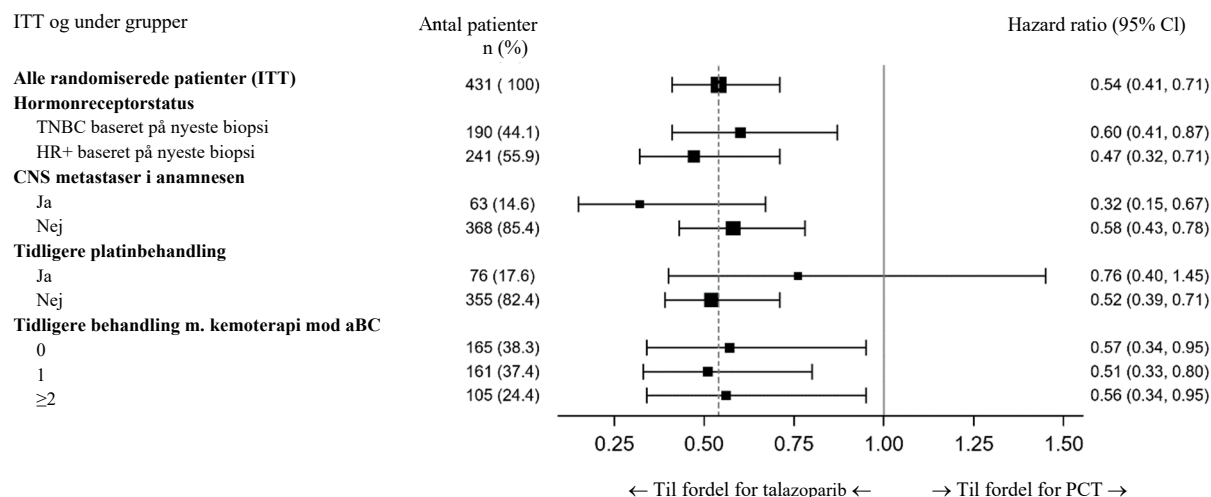
f. Stratificeret CMH-test.

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

Forkortelser: CI=konfidensinterval; PFS=progressionsfri overlevelse.

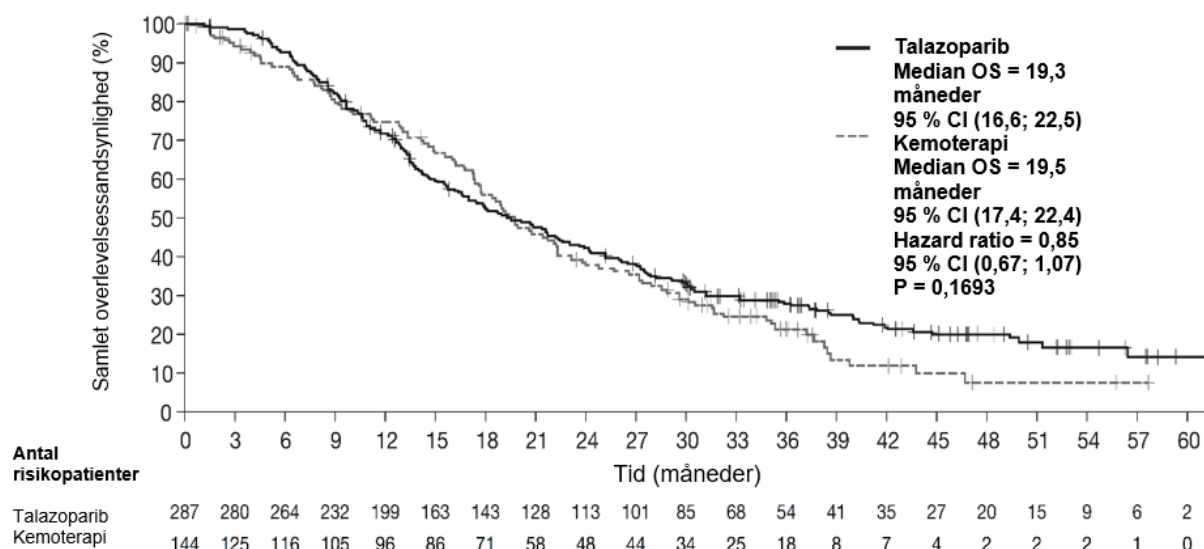
Der blev udført en række præspecificerede PFS-analyser i undergruppen baseret på prognostiske faktorer og baseline-egenskaber for at undersøge intern overensstemmelse af behandlingseffekten. I overensstemmelse med det samlede resultat blev der observeret en reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald til fordel for talazoparib-armen hos alle individuelle patientundergrupper (figur 2).

Figur 2. Forest-diagram over PFS-analyser for primære undergrupper – EMBRACA-studiet



Forkortelser: aBC=fremskreden brystkræft; CI=konfidensinterval; CNS=centralnervesystemet; HR+=hormonreceptor-positiv; ITT=intent-to-treat; PCT=behandling valgt af lægen (kemoterapi); PFS=progressionsfri overlevelse; TNBC=triple-negativ brystkræft.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse – EMBRACA-studiet



Forkortelser: CI=konfidensinterval; OS=samlet overlevelse.
P-værdien i den primære analyse var baseret på en stratificeret log-rank-test.

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC)

TALAPRO-2-studiet

TALAPRO-2 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor patienter (N=805) med mCRPC blev randomiseret 1:1 til at få Talzenna 0,5 mg én gang dagligt i kombination med enzalutamid 160 mg én gang dagligt, kontra en komparatorarm, som fik placebo i kombination med enzalutamid 160 mg én gang dagligt. Alle patienter fik en gonadotropinfrigivende hormon (GnRH)-analog eller havde tidligere fået bilateral orkiektomi og skulle være progredieret på tidligere androgen deprivationsbehandling. Tidligere behandling med abirateron- eller taxan-baseret kemoterapi for metastatisk kastrationsfølsom prostatakræft (mCSPC) var tilladt.

Randomisering blev stratificeret efter (1) tidligere behandling med abirateron- eller taxan-baseret kemoterapi kontra ingen sådan tidligere behandling, og efter (2) HRR-genmutationsstatus, som blev testet prospektivt vha. næstgenerations-sekventering af tumurvæv ved brug af FoundationOne CDx

eller cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) ved brug af FoundationOne Liquid CDx; patienter med tumorer med HRR-genmutation (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 eller RAD51C) kontra patienter uden tumorer med HRR-genmutation eller med ukendt status.

Medianalderen var 71 år (interval 36-91) i begge arme. 62 % var hvide, 31 % var asiater, og 2 % var sorte. De fleste deltagere (66 %) i begge arme havde en ECOG-performancestatus på 0. Blandt patienter, der fik behandling med Talzenna, var andelen af patienter med RECIST 1.1 målbar sygdom ved baseline ifølge BICR 30 %. Otteogtyve procent (28 %) af patienterne havde tidligere fået abirateron- eller taxan-baseret kemoterapi. Tyve procent (20 %) havde tumorer med HRR-genmutationer, og 80 % havde tumorer, som ikke havde HRR-genmutationer, eller hvor status for dette var ukendt.

Det primære effektendepunkt var progressionsfri overlevelse vurderet vha. røntgen (rPFS) ifølge RECIST version 1.1 og PCWG3-kriterierne (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group kriterie 3) (for knogle), som vurderet af BICR. OS var et alfa-kontrolleret sekundært endepunkt.

En statistisk signifikant forbedring i BICR-vurderet rPFS blev påvist for Talzenna i kombination med enzalutamid sammenlignet med placebo i kombination med enzalutamid. En følsomhedsanalyse af investigatorvurderet rPFS stemte overens med de BICR-vurderede rPFS-resultater.

Virkningsresultater fra TALAPRO-2 er angivet i tabel 7 og figur 4.

Tabel 7. Opsummering af virkningsresultater – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamid	Placebo + enzalutamid
rPFS ifølge BICR	N=402	N=403
Hændelser, antal (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Median (95 % CI), måneder	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard ratio (95 % CI) ^a p-værdi ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Anden interim-OS		
Hændelser, antal (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Median (95 % CI), måneder	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Forkortelser: BICR=blindet uafhængig central gennemgang; CI=konfidensinterval; CSPC=kastrationsfølsom prostatakkræft; HRR=homolog rekombinationsreparation; mCRPC=metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft; N=antal patienter; NHT=ny hormonbehandling; NR=ikke nået; OS=samlet overlevelse; rPFS=progressionsfri overlevelse vurderet vha. røntgen.

* rPFS er baseret på data-skæringsdatoen 16. august 2022 og en median rPFS-opfølgning på 24,9 måneder (95 % CI: 24,7; 25,3) i talazoparib plus enzalutamid-armen og 24,6 måneder (95 % CI: 22,1; 24,9) i placebo plus enzalutamid-armen. Anden interim-OS er baseret på data-skæringsdatoen 28. marts 2023 og en median opfølgning på 35,8 måneder (95 % CI: 33,6; 35,9) i talazoparib plus enzalutamid-armen og 34,6 måneder (95 % CI: 32,7; 35,9) i placebo plus enzalutamid-armen.

^a Hazard ratio var baseret på Cox proportional hazards-model stratificeret efter tidligere behandling med NHT (abirateron)- eller taxan-baseret kemoterapi for CSPC (ja kontra nej) og efter HRR-mutationsstatus (mangelfuld kontra ikke mangelfuld/ukendt) med < 1 til fordel for talazoparib.

^b P-værdier (2-sidede) fra log-rank-testen stratificeret efter tidligere behandling med NHT (abirateron)- eller taxan-baseret kemoterapi for CSPC og efter HRR-mutationsstatus.

Tabel 8. Opsummering af virkningsresultater for undergruppeanalyse – TALAPRO-2 (mCRPC)*

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

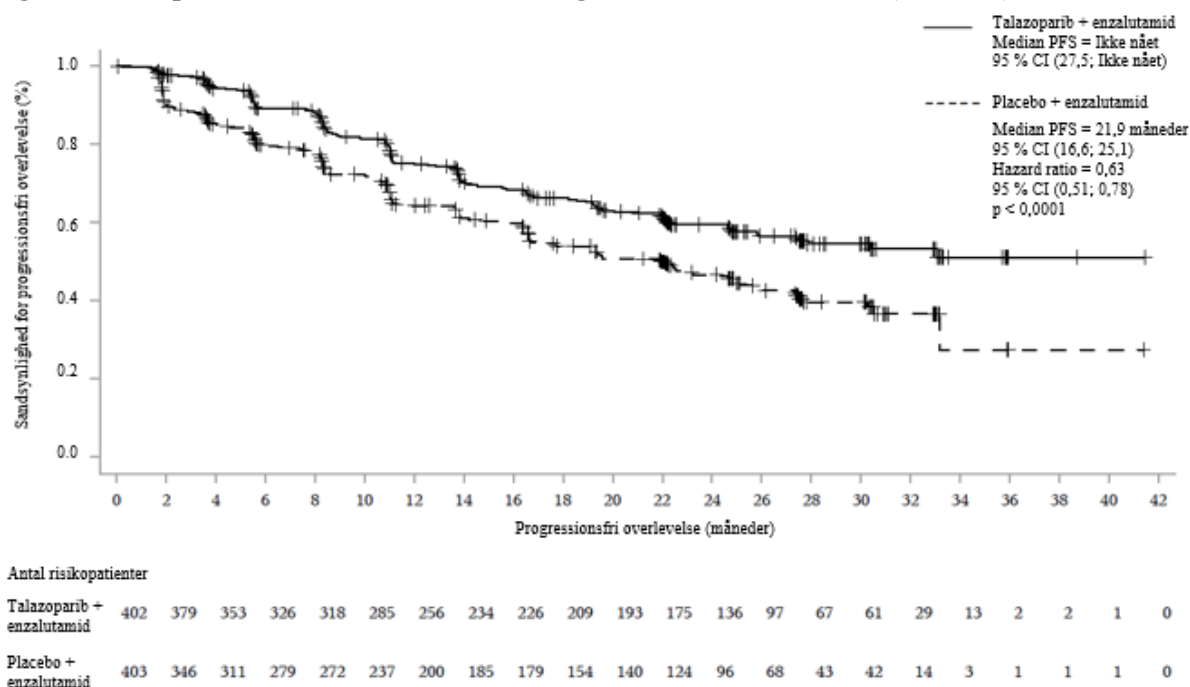
Forkortelser: BICR=blindet uafhængig central gennemgang; BRCAm= brystkræftgen muteret; CI=konfidensinterval; CSPS=kastrationsfølsom prostatakræft; ctDNA=cirkulerende tumor-DNA; HRRm=homolog rekombinationsreparationen muteret; mCRPC=metastatisk kastrationsresistent prostatakræft; N=antal patienter; NHT=ny hormonbehandling; NR=ikke nået; OS=samlet overlevelse; rPFS=progressionsfri overlevelse vurderet vha. røntgen.

* Baseret på data-skæringsdatoen 16. august 2022 og en median opfølgning for rPFS på 24,9 måneder (95 % CI: 24,7; 25,3) i talazoparib plus enzalutamid-armen og 24,6 måneder (95 % CI: 22,1; 24,9) i placebo plus enzalutamid-armen. Anden interim-OS er baseret på data-skæringsdatoen 28. marts 2023 og en median opfølgning på 35,8 måneder (95 % CI: 33,6; 35,9) i talazoparib plus enzalutamid-armen og på 34,6 måneder (95 % CI: 32,7; 35,9) i placebo plus enzalutamid-armen.

^a Afledt fra prospektive tumorvævsbaserede resultater (resultater, der kendtes før randomisering) og prospektive blodbaserede ctDNA-resultater (resultater, der kendtes før randomisering).

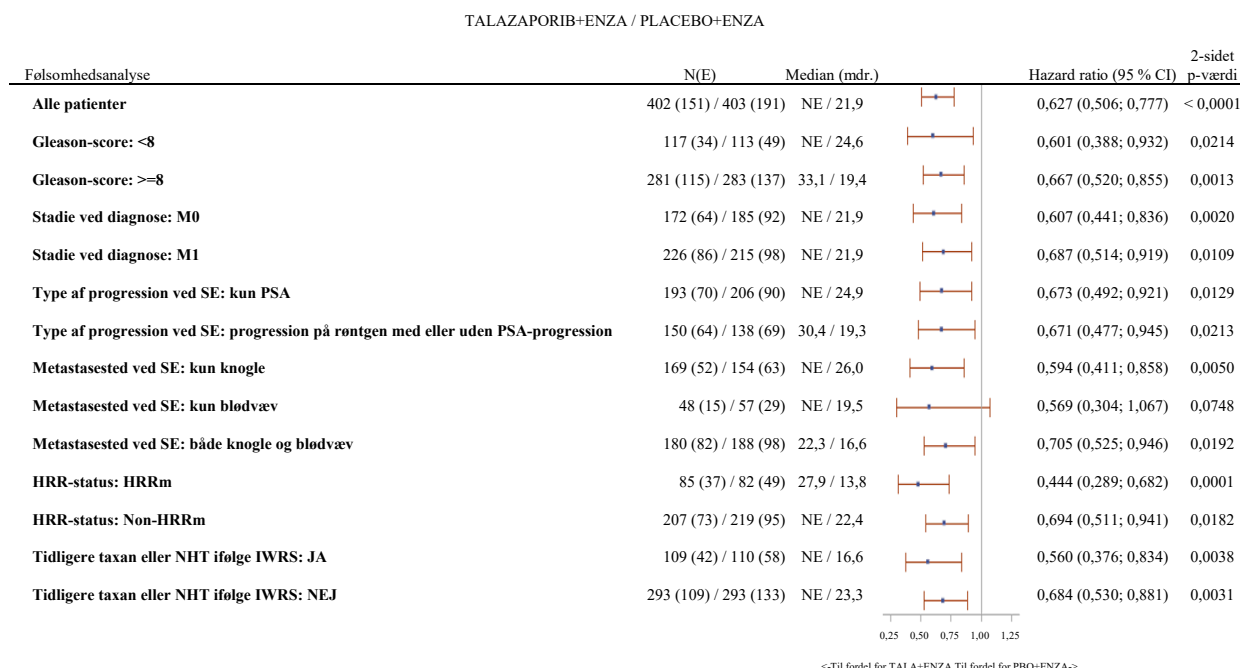
^b Hazard ratio baseret på Cox proportional hazard-model stratificeret efter tidligere behandling med NHT (abirateron)- eller taxan-baseret kemoterapi for CSPC (ja kontra nej) med < 1 til fordel for talazoparib.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver for rPFS ifølge BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)



Forkortelser: BICR=blindet uafhængig central gennemgang; CI=konfidensinterval; mCRPC=metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft; PFS=progressionsfri overlevelse; rPFS=progressionsfri overlevelse vurderet vha. røntgen.

Figur 5. Forest-diagram over rPFS-analyser for primære undergrupper – TALAPRO-2 (mCRPC)



Forkortelser: CI=konfidensinterval; ctDNA=cirkulerende tumor-DNA; ENZA=enzalutamid; HRR=homolog rekombinationsreparation; HRRm= homolog recombination repair genmutation; IWRS=Interactive Web Response System; mCRPC=metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft; N=antal deltagere; NE=ikke evaluerbar/ikke nået; NHT=ny hormonbehandling; PBO=placebo; PSA=prostata-specifikt antigen; rPFS=progressionsfri overlevelse vurderet vha. røntgen; SE=indtræden i studiet; TALA=talazoparib. Hazard ratio for alle patienter var baseret på en Cox-model stratificeret ved randomiserings stratifikationsfaktorer. For alle undergrupperne, blev hazard ratio baseret på en ustratificeret Cox-model med behandling som den eneste co-variant. En hazard ratio < 1 favoriserer talazoparib.

HRR-status udledes af prospektiv tumurvævsbaserede resultater og prospektive blod-baserede ctDNA resultater.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med talazoparib i alle undergrupper af den pædiatriske population for brystkræft og prostatakkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelt steg eksponering for talazoparib proportionalt med dosis i intervallet 0,025 mg til 2 mg efter daglig administration af flere doser. Efter gentagen daglig dosering med talazoparib 1 mg som monoterapi til brystkræftpatienterne lå det geometriske gennemsnitsareal (% koefficient af variationen (CV%)) under plasmakoncentration-tidskurven (AUC) og den maksimalt observerede plasmakoncentration ($C_{\max}$) for talazoparib ved steady-state i intervallet henholdsvis 126 (107) ng x t/ml til 208 (37) ng x t/ml og 11 (90) ng/ml til 19 (27) ng/ml. Efter oral administration af 0,5 mg talazoparib én gang dagligt i kombination med enzalutamid til patienter med mCRPC lå den geometriske gennemsnitsværdi for C_{trough} ved steady state i intervallet 3,29 til 3,68 ng/ml (45 til 48 %), hvilket svarer til de observerede værdier på 3,53 (61%) ng/ml ved administration af talazoparib 1 mg som monoterapi én gang dagligt til brystkræftpatienter. Efter gentagen daglig dosering nåede talazoparibs plasmakoncentrationer steady-state i løbet af 2-3 uger ved administration alene og i løbet af ca. 9 uger ved samtidig administration med enzalutamid. Middel akkumuleringsraten for talazoparib efter gentagne oral administration af 1 mg som monoterapi én gang dagligt var mellem 2,3 og 5,2. Talazoparib er et substrat af P-gp- og BCRP-transportproteiner.

Absorption

Efter oral administration af talazoparib var mediantid til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) generelt mellem 1 og 2 timer efter dosering. Der er ikke udført human-studier af fuldstændig biotilgængelighed. Ud fra data om udskillelse i urinen er fuldstændig biotilgængelighed mindst 41 % med en absorberet fraktion på mindst 69 % (se Udskillelse). Der forventes ingen signifikant effekt af syreneneutraliserende midler på eksponering for talazoparib, da talazoparib er opløseligt ved alle pH-værdier mellem 1 og 6,8. 28 % af patienterne i det pivotale studie tog syreneutraliserende midler, hovedsageligt protonpumpehæmmere.

Virkning af fødeindtagelse

Fødeindtagelse nedsatte hastigheden, men ikke omfanget af talazoparibabsorption. Efter en enkelt oral dosis talazoparib samtidig med fedtholdig, kalorierholdig føde (ca. 827 kalorier, 57 % fedt) faldt den gennemsnitlige $C_{\max}$ for talazoparib med ca. 46 %, median $T_{\max}$ blev forsinket fra 1 til 4 timer, hvorimod AUC_{inf} ikke blev påvirket. Baseret på disse resultater kan Talzenna tages med og uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Talazoparibs mediane tilsyneladende fordelingsvolumen (V_{ss}/F) var 420 l. *In vitro* er ca. 74 % af talazoparib bundet til plasmaproteiner uden koncentrationsafhængighed over koncentrationsintervallet 0,01 mikromol til 1 mikromol. Nedsat nyre- eller leverfunktion har tilsyneladende ingen indvirkning på proteinbindingen af talazoparib, eftersom der ikke var nogen tydelig tendens i den gennemsnitlige talazoparib-fraktion af ubundet lægemiddel (f_u) i humant plasma *in vivo* ved forværring af nyre- eller leverfunktionen.

Biotransformation

Talazoparib undergår minimal hepatisk metabolisme hos mennesker. Efter oral administration af en enkelt dosis 1 mg (^{14}C)talazoparib til mennesker blev der ikke fundet større cirkulerende metabolitter i plasmaet, og talazoparib var eneste cirkulerende lægemiddelrelaterede stof. Der blev ikke fundet metabolitter, som udgjorde mere end 10 % af den administrerede dosis i urin eller fæces.

Talazoparib hæmmer ikke cytokrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 eller CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Talazoparib hæmmer ikke nogen af de større intestinale, hepatiske eller renale membrantransport-proteiner (P-gp, BCRP, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk kationtransportør (OCT)1, OCT2, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, galde-salt-eksportpumpe (BSEP), multidrug og toksinekstrudering (MATE)1 og MATE2-K) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Talazoparib hæmmer ikke nogen af de større uridindiphosphat-glukuronosyltransferase (UGT) isoformer (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 og 2B15) *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den vigtigste udskillelsesvej for talazoparib er renal udskillelse af uomdannet lægemiddel (passiv filtrering og aktiv udskillelse). P-gp er sandsynligvis involveret i aktiv udskillelse af talazoparib via nyrerne. Talazoparibs gennemsnitlige plasmahalveringstid ($\pm$ standardafvigelse) var 90 timer ($\pm$ 58), og populationens gennemsnitlige (variationen mellem forsøgspersonerne), tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 6,5 (31 %) l/t for cancerpatienterne. For 6 kvindelige patienter, der fik en enkelt oral dosis (14 C)talazoparib, blev i gennemsnit 69 % ($\pm$ 8,6 %) og 20 % ($\pm$ 5,5 %) af den samlede radioaktive dosis, der blev administreret, fundet i henholdsvis urin og fæces. Talazoparib udskilles overvejende uændret via urinen med 55 % af den administrerede dosis, hvorimod uændret talazoparib fundet i fæces udgjorde 14 %.

Særlige populationer

Alder, køn og kropsvægt

Der blev gennemført en farmakokinetisk analyse af populationen med data fra 490 patienter med cancer, som fik talazoparib 1 mg dagligt som monoterapi, for at vurdere betydning af alder (18-88 år), køn (53 mænd og 437 kvinder) samt kropsvægt (35,7-162 kg) på for talazoparibs farmakokinetik. Resultaterne har vist, at alder, køn og kropsvægt ikke havde nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken for talazoparib.

Race

Ud fra en farmakokinetisk analyse af populationen, der omfattede 490 patienter, som fik talazoparib 1 mg dagligt som monoterapi, hvoraf 41 patienter var asiater og 449 patienter var ikke-asiater (361 hvide, 16 sorte, 9 andre og 63 ikke angivet), var talazoparib CL/F højere hos asiatiske patienter sammenlignet patienter, der ikke var asiatiske, førende til 19,2 % lavere eksponering (AUC) for asiatiske patienter.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for talazoparib er ikke blevet vurderet for patienter < 18 år.

Nedsat nyrefunktion

Talazoparib som monoterapi

Data fra et farmakokinetisk studie hos patienter med fremskreden cancer, der havde varierende grader af nedsat nyrefunktion, viste, at den totale eksponering (AUC₀₋₂₄) for talazoparib efter gentagne doser talazoparib én gang dagligt steg med henholdsvis 92 % og 169 % hos patienter med moderat (eGFR 30 – < 60 ml/min) og svært (eGFR < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR $\geq$ 90 ml/min). C_{max} af talazoparib steg med henholdsvis 90 % og 107 % hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion. Eksponeringen for talazoparib var ensartet hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 – < 90 ml/min) og patienter med normal nyrefunktion. Ud fra en farmakokinetisk analyse, der omfattede 490 patienter, hvoraf 132 patienter havde let nedsat nyrefunktion (60 ml/min $\leq$ CrCl < 90 ml/min), 33 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min $\leq$ CrCl < 60

ml/min), og 1 patient havde svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), faldt CL/F for talazoparib desuden med henholdsvis 14 % og 37 % hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, svarende til en stigning i AUC på henholdsvis 17 % og 59 %, sammenlignet med patienter med normalt nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Farmakokinetikken for talazoparib er ikke undersøgt for patienter, der har brug for hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Talazoparib administreret samtidig med enzalutamid

Ud fra en farmakokinetisk analyse, der omfattede 412 mCRPC-patienter, som fik talazoparib administreret samtidig med enzalutamid, hvoraf 152 patienter havde let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 72 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), og 2 patienter havde svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), faldt den forventede CL/F for talazoparib med henholdsvis 8 % og 27 % hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion, svarende til en stigning i AUC på henholdsvis 9 % og 37 %, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Farmakokinetikken for talazoparib er ikke undersøgt for patienter, der har brug for hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Talazoparib som monoterapi

Baseret på en farmakokinetisk analyse, der omfattede 490 patienter, som fik talazoparib 1 mg dagligt som monoterapi, hvoraf 118 patienter havde let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ og ASAT $> \text{ULN}$, eller total bilirubin $> 1,0-1,5 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT), havde en let nedsat leverfunktion ingen virkning på farmakokinetikken for talazoparib. Farmakokinetikken for talazoparib hos patienter med normal leverfunktion, let nedsat leverfunktion, moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5-3,0 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) blev undersøgt i et farmakokinetisk studie. Farmakokinetisk populationsanalyse med data fra dette farmakokinetiske studie viste, at let, moderat eller svært nedsat leverfunktion ikke havde nogen signifikant indvirkning på talazoparibs farmakokinetik (se pkt. 4.2).

Talazoparib administreret samtidig med enzalutamid

Farmakokinetik af talazoparib i kombination med enzalutamid er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med talazoparib.

Genotoksicitet

Talazoparib var ikke mutagen i en bakteriel reversemutationstest (Ames). Talazoparib var clastogen i en *in vitro*-kromosomaberrationsanalyse i humane, perifere blodlymfocytter og i en *in vivo*-mikronukleusanalyse af rotter ved en eksponering svarende til klinisk relevante doser. Denne clastogenicitet stemmer overens med genomets manglende stabilitet som følge af den primære farmakologi for talazoparib, hvilket tyder på risikoen for genotoksicitet hos mennesker.

Toksicitetsstudier

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde har de primære fund ved subterapeutisk eksponering omfattet knoglemarvs-hypocellularitet med dosisafhængig reduktion af de hæmatopoietiske celler, svind af lymfevæv i flere organer samt atrofi og/eller degenerative ændringer af testikler, epididymis og tubuli seminiferi. Yderligere fund ved højere eksponeringer omfattede dosisafhængig forøgelse af apoptose/nekrose i mave-tarm-kanal, lever og ovarier. De fleste af de histopatologiske fund var generelt reversible, hvorimod fundene i testiklerne var delvist reversible efter 4 ugers ophør med dosering. Disse toksikologiske fund stemmer overens med farmakologien for talazoparib og det vævsfordelmønster.

Udviklingsmæssig toksikologi

I et studie omfattende undersøgelse af embryo-føtal udvikling hos rotter førte talazoparib til embryo-føtal død, fostermisdannelse (indsunkne øjne, små øjne, delt sternebra, sammenvokset arcus vertebrae cervicalis) og strukturelle variationer i knoglerne ved systemisk AUC₂₄ eksponering af moderen med ca. 0,09 gange den relevante humane eksponering ved den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (mikrokrySTALLinsk cellulose og siliciumdioxid)

0,1 mg kapselskal

Hypromellose
Titandioxid (E171)

0,25 mg kapselskal

Hypromellose
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

1 mg kapselskal

Hypromellose
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Printblæk

Shellak (E904)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid (E527)
Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Talzenna 0,1 mg hårde kapsler

Beholder i højdensitets polyethylen (HDPE) og lukning i polypropylen (PP) med varmeinduceret forsegling. Pakningsstørrelse: Kartoner med 30 kapsler i en HDPE-beholder.

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

Beholder i højdensitets polyethylen (HDPE) og lukning i polypropylen (PP) med varmeinduceret forsegling. Pakningsstørrelse: Kartoner med 30 kapsler i en HDPE-beholder.

Enkelt doser i perforeret blister i polyvinylchlorid/polyvinylidenchlorid (PVC/PVdC) med aluminiumsfolie til at trække af. Pakningsstørrelser: Karton med 30 × 1 kapsler eller 60 × 1 kapsler eller 90 × 1 kapsler i blister med enkelt doser.

Talzenna 1 mg hårde kapsler

Beholder i højdensitets polyethylen (HDPE) og lukning i polypropylen (PP) med varmeinduceret forsegling. Pakningsstørrelse: Æske med 30 kapsler i en HDPE-beholder.

Enkelt doser i perforeret blister i polyvinylchlorid/polyvinylidenchlorid (PVC/PVdC) med aluminiumsfolie til at trække af. Pakningsstørrelse: Karton med 30 × 1 kapsler i blister med enhedsdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Talzenna 0,1 mg hårde kapsler

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg hårde kapsler

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 1 mg hårde kapsler

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

Dato for seneste fornyelse: 15. april 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

26. april 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.