

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Talzenna 0,25 mg hårda kapslar

Talzenna 1 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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 0,25 mg hårda kapslar

Opak, hård kapsel, cirka 14,30 mm x 5,32 mm, med benvit överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 0.25” tryckt i svart).

Talzenna 1 mg hårda kapslar

Opak, hård kapsel, cirka 14,30 mm x 5,32 mm, med ljusröd överdel (med ”Pfizer” tryckt i svart) och vit underdel (med ”TLZ 1” tryckt i svart).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

Dosering

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

Missad dos

Om patienten kräks eller missar en dos 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 2). Rekommenderade dosminskningar redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Dosjustering på grund av biverkningar

	Dosnivå
Rekommenderad startdos	1 mg (en kapsel à 1 mg) en gång dagligen
Första dosminskningen	0,75 mg (tre kapslar à 0,25 mg) en gång dagligen
Andra dosminskningen	0,5 mg (två kapslar à 0,25 mg) en gång dagligen
Tredje dosminskningen	0,25 mg (en kapsel à 0,25 mg) en gång dagligen

Komplett blodstatus ska tas innan behandling med Talzenna inleds och därefter kontrolleras varje månad samt på kliniska indikationer (se tabell 2 och avsnitt 4.4).

Tabell 2. Dosjustering och hantering

	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

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

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).

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).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance [CrCL] ≥ 60 ml/min till < 90 ml/min). Till patienter med måttligt nedsatt

njurfunktion (CrCL \geq 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 \geq 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).

Äldre

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

Pediatrik 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. Möjliga bidragande faktorer för utveckling av MDS/AML är tidigare platinainnehållande kemoterapi, andra substanser som skadar DNA, eller strålbehandling. Kompletta blodstatus ska tas vid baslinjen och kontrolleras varje månad avseende tecken på hematologisk toxicitet under behandlingen. Vid bekräftad MDS/AML ska talazoparib sättas ut.

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 P-gp-transportproteiner och bröstcancerresistensprotein (BCRP) och elimineras främst i oförändrad form genom renal clearance.

Substanter som kan påverka plasmakoncentrationen av talazoparib

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 monitoreras avseende eventuella försvårade biverkningar.

Effekt av syrareducerande preparat

Populationsfarmakokinetisk analys visar att samtidig administrering av syrareducerande preparat såsom protonpumphämmare och histamin-2-receptor-antagonister (H_2RA), samt andra syrareducerande 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 vasktom) 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 till gravida kvinnor. 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 rekommenderas därför inte 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 kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet/asteni eller yrsel kan uppträda efter administrering av talazoparib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för Talzenna baseras på sammanslagna data för 494 patienter som fick talazoparib 1 mg dagligen i kliniska studier för behandling av solida tumörer. Av dessa kom 286 patienter från en randomiserad fas 3-studie och hade HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer med medfödda mutationer i BRCA (gBRCAm), och 83 patienter kom från en icke randomiserad fas 2-studie och hade lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer med germinalcellsmutation i BRCA.

De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) hos patienter som fick talazoparib i dessa kliniska studier var trötthet (57,1 %), anemi (49,6 %), illamående (44,3 %), neutropeni (30,2 %), trombocytopeni (29,6 %) och huvudvärk (26,5 %). De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 (≥ 10 %) som orsakades av talazoparib var anemi (35,2 %), neutropeni (17,4 %) och trombocytopeni (16,8 %).

Dosjustering (dosminskning eller behandlingsavbrott) på grund av en biverkning krävdes för 62,3 % av patienterna som fick Talzenna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosjustering var anemi (33,0 %), neutropeni (15,8 %) och trombocytopeni (13,4 %).

Permanent utsättning på grund av biverkningar krävdes för 3,6 % av patienterna som fick Talzenna. Mediantiden för exponering var 5,4 månader (intervall 0,03–61,1).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna sammanfattas i tabell 3 baserat på sammanslagna data, indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar baserade på sammanslagna data från fem studier (N=494)

Organsystem Frekvens Rekommenderad term	Alla grader* n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Blodet och lymfsystemet			
<i>Mycket vanliga</i>			
Trombocytopeni ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemi ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropeni ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopeni ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Vanliga</i>			
Lymfopeni ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Metabolism och nutrition			
<i>Mycket vanliga</i>			
Nedsatt aptit	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet			
<i>Mycket vanliga</i>			
Yrsel	69 (14,0)	1 (0,2)	Ej tillämpl.
Huvudvärk	131 (26,5)	5 (1,0)	Ej tillämpl.
<i>Vanliga</i>			
Dysgeusi	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Magtarmkanalen			
<i>Mycket vanliga</i>			
Kräkningar	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarré	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Illamående	219 (44,3)	4 (0,8)	Ej tillämpl.
Buksmärtor ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	Ej tillämpl.
<i>Vanliga</i>			
Stomatit	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsi	41 (8,3)	0 (0,0)	Ej tillämpl.
Hud och subkutan vävnad			
<i>Mycket vanliga</i>			
Alopeci ^g	110 (22,3)	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
<i>Mycket vanliga</i>			
Trötthet ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

Förkortningar: n = antal patienter

* Inga biverkningar av grad 5 förekom.

a. Omfattar de rekommenderade termerna trombocytopeni och sänkt antal trombocyter.

b. Omfattar de rekommenderade termerna anemi, sänkt hematokrit och sänkt hemoglobin.

c. Omfattar de rekommenderade termerna neutropeni och sänkt antal neutrofiler.

- d. Omfattar de rekommenderade termerna leukopeni och sänkt antal vita blodkroppar.
- e. Omfattar de rekommenderade termerna sänkt antal lymfocyter samt lymfopeni.
- f. Omfattar de rekommenderade termerna buksmärta, övre buksmärta, besvär från buken och nedre buksmärta.
- g. För talazoparib är grad 1 21 % och grad 2 är 2 %.
- h. 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 1 mg dagligen. Biverkningar av grad 3 och grad 4 relaterade till myelosuppression rapporterades enligt följande: anemi 34,8 % resp. 0,4 %, neutropeni 15,6 % resp. 1,8 % och trombocytopeni 12,8 % resp. 4,0 %. Inga dödsfall på grund av biverkningar relaterade till myelosuppression rapporterades. Biverkningar relaterade till myelosuppression som krävde dosjustering rapporterades hos upp till 30 % av patienterna som fick talazoparib 1 mg dagligen, medan biverkningar som ledde till permanent behandlingsavbrott rapporterades hos färre än 1 % 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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: övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XK04

Verkningsmekanism

Talazoparib är en hämmare av PARP-enzym, PARP1 och PARP2. 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. I denna PDX-modell minskade talazoparib tumörtillväxten och ökade halten gamma-H2AX samt apoptos i tumörerna.

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 dosen på 1 mg dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserad fas 3-studie, EMBRACA

EMBRACA var en öppen, randomiserad, multicenterstudie med två parallella armar där man jämförde Talzenna med kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) hos patienter med BRCA-muterad (germinalcell) HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som fått högst tre tidigare 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 PARP-hämmare.

Av de 431 patienterna som randomiserades i EMBRACA-studien hade 408 (95 %) en skadlig eller misstänkt skadlig germinalcells-BRCA-mutation, centralt bekräftad med en analys i den kliniska prövningen. Av dessa bekräftades 354 (82 %) med användning av BRCAanalysis CDx[®]. BRCA-mutationsstatus (positivt resultat för bröstcanceren 1 [BRCA1] eller bröstcanceren 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 4).

Tabell 4. 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 %)

Tabell 4. Demografi, baslinjevärden och sjukdomskaraktäristika – EMBRACA-studien

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

Förkortningar: BRCA = bröstcancerigen; ER = östrogenreceptor; HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 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 5. Kaplan-Meier-kurvor för PFS och total överlevnad visas i figur 1 respektive figur 3.

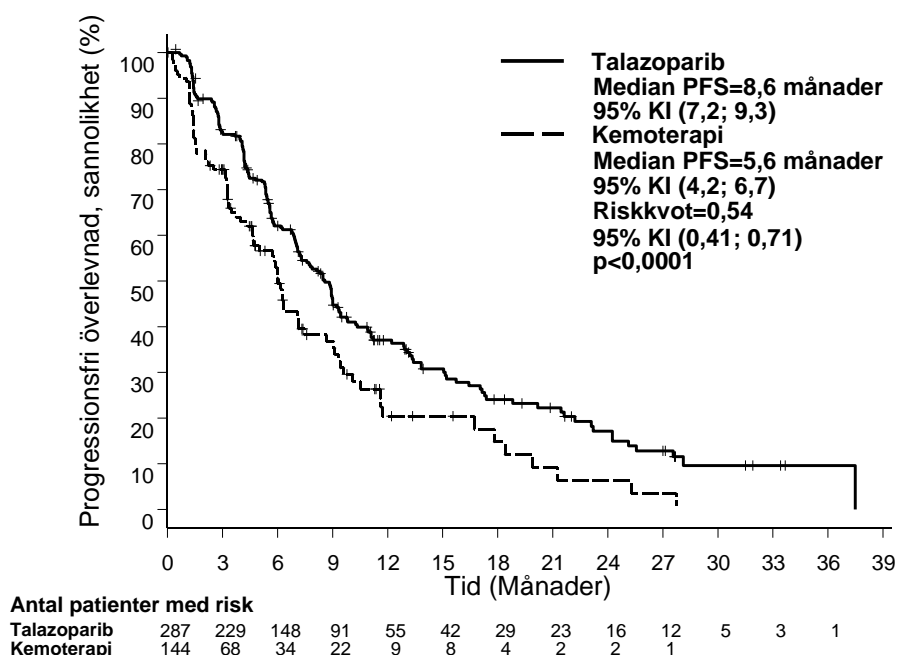
Tabell 5. Sammanfattning av effektresultat – EMBRACA-studien*

	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	
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, 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.
- a. Risikkvoten 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.
- b. Stratifierat logrank-test.
- c. 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.
- d. 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.
- e. Enligt RECIST 1.1, bekräftelse på CR/PR var inte nödvändigt.
- f. Stratifierat CHM-test.

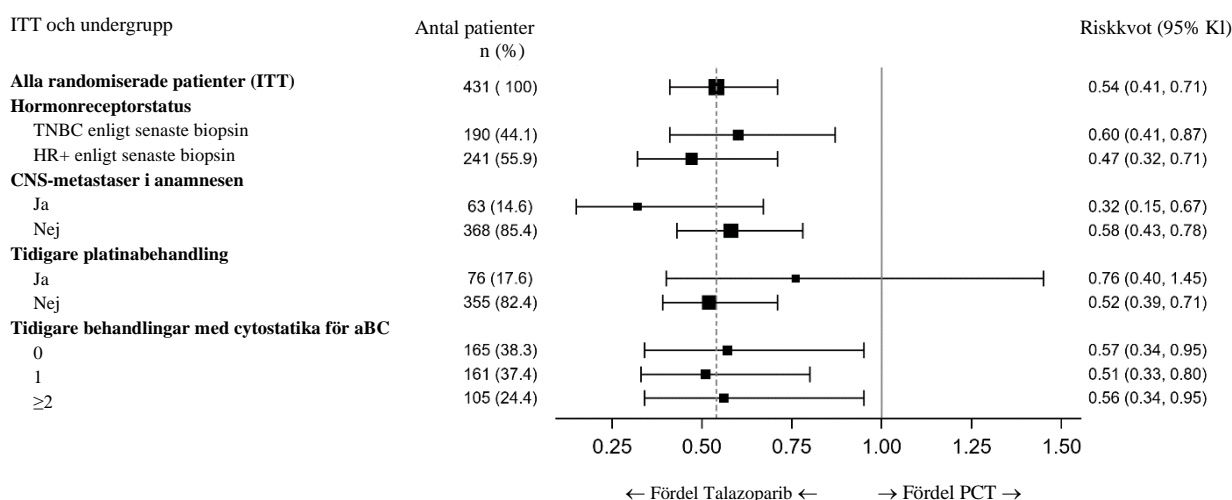
Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor över PFS – EMBRACA-studien



Förkortningar: KI = konfidensintervall, PFS = progressionsfri överlevnad

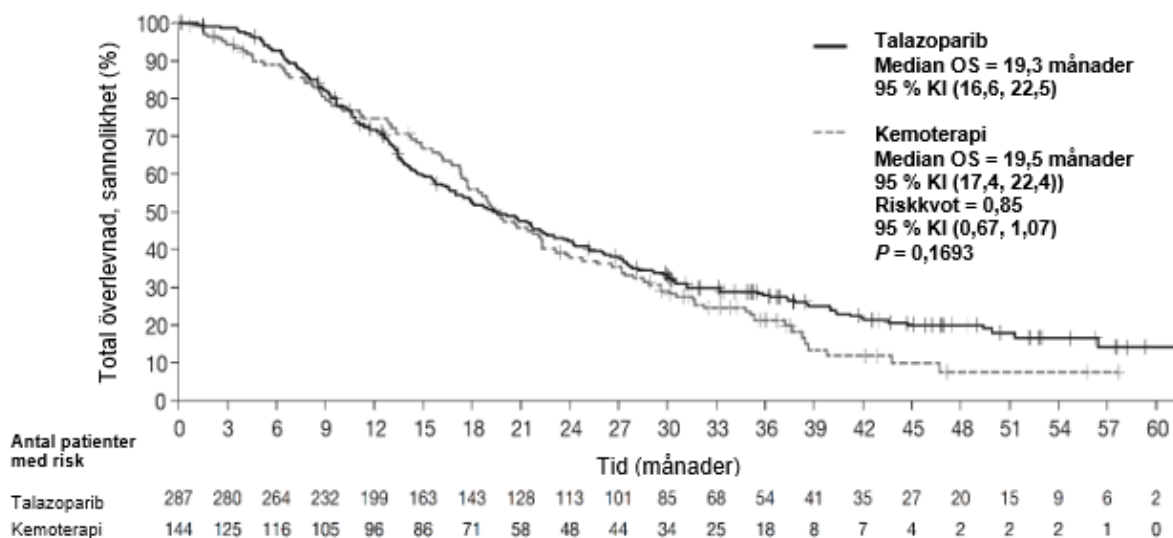
En serie förbestämda PFS-analyser utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen, med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I samtliga enskilda patientundergrupper sågs en lägre risk för sjukdomsprogression eller död i talazoparibarmen, vilket överensstämde 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.

Pediatrik population

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

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 till patienter 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 upprepad daglig dosering nådde plasmakoncentrationen av talazoparib steady state inom 2 till 3 veckor. Medianvärdet för ackumuleringskvoten för talazoparib efter upprepad peroral administrering av 1 mg 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 syrereducerande 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 syrereducerande 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 μM till 1 μM . 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 [^{14}C] 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 %.

Ålder, kön och kroppsvikt

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes med data från 490 cancerpatienter 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 av 490 patienter, 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

Data från en farmakokinetisk studie med patienter med framskriden cancer och varierande grad av njurfunktionsnedsättning tydde på att den totala exponeringen för talazoparib (AUC_{0-24}) 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).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 490 patienter, 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).

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 råttor 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 råttor 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 testikelfyndet 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, fostermisbildningar (plattare ögonlob, 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 (sMCC)

Kapselskal 0,25 mg-kapsel

Hypromellos (HPMC)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Kapselskal 1 mg-kapsel

Hypromellos (HPMC)

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 0,25 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 x 1 kapslar, 60 x 1 kapslar eller 90 x 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 x 1 kapslar i endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

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 0,25 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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.12.2021

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