

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln
Talzenna 0,25 mg Hartkapseln
Talzenna 1 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,1 mg Talazoparib.

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib.

Talzenna 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln

Undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit weißer Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln

Undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit elfenbeinfarbener Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg Hartkapseln

Undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit hellroter Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 1“).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mammakarzinom

Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *Setting* behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe

Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Prostatakarzinom

Talzenna wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Talzenna sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Auswahl von Patienten

Mammakarzinom

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzenna sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

Eine genetische Beratung von Patienten mit *BRCA*-Mutationen sollte gemäß nationaler Vorschriften angeboten werden.

Prostatakarzinom

Für die Auswahl von mCRPC-Patienten für eine Behandlung mit Talzenna ist kein Tumormutationstest erforderlich.

Dosierung

Talzenna-Monotherapie (Mammakarzinom)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 mg Talazoparib. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Talzenna in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg Talazoparib in Kombination mit 160 mg Enzalutamid einmal täglich. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten sollte die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon während der Behandlung fortgesetzt werden.

Angaben zur Dosierungsempfehlung entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation zu Enzalutamid.

Auslassen einer Dosis

Falls der Patient sich erbricht oder eine Talzenna-Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1). Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen für die Monotherapie mit Talazoparib (Mammakarzinom) und für die Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom) sind in Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 aufgeführt.

Vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib sollte eine Kontrolle des Differentialblutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4).

Tabelle 1. Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

	Unterbrechung der Behandlung mit Talzenna bis zum Erreichen folgender Werte Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna	
Hämoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna mit der nächstniedrigen Dosierung
Thrombozytenzahl < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Neutrophilenzahl < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Nicht-hämatologische Nebenwirkung des Grads 3 oder 4	≤ Grad 1	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talzenna mit der nächstniedrigen Dosierung in Betracht ziehen oder Talzenna endgültig absetzen

Tabelle 2. Dosisreduktionsstufen für Talazoparib-Monotherapie (Mammakarzinom)

	Talazoparib-Dosisstufe (Mammakarzinom)
Empfohlene Anfangsdosis	1 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,75 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,5 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,25 mg einmal täglich

Tabelle 3. Dosisreduktionsstufen für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)

	Talazoparib-Dosisstufe (Prostatakarzinom)
Empfohlene Anfangsdosis	0,5 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,35 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,25 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,1 mg einmal täglich

Angaben zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Enzalutamid entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation zu Enzalutamid.

Die 0,1-mg-Kapseln sind zur Unterstützung von Dosisanpassungen vorgesehen und dürfen nicht gegen andere Stärken ausgetauscht werden.

Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Talzenna-Monotherapie (Mammakarzinom)

Starke P-gp-Inhibitoren können zu einer erhöhten Talazoparib-Exposition führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Vorteile und Risiken erfolgen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken P-gp-Inhibitoren nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talzenna auf die nächstniedrigere Dosis reduziert werden. Nach dem Absetzen des starken P-gp-Inhibitors kann die Dosis von Talzenna (nach 3–5 Halbwertszeiten des P-gp-Inhibitors) auf die vor Beginn der Behandlung mit dem starken P-gp-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Talzenna in Kombination mit Enzalutamid (Prostatakarzinom)

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von P-gp-Inhibitoren auf die Talazoparib-Exposition bei einer Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wurden nicht untersucht. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ obere Normgrenze [*upper limit of normal*, ULN]) und Aspartat-Aminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST), mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0 \times$ ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0 \times$ ULN und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid wird für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen, da Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Patientengruppe nicht ermittelt wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Mammakarzinom

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq$ Kreatinin-Clearance [CrCl] $< 90 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Talzenna einmal täglich 0,75 mg. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Talzenna einmal täglich 0,5 mg. Es liegen keine Untersuchungen zu Talzenna bei Patienten mit einer CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ oder bei Hämodialyse-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Prostatakarzinom

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq$ Kreatinin-Clearance [CrCl] $< 90 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Dosis von Talzenna einmal täglich 0,35 mg in Kombination mit Enzalutamid einmal täglich peroral. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Dosis von Talzenna einmal täglich 0,25 mg in Kombination mit Enzalutamid einmal täglich peroral. Es liegen keine Untersuchungen zu Talzenna bei Patienten mit einer CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ oder bei Hämodialyse-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Talzenna bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Talzenna ist zur oralen Verabreichung indiziert. Um den Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden, sollten die Kapseln im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet oder aufgelöst werden. Talzenna kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei Patienten, die mit Talazoparib behandelt wurden, wurde über Myelosuppression in Form einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Talazoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patienten von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie (\leq Grad 1) erholt haben.

Patienten, die mit Talazoparib behandelt werden, sollten routinemäßig auf hämatologische Parameter und Anzeichen und Symptome einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie überwacht werden. Falls es zu solchen Ereignissen kommt, wird eine Dosisanpassung (Reduktion oder Unterbrechung) empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Unterstützende Maßnahmen mit oder ohne Blut- und/ oder Thrombozytentransfusionen und/ oder die Gabe Granulozyten-koloniestimulierender Faktoren können bei Bedarf erfolgen.

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie

Bei Patienten, die Poly-(Adenosindiphosphat-Ribose-)Polymerase (PARP)-Inhibitoren, einschließlich Talazoparib, erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/ AML) berichtet. Insgesamt wurde bei < 1 % der Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Faktoren, die zur Entwicklung eines MDS oder einer AML beitragen könnten, sind eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, andere DNA-schädigende Wirkstoffe oder Strahlentherapie. Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Differentialblutbilds auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. Bei Bestätigung eines MDS oder einer AML sollte Talazoparib abgesetzt werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei mCRPC-Patienten wurde unter Talzenna in Kombination mit Enzalutamid eine höhere Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse beobachtet als bei alleiniger Verabreichung von Enzalutamid. Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Talazoparib erwies sich im *In-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten im peripheren Blut und im *In-vivo*-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten als klastogen, war im Ames-Test aber nicht mutagen (siehe Abschnitt 5.3), und könnte bei einer Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für den Fetus informiert werden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Talzenna nicht schwanger werden und zu Beginn der Behandlung nicht schwanger sein. Vor der Behandlung sollte bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Patientinnen müssen während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Da die Anwendung hormoneller Verhütung bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht empfohlen wird, sollten zwei nicht hormonelle und komplementäre Verhütungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 4 Monate nach Einnahme der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel zu benutzen (auch nach Vasektomie).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Talazoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-gp und BCRP (*breast cancer resistance protein*) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden.

Wirkstoffe mit möglichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Talazoparib

P-gp-Inhibitoren

Wirkung von Enzalutamid

Bei gleichzeitiger Anwendung mit 160 mg Enzalutamid erhöht sich die Talazoparib-Exposition ungefähr auf das 2-Fache. Bei einer Verabreichung von Talazoparib 0,5 mg täglich in Kombination mit Enzalutamid wird ungefähr eine vergleichbare Konzentration im *Steady State* (C_{trough}) erreicht wie bei Talazoparib 1 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.2). Wenn Talzenna in Kombination mit Enzalutamid verabreicht wird, beträgt die Anfangsdosis von Talzenna 0,5 mg (siehe Abschnitt 4.2). Die Wechselwirkung anderer Dosen als 160 mg Enzalutamid auf Talazoparib wurde nicht quantifiziert.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung anderer P-gp-Inhibitoren auf die Talazoparib-Exposition bei einer Anwendung von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wurden nicht untersucht. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren bei Verabreichung von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid nicht vermieden werden kann, sollte der Patient auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung anderer P-gp-Inhibitoren

Daten aus einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wiesen darauf hin, dass sich bei einer gleichzeitigen Anwendung mehrerer Tagesdosen eines P-gp-Inhibitors, Itraconazol 100 mg zweimal täglich, mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Talazoparib die Gesamtexposition (AUC_{inf}) und maximale Konzentration (C_{max}) von Talazoparib um etwa 56 % bzw. 40 % erhöhte, im Vergleich zu der Einzeldosis von 0,5 mg Talazoparib allein. In einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik (PK) zeigte sich zudem, dass eine gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren die Talazoparib-Exposition im Vergleich zu Talazoparib allein um 45 % erhöhte.

Die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lapatinib, Lopinavir, Propafenon, Chinidin, Ranolazin, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir und Verapamil) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken P-gp-Inhibitors nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talzenna reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

P-gp-Induktoren

Daten aus einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zeigten, dass eine gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis 1 mg Talazoparib mit mehreren Tagesdosen des P-gp-Induktors Rifampin (Verabreichung von 600 mg Rifampin 30 Minuten vor Talazoparib am Tag der Talazoparib-Dosis) die C_{max} von Talazoparib um etwa 37 % erhöhte, im Vergleich zu einer Einzeldosis 1 mg Talazoparib allein. Die AUC_{inf} veränderte sich nicht. Unter den in der Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen getesteten Bedingungen ist dies wahrscheinlich die gemeinsame Nettowirkung der P-gp-Induktion und -Inhibition von Rifampin. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifampin ist keine Anpassung der Talazoparib-Dosis erforderlich. Die Auswirkungen anderer P-gp-Induktoren auf die Talazoparib-Exposition wurden jedoch nicht untersucht. Andere P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talazoparib-Exposition verringern.

BCRP-Inhibitoren

Die Auswirkung von BCRP-Inhibitoren auf die PK von Talazoparib wurde *in vivo* nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung von Talazoparib mit BCRP-Inhibitoren könnte die Talazoparib-Exposition erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken BCRP-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Curcumin und Ciclosporin) sollte vermieden werden. Wenn

die gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln, einschließlich Protonenpumpenhemmer und Histaminrezeptor-2-Antagonisten (H₂RA) oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talazoparib hat.

Systemische hormonelle Verhütung

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Talazoparib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Talzenna nicht schwanger werden und zu Beginn der Behandlung nicht schwanger sein. Vor der Behandlung sollte bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib, während der Behandlung und 7 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Talazoparib hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Da die Anwendung hormoneller Verhütung bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht empfohlen wird, sollten zwei nicht hormonelle und komplementäre Verhütungsmethoden angewendet werden. Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 4 Monate nach Einnahme der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel zu benutzen (selbst nach Vasektomie, siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Talzenna bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien belegen eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Talzenna kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Die Anwendung von Talzenna während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Talzenna in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis ist das Stillen somit kontraindiziert (Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Fertilität von Patienten vor. Basierend auf nicht-klinischen Befunden in Hoden (teilweise reversibel) und Eierstock (reversibel) kann Talzenna die Fertilität zeugungsfähiger Männer beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Talzenna hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Gabe von Talazoparib können Fatigue/ Asthenie oder Schwindel auftreten.

Bitte beachten Sie bei der Gabe von Talzenna in Kombination mit Enzalutamid auch die vollständige Fachinformation zu Enzalutamid bezüglich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Talzenna basiert auf gepoolten Daten von 1 088 Patienten, einschließlich 690 Patienten, die Talazoparib als Monotherapie in einer Dosis von 1 mg pro Tag in klinischen Studien zur Behandlung solider Tumoren erhielten, und 398 mCRPC-Patienten, die Talazoparib 0,5 mg in Kombination mit Enzalutamid 160 mg in der TALAPRO-2-Studie erhielten.

Die häufigsten ($\geq 20\%$) Nebenwirkungen bei Patienten, die in diesen klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, waren Anämie (55,6 %), Fatigue (52,5 %), Übelkeit (35,8 %), Neutropenie (30,3 %), Thrombozytopenie (25,2 %) und Appetit vermindert (21,1 %). Die häufigsten ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen des Grads ≥ 3 von Talazoparib waren Anämie (39,2 %), Neutropenie (16,5 %) und Thrombozytopenie (11,1 %).

Dosisanpassungen (Dosisreduktionen oder -unterbrechungen) aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 58,7 % der mit 1 mg Talzenna als Monotherapie behandelten Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisanpassungen führten, waren Anämie (33,5 %), Neutropenie (11,7 %) und Thrombozytopenie (9,9 %). Ein endgültiges Absetzen aufgrund einer Nebenwirkung kam bei 2,9 % der mit Talzenna behandelten Patienten vor. Die häufigste Nebenwirkung war Anämie (0,6 %). Die mediane Expositionsdauer betrug 5,6 Monate (Spanne: 0,0–70,2).

Dosisunterbrechungen von Talzenna aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 62,1 % der mCRPC-Patienten vor, die Talzenna in Kombination mit Enzalutamid erhielten, wobei die häufigste Nebenwirkung Anämie (44 %) war. Reduktionen der Talzenna-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 52,8 % der Patienten vor, wobei die häufigste Nebenwirkung Anämie (43,2 %) war. Ein endgültiges Absetzen von Talzenna aufgrund von Nebenwirkungen kam bei 18,8 % der Patienten vor, wobei die häufigste Nebenwirkung Anämie (8,3 %) war. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Talazoparib betrug 86 Wochen (Spanne: 0,29–186,14).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus dem gepoolten Datensatz werden in Tabelle 4 entsprechend ihrer Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4. Nebenwirkungen basierend auf einem gepoolten Datensatz aus 8 Studien (n = 1 088)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Alle Schweregrade * n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) <i>Gelegentlich</i> Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie ^a	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Sehr häufig</i> Thrombozytopenie ^b Anämie ^c Neutropenie ^d Leukopenie ^e <i>Häufig</i> Lymphopenie ^f	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig</i> Appetit vermindert	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig</i> Schwindel Kopfschmerz <i>Häufig</i> Dysgeusie	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (< 0,1) n. z. 0 (0,0)
Gefäßerkrankungen <i>Häufig</i> Venöse Thromboembolie* ^g	36 (3,3 %)	23 (2,1 %)	2 (0,2 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Sehr häufig</i> Erbrechen Diarrhö Übelkeit Abdominalschmerz ^h <i>Häufig</i> Stomatitis Dyspepsie	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) n. z. n. z. 0 (0,0) n/a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Sehr häufig</i> Alopezie	189 (17,4)	n. z.	n. z.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Sehr häufig</i> Fatigue ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	n. z.

Abkürzungen: n = Anzahl Patienten, n. z. = nicht zutreffend.

* Es wurden Nebenwirkungen des Grads 5 berichtet.

a. Siehe auch Abschnitt 4.4.

b. Umfasst bevorzugte Bezeichnungen (*preferred terms*, PTs) Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.

c. Umfasst PTs Anämie, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt.

d. Umfasst PTs Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.

e. Umfasst PTs Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt.

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Alle Schweregrade * n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
--	--	-------------------------	-------------------------

- f. Umfasst PTs Lymphozytenzahl erniedrigt und Lymphopenie.
- g. Umfasst PTs Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, venöse Embolie und Venenthrombose. Siehe auch Abschnitt 4.4.
- h. Umfasst PTs Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden und Schmerzen Unterbauch.
- i. Umfasst PTs Fatigue und Asthenie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie, wurden bei Patienten, die Talazoparib erhielten, sehr häufig berichtet. Mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehende Ereignisse des Grads 3 und Grads 4 wurden mit einer Häufigkeit von 37,8 % bzw. 1,5 % der Patienten für Anämie, 15,0 % bzw. 1,6 % für Neutropenie und 8,1 % bzw. 3,0 % für Thrombozytopenie berichtet. Todesfälle aufgrund von mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Die häufigsten in Monotherapie-Studien (Population mit 1 mg/Tag) beobachteten und mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse, die zu Dosisanpassungen führten, waren Anämie (33,5 %), Neutropenie (11,7 %) und Thrombozytopenie (9,9 %). Diese wurden bei bis zu etwa 30 % der Patienten in der mit 1 mg/Tag Talazoparib behandelten Population berichtet. Die Nebenwirkung, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung mit dem Prüfmedikament führte und bei 0,6 % der Patienten auftrat, war Anämie.

Bei mCRPC-Patienten, die Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid erhielten, führte Anämie bei 44,0 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Talazoparib-Dosis, bei 13,6 % war die Neutrophilenzahl erniedrigt und bei 7,8 % trat eine Verminderung der Thrombozytenzahl auf. Insgesamt waren bei 42,5 % der Patienten Bluttransfusionen erforderlich. Die häufigsten, in 39,2 % der Fälle verwendeten Bluttransfusionen waren Erythrozytenkonzentrate. Eine Unterbrechung aufgrund von Anämie, Neutropenie bzw. Thrombozytopenie trat bei 8,3 %, 3,3 % bzw. 0,5 % der Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Talazoparib vor. Es wurden keine Nebenwirkungen bei einem Patienten berichtet, der versehentlich an Tag 1 dreißig 1-mg-Kapseln Talazoparib einnahm und umgehend mit einer Magenspülung behandelt wurde. Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Talazoparib abgebrochen werden, und die Ärzte sollten eine Magenspülung in Betracht ziehen, allgemeine unterstützende Maßnahmen ergreifen und symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XK04

Wirkmechanismus

Talazoparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 ($IC_{50} = 0,7 \text{ nM}$) und PARP-2 ($IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$). PARP-Enzyme sind an zellulären Signalwegen für die DNA-Schadensantwort beteiligt, z. B. für DNA-Reparatur, Gentranskription und Zelltod. PARP-Inhibitoren (PARPi) wirken sich über 2 Mechanismen zytotoxisch auf Krebszellen aus: durch Inhibition der katalytischen Aktivität der PARP und durch das sogenannte „PARP trapping“, d. h. die Verhinderung der Dissoziation der an einen PARPi gebundenen PARP-Proteine von der DNA-Läsion, wodurch DNA-Reparatur, -Replikation und -Transkription verhindert und somit die Apoptose und/ oder der Zelltod verursacht werden. Die Behandlung von Krebszelllinien mit Defekten in DNA-Reparaturgenen mit Talazoparib als Einzelwirkstoff führt zu einer erhöhten Konzentration von γH2AX , einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und erhöhten Apoptose. Die antitumorale Aktivität von Talazoparib wurde auch in einem aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograft (*patient-derived xenograft*, PDX)-Brustkrebsmodell mit *BRCA*-Mutation nach vorhergehender Patientenbehandlung mit einem platinbasierten Regime sowie in einem Androgenrezeptor(AR)-positiven Prostatakarzinom-Xenograft-Modell beobachtet. In diesen PDX-Modellen verringerte Talazoparib das Tumorwachstum und erhöhte die γH2AX -Konzentration und Apoptose im Tumor.

Die antitumorale Wirkung der kombinierten Inhibition der PARP- und AR-Aktivität basiert auf den folgenden Mechanismen: Die Hemmung der AR-Signalübertragung unterdrückt die Expression von Genen für die homologe Rekombinationsreparatur (HRR), einschließlich *BRCA1*, was zu einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition führt. Es hat sich gezeigt, dass für eine maximale AR-Funktion eine PARP1-Aktivität erforderlich ist. Somit könnte eine PARP-Inhibition die AR-Signalübertragung verringern und die Sensitivität gegenüber AR-Signalinhibitoren erhöhen. Eine klinische Resistenz gegenüber einer AR-Blockade wird manchmal mit einer Codeletion von *RBI* und *BRCA2* in Verbindung gebracht, die wiederum mit einer Sensitivität gegenüber einer PARP-Inhibition zusammenhängt.

Kardiale Elektrophysiologie

Der Effekt von Talazoparib auf die Repolarisation des Herzens wurde mithilfe eines zeitangepassten Elektrokardiogramms (EKG) zur Beurteilung der Veränderung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) gegenüber der Baseline und der entsprechenden Talazoparib-Konzentration im Plasma bei 37 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei der klinisch empfohlenen Monotherapie-Höchstdosis von 1 mg einmal täglich hatte Talazoparib keinen klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Verlängerung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

HER2-negativer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs mit Keimbahnmutation im BRCA-Gen (germline BRCA mutated, gBRCAm)

EMBRACA-Studie

EMBRACA war eine offene, randomisierte, 2-armige, multizentrische Parallelstudie zu Talzenna gegenüber einer Chemotherapie (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin oder Vinorelbin) bei Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit Keimbahnmutation im *BRCA*-Gen, die zuvor höchstens 3 zytotoxische Chemotherapien zur Behandlung der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten mussten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan (außer bei Kontraindikation) in der neoadjuvanten, adjuvanten

und/ oder metastasierten Setting erhalten haben. Bei Patienten mit vorhergehender Platintherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung durfte sich während der Platintherapie keine Krankheitsprogression gezeigt haben. Eine vorhergehende Behandlung mit einem PARPi war nicht zulässig.

Von 431 Patienten, die in die Studie EMBRACA randomisiert wurden, wurde bei 408 Patienten (95 %) mittels eines zentral durchgeführten Testverfahrens für klinische Studien eine pathogene oder vermutlich pathogene *BRCA*-Keimbahnmutation nachgewiesen. Bei 354 Patienten (82 %) wurde der Verdacht mittels BRCA-Analyse CDx bestätigt. Der *BRCA*-Mutationsstatus (positiv für *breast cancer susceptibility gene 1* [*BRCA1*] oder *breast cancer susceptibility gene 2* [*BRCA2*]) war in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

Insgesamt wurden 431 Patienten im Verhältnis 2:1 auf Talzena 1-mg-Kapseln einmal täglich oder eine Chemotherapie in Standarddosierung randomisiert. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Von den 431 in EMBRACA randomisierten Patienten wurden 287 auf den Talzena-Arm und 144 auf den Chemotherapie-Arm randomisiert, stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Chemotherapien im metastasierten Erkrankungsstadium (0 versus 1, 2 oder 3), nach Triple-Negativem-Rezeptorstatus (TNBC, *triple-negative breast cancer*, versus Nicht-TNBC) und nach dem Vorliegen von Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) in der Vorgeschichte (ja versus nein).

Patientendemografie, Zustand bei der Baseline und Krankheitsmerkmale waren in den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Demografie, Baseline und Krankheitsmerkmale – EMBRACA-Studie

	Talazoparib (n = 287)	Chemotherapie (n = 144)
Medianes Alter (Jahre [Spanne])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 bis < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Geschlecht, n (%)		
Frauen	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Männer	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Asiaten	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Schwarze oder Afroamerikaner	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Kaukasier	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Andere	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Keine Angabe	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 %)
Keine Angabe	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonrezeptorstatus, n (%)		
HER2-positiv	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Triple-Negativ	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonrezeptor-positiv (ER-positiv oder PgR-positiv)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA-Status gemäß Beurteilung in zentralem Labor oder Labor am Prüfzentrum, n (%)		
Positiv für die Mutation im BRCA1-Gen	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
Positiv für die Mutation im BRCA2-Gen	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)

Tabelle 5. Demografie, Baseline und Krankheitsmerkmale – EMBRACA-Studie

	Talazoparib (n = 287)	Chemotherapie (n = 144)
Zeit von der ersten Brustkrebsdiagnose bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung (Jahre)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, Maximum	0; 22	0; 24
Kategorien für die Zeit von der ersten Brustkrebsdiagnose bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung		
< 12 Monate	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 Monate	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Anzahl vorangegangener zytotoxischer Regimes zur Behandlung einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung		
Mittelwert (Standardabweichung)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Median	1	1
Minimum, Maximum	0; 4	0; 3
Anzahl Patienten mit vorangegangenen zytotoxischen Regimes zur Behandlung einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung, 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 %)
Anzahl Patienten mit folgenden vorangegangenen Therapien, n (%)		
Taxan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Anthrazyklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platin	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Abkürzungen: BRCA = *breast cancer susceptibility gene*; ER = Östrogen-Rezeptor (*estrogen receptor*); HER2 = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*); n = Anzahl Patienten; PgR = Progesteron-Rezeptor.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), bewertet nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], Version 1.1.) gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Beurteilung (*blinded independent central review*, BICR). Die Sekundärziele waren objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR), Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), Sicherheit und PK.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, des primären Wirksamkeitsergebnisses, für Talzena im Vergleich zur Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse des OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben. Die Wirksamkeitsdaten für EMBRACA sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 1 und für das Gesamtüberleben in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 6. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse – EMBRACA-Studie*

	Talazoparib	Chemotherapie
PFS gemäß BICR	n = 287	n = 144
Ereignisse, Anzahl (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Median (95 %-KI), Monate	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard-Ratio ^a (95 %-KI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Zweiseitiger p-Wert ^b	p < 0,0001	
OS (abschließende Analyse) ^c	n = 287	n = 144
Ereignisse, Anzahl (%)	216 (75,3 %)	108 (75 %)
Median (95 %-KI), Monate	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard-Ratio ^a (95 %-KI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Zweiseitiger p-Wert ^b	p = 0,1693	
Objektives Ansprechen gemäß Prüfarzt ^{d,e}	n = 219	n = 114
ORR, % (95 %-KI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Odds-Ratio (95 %-KI)	4,99 (2,93; 8,83)	
Zweiseitiger p-Wert ^f	p < 0,0001	
Dauer des Ansprechens gemäß Prüfarzt ^d	n = 137	n = 31
Median (IQR), Monate	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Abkürzungen: BICR = verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*blinded independent central review*); KI = Konfidenzintervall; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); IQR = Interquartilbereich (*interquartile range*); ITT = Intent-to-Treat; n = Anzahl Patienten; ORR = objektive Ansprechrare (*objective response rate*); OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); PARP = Poly-(Adenosindiphosphat)-Ribose-Polymerase; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST 1.1 = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren) Version 1.1.

* PFS, ORR und Dauer des Ansprechens basieren auf dem Datenschnitt vom 15. September 2017 mit einem medianen Follow-up für das PFS von 13,0 Monaten (95 %-KI: 11,1; 18,4) im Talazoparib-Arm und 7,2 Monaten (95 %-KI: 4,6; 11,1) im Chemotherapie-Arm. OS basiert auf dem Datenschnitt vom 30. September 2019 mit einem medianen Follow-up von 44,9 Monaten (95 %-KI: 37,9; 47,0) im Talazoparib-Arm und 36,8 Monaten (95 %-KI: 34,3; 43,0) im Chemotherapie-Arm.

^a. Hazard-Ratio basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als einziger Kovariate (Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorangegangener zytotoxischer Chemotherapien, Triple-Negativer-Status, Metastasen im zentralen Nervensystem in der Vorgeschichte) und im Verhältnis zu Chemotherapie insgesamt mit < 1 zugunsten von Talazoparib.

^b. Stratifizierter Log-rank-Test

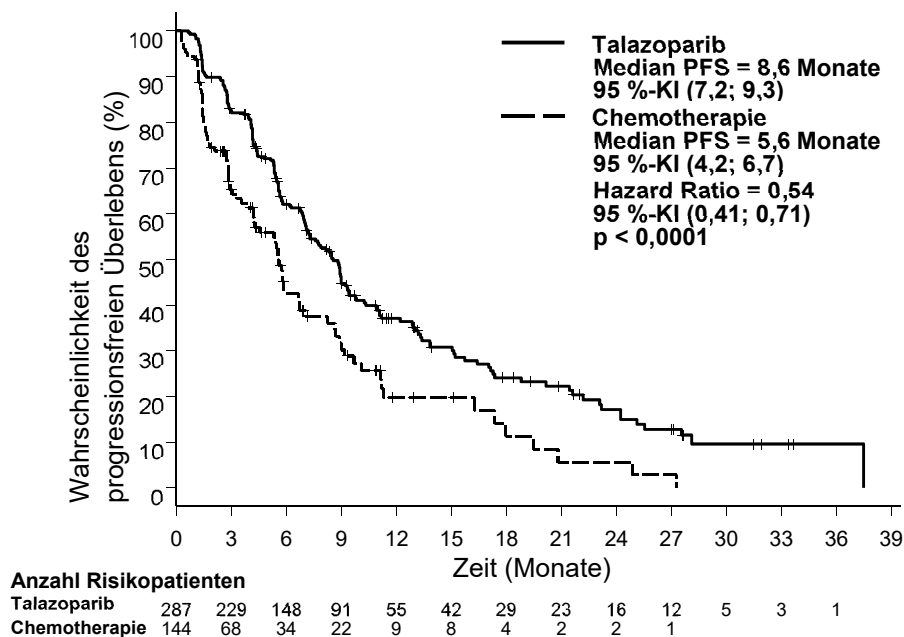
^c. Zum Zeitpunkt der abschließenden OS-Analyse haben 46,3 % bzw. 4,5 % der auf den Talazoparib-Arm und 41,7 % bzw. 32,6 % der auf den Chemotherapie-Arm randomisierten Patienten eine Folgetherapie mit Platin bzw. einem PARPi Inhibitor erhalten.

^d. In der ITT-Population mit messbarer Erkrankung mit objektivem Ansprechen. Rate des vollständigen Ansprechens: 5,5 % für Talazoparib im Vergleich zu 0 % im Chemotherapie-Arm.

^e. Gemäß RECIST 1.1, Bestätigung der CR/PR war nicht gefordert

^f. Stratifizierter CMH-Test

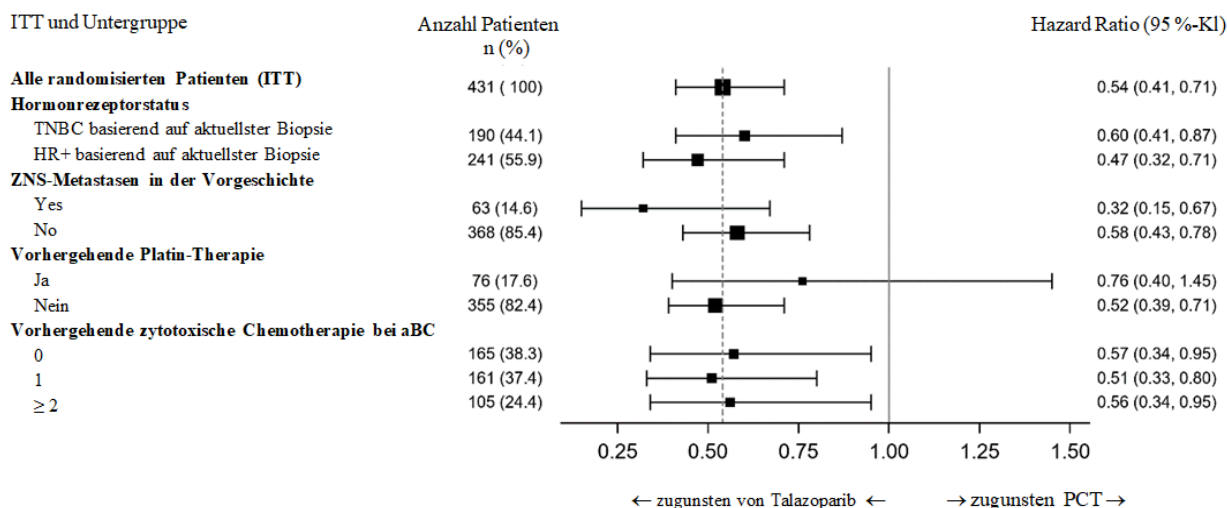
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot des PFS – EMBRACA-Studie



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*).

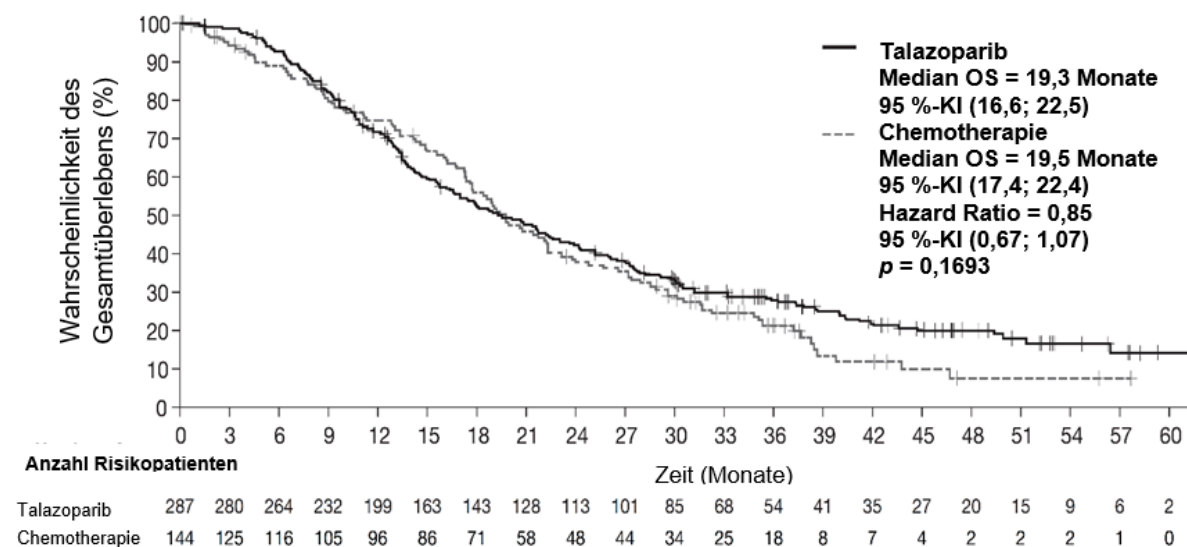
Es wurden mehrere präspezifizierte Subgruppen-PFS-Analysen auf Grundlage der Prognosefaktoren und Baseline-Patientenmerkmalen durchgeführt, um die interne Konsistenz des Behandlungseffekts zu untersuchen. Übereinstimmend mit den Gesamtergebnissen wurde eine Verringerung des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod zugunsten des Talazoparib-Arms in allen untersuchten Patienten-Subgruppen beobachtet (Abbildung 2).

Abbildung 2. Forest-Plot für die PFS-Analysen in den wichtigsten Untergruppen – EMBRACA-Studie



Abkürzungen: aBC = fortgeschrittener Brustkrebs (*advanced breast cancer*); KI = Konfidenzintervall; ZNS = zentrales Nervensystem; HR+ = Hormonrezeptor-positiv; ITT = Intent-to-Treat; PCT = Behandlung nach Wahl des Arztes, *physician's choice treatment* (Chemotherapie); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); TNBC = Triple-Negativer-Brustkrebs (*triple-negative breast cancer*).

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens – EMBRACA-Studie



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*).
 p-Wert der Primäranalyse basierend auf stratifiziertem Log-rank-Test.

Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

TALAPRO-2-Studie

TALAPRO-2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patienten (n = 805) mit mCRPC im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit 0,5 mg Talzenna einmal täglich in Kombination mit 160 mg Enzalutamid einmal täglich oder auf einen Vergleichsarm mit Placebo in Kombination mit 160 mg Enzalutamid einmal täglich randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten ein Gonadotropin Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon oder hatten sich zuvor einer beidseitigen Orchiektomie unterzogen und mussten eine Krankheitsprogression unter einer vorhergehenden Androgendeprivationstherapie aufweisen. Eine vorherige Behandlung mit Abirateron oder eine Chemotherapie auf Taxanbasis bei metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) war zulässig.

Die Randomisierung wurde stratifiziert (1) nach vorheriger Behandlung mit Abirateron oder Taxanbasierter Chemotherapie versus keiner solchen vorhergehenden Behandlung und (2) nach dem mittels prospektiver Next-Generation-Sequenzierung an Tumorgewebe unter Verwendung von FoundationOne CDx oder zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) unter Verwendung von FoundationOne Liquid CDx ermittelten HRR-Genmutationsstatus: Patienten mit HRR-Genmutationen im Tumor (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, oder RAD51C) versus Patienten mit Tumoren ohne HRR-Genmutationen oder mit unbekanntem Status.

Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen 71 Jahre (Spanne 36–91 Jahre), wobei 62 % der Teilnehmer Kaukasier, 31 % Asiaten und 2 % Schwarze waren. Die meisten Teilnehmer (66 %) in beiden Gruppen hatten einen ECOG-Performance-Status von 0. Bei den mit Talzenna behandelten Patienten lag der Anteil der Patienten mit einer nach RECIST 1.1 messbaren Erkrankung bei der Baseline gemäß BICR bei 30 %. Achtundzwanzig Prozent (28 %) der Patienten hatten zuvor Abirateron oder eine Chemotherapie auf Taxanbasis erhalten. Zwanzig Prozent (20 %) hatten Tumoren mit HRR-Genmutationen und 80 % hatten Tumoren ohne HRR-Genmutationen oder mit unbekanntem Status.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) gemäß RECIST Version 1.1 und den Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3 (PCWG3, Knochen) durch ein BICR. Das Gesamtüberleben war ein alpha-kontrollierter sekundärer Endpunkt.

Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des in der BICR beurteilten rPFS für Talzenna in Kombination mit Enzalutamid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Enzalutamid nachgewiesen. Eine Sensitivitätsanalyse des durch den Prüfarzt beurteilten rPFS stimmte mit den in der BICR ermittelten rPFS-Ergebnissen überein.

Die Wirksamkeitsergebnisse von TALAPRO-2 sind in Tabelle 7 und in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 7. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse—TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid
rPFS gemäß BICR	n = 402	n = 403
Ereignisse, Anzahl (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Median (95 %-KI), Monate	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^a p-Wert ^b	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Zweite Interimsanalyse zum OS		
Ereignisse, Anzahl (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Median (95 %-KI), Monate	NR (37,3; NR)	38,2 (34,1; 43,1)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^a	0,837 (0,674; 1,040)	

Abkürzungen: BICR = verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*blinded independent central review*); KI = Konfidenzintervall; CSPC = kastrationssensitives Prostatakarzinom (*castration resistant prostate cancer*); HRR = homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*); n = Anzahl Patienten; NHT = neuartige Hormontherapie; NR = nicht erreicht (*not reached*); OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben (*radiographic progression-free survival*).

* rPFS basiert auf dem Datenschnitt vom 16. August 2022 mit einem medianen Follow-up für das rPFS von 24,9 Monaten (95 %-KI: 24,7; 25,3) im Talazoparib-Arm und 24,6 Monaten (95 %-KI: 22,1; 24,9) im Arm Placebo plus Enzalutamid. Zweite Interimsanalyse zum OS basierend auf dem Datenschnitt vom 28. März 2023 mit einem medianen Follow-up von 35,8 Monaten (95 %-KI: 33,6; 35,9) im Talazoparib-Arm und 34,6 Monaten (95 %-KI: 32,7; 35,9) im Arm Placebo plus Enzalutamid.

^a Hazard-Ratio basierend auf Cox Proportional Hazards-Modell, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit NHT (Abirateron) oder Taxan-basierter Chemotherapie bei CSPC (ja versus nein) und nach HRR-Mutationsstatus (defizient versus nicht-defizient/unbekannt), wobei < 1 Talazoparib begünstigte.

^b p-Werte (2-seitig) aus dem Log-Rank-Test, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit NHT (Abirateron) oder Taxan-basierter Chemotherapie bei CSPC und nach HRR-Mutationsstatus.

**Tabelle 8. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Subgruppenanalyse–
TALAPRO-2 (mCRPC)***

	Talazoparib + Enzalutamid	Placebo + Enzalutamid
Subgruppen-HRRm-Analysen^a		
HRRm	n = 85	n = 82
rPFS gemäß BICR		
Ereignisse, Anzahl (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Median (95 %-KI), Monate	27,9 (16,8; NR)	13,8 (10,9; 19,5)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,424 (0,275; 0,653)	
Zweite Interimsanalyse zum OS		
Ereignisse, Anzahl (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Median (95 %-KI), Monate	41,9 (36,4; NR)	30,8 (25,6; 38,8)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,516 (0,320; 0,831)	
Keine HRR-Mutationen	n = 207	n = 219
rPFS gemäß BICR		
Ereignisse, Anzahl (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Median (95 %-KI), Monate	NR (25,8; NR)	22,4 (16,6; NR)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,695 (0,511; 0,944)	
Zweite Interimsanalyse zum OS		
Ereignisse, Anzahl (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Median (95 %-KI), Monate	NR (33; NR)	38 (33,9; NR)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,880 (0,654; 1,182)	
Subgruppen-BRCAm-Analysen^a		
BRCAm	n = 27	n = 32
rPFS gemäß BICR		
Ereignisse, Anzahl (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Median (95 %-KI), Monate	NR (16,8; NR)	11 (7,4; 24,6)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,232 (0,101; 0,529)	
Zweite Interimsanalyse zum OS		
Ereignisse, Anzahl (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Median (95 %-KI), Monate	41,9 (24,9; NR)	26,1 (15,2; NR)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,558 (0,263; 1,187)	

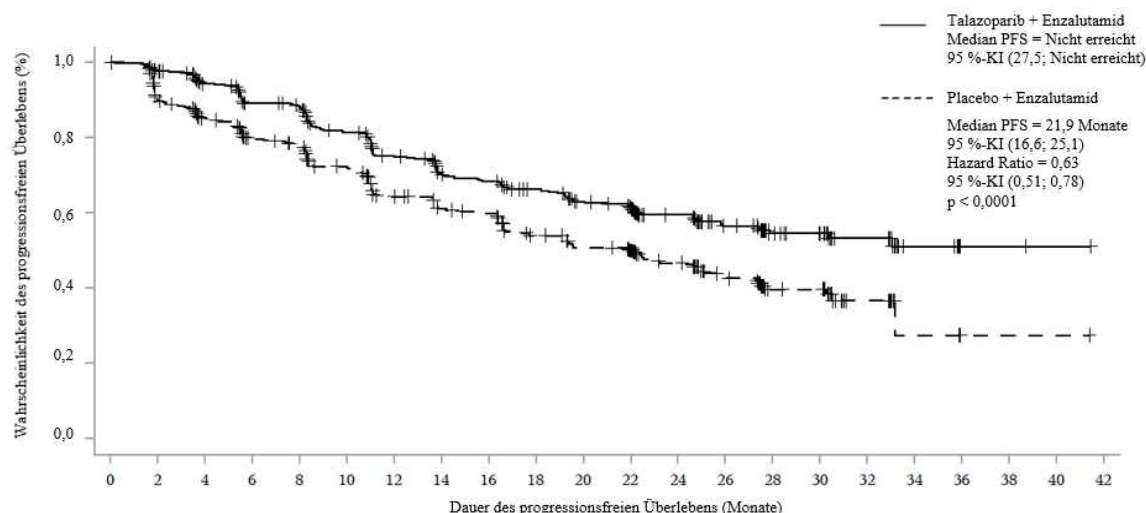
Abkürzungen: BICR = verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*blinded independent central review*); BRCAm = mutiertes Brustkrebs-Gen (*breast cancer gene mutated*); KI = Konfidenzintervall; CSPC = kastrationssensitives Prostatakarzinom (*castration resistant prostate cancer*); ctDNA = zirkulierende Tumor-DNA (*circulating tumour DNA*); HRRm = mutiertes homologes Rekombinationsreparatur(HHR)-Gen (*homologous recombination repair gene mutated*); mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*); n = Anzahl Patienten; NHT = neuartige Hormontherapie; NR = nicht erreicht (*not reached*); OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben (*radiographic progression-free survival*).

* Basierend auf dem Datenschnitt vom 16. August 2022 mit einem medianen Follow-up für das rPFS von 24,9 Monaten (95 %-KI: 24,7; 25,3) im Arm Talazoparib plus Enzalutamid und 24,6 Monaten (95 %-KI: 22,1; 24,9) im Arm Placebo plus Enzalutamid. Zweite Interimsanalyse zum OS basierend auf dem Datenschnitt vom 28. März 2023 mit einem medianen Follow-up von 35,8 Monaten (95 %-KI: 33,6; 35,9) im Talazoparib plus Enzalutamid-Arm und 34,6 Monaten (95 %-KI: 32,7; 35,9) im Placebo plus Enzalutamid-Arm.

^a. Abgeleitet basierend auf Ergebnissen aus einer prospektiven Tumorgewebeanalyse (Ergebnisse waren vor der Randomisierung bekannt) und auf Ergebnissen aus einer prospektiven Untersuchung auf ctDNA im Blut (Ergebnisse waren vor der Randomisierung bekannt).

^b Hazard-Ratio basierend auf Cox Proportional Hazards-Modell, stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit NHT (Abitareron) oder Taxan-basierter Chemotherapie bei CSCP (ja versus nein), wobei < 1 Talazoparib begünstigte.

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Plot des rPFS gemäß BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)



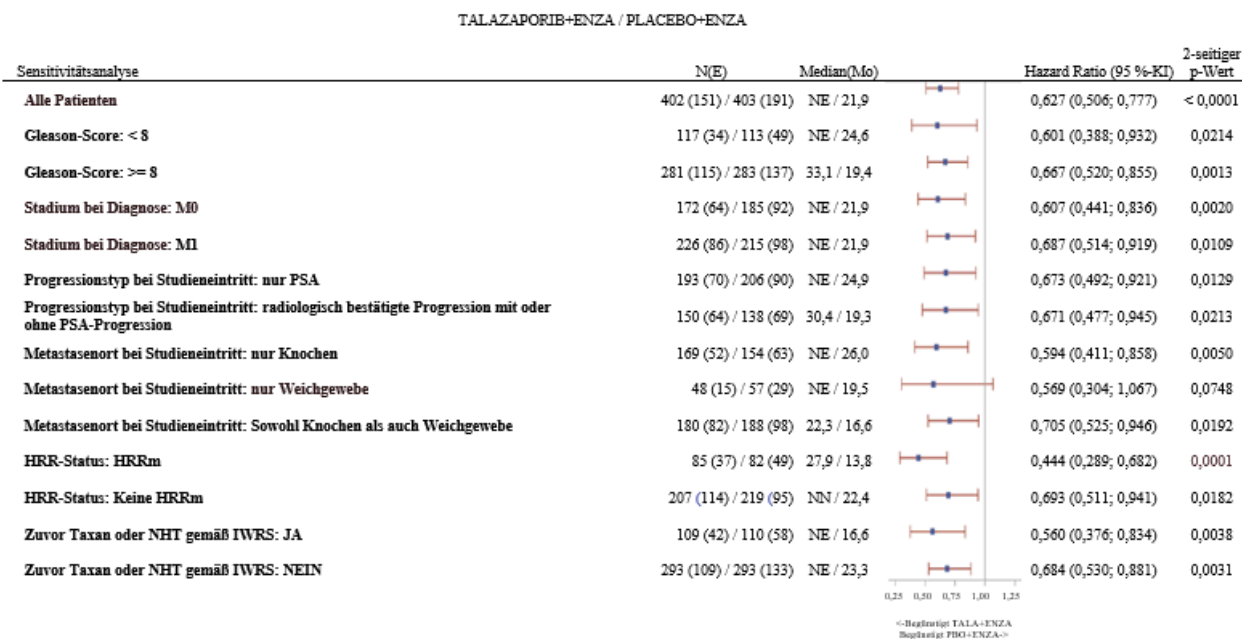
Anzahl Risikopatienten

Talazoparib + Enzalutamid 402 379 353 326 318 285 256 234 226 209 193 175 136 97 67 61 29 13 2 2 1 0

Placebo + Enzalutamid 403 346 311 279 272 237 200 185 179 154 140 124 96 68 43 42 14 3 1 1 1 0

Abkürzungen: BICR = verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (*blinded independent central review*); KI = Konfidenzintervall; mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben (*radiographic progression-free survival*).

Abbildung 5. Forest-Plot der rPFS-Analysen für wichtige Subgruppen – TALAPRO-2 (mCRPC)



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; ctDNA = zirkulierende Tumor-DNA; ENZA = Enzalutamid; HRR = homologe Rekombinationsreparatur; HRRm = homologe Rekombinationsreparatur-Genmutation; IWRS = interaktives Web-basiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*metastatic castration-resistant prostate cancer*); n = Anzahl Teilnehmer; NE = nicht auswertbar/nicht erreicht (*not evaluable/not reached*); NHT = neuartige Hormontherapie; PBO = Placebo; PSA = prostataspezifisches Antigen; rPFS = radiologisches progressionsfreies

Überleben (*radiographic progression-free survival*); SE = Studieneintritt; TALA = Talazoparib; w/o = ohne (*without*).

Hazard-Ratio für alle Patienten basierte auf einem Cox Modell, stratifiziert nach Radomisierungsstratifizierungsfaktoren. Für alle Subgruppen basierte das Hazard-Ratio auf einem nicht stratifiziertem Cox Model mit der Behandlung als einziger Kovariate. Ein Hazard-Ratio < 1 begünstigt Talazoparib.

HRR Status ist abgeleitet basierend auf Ergebnissen aus einer prospektiven Tumorgewebeanalyse und auf Ergebnissen aus einer prospektiven Untersuchung auf ctDNA im Blut.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Talazoparib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Brustkrebs und Prostatakrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Talazoparib-Exposition stieg im Allgemeinen bei einer Dosierung im Bereich von 0,025 mg bis 2 mg nach täglicher Verabreichung mehrerer Dosen dosisproportional an. Nach wiederholter täglicher Verabreichung von 1 mg Talazoparib als Monotherapie an Brustkrebs-Patienten lagen die geometrisch gemittelte (% Variationskoeffizient [VK%]) Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Talazoparib im *Steady State* im Bereich 126 (107) ng•hr/ml bis 208 (37) ng•hr/ml bzw. 11 (90) ng/ml bis 19 (27) ng/ml. Nach peroraler Verabreichung von 0,5 mg Talazoparib einmal täglich in Kombination mit Enzalutamid bei mCRPC-Patienten lag der geometrische Mittelwert (VK%) der C_{trough} im *Steady State* über alle Besuchstermine hinweg zwischen 3,29 und 3,68 ng/ml (45 bis 48 %). Dies ist ähnlich dem beobachteten Wert von 3,53 ng/ml (61 %) unter einer Talazoparib-Monotherapie mit 1 mg einmal täglich bei Brustkrebspatienten. Nach wiederholter täglicher Dosierung erreichten die Talazoparib-Plasmakonzentrationen den *Steady State* bei alleiniger Verabreichung innerhalb von 2 bis 3 Wochen und etwa innerhalb von 9 Wochen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Enzalutamid. Bei wiederholter einmal täglicher Einnahme von 1 mg als Monotherapie akkumuliert Talazoparib mit einem medianen Akkumulationsverhältnis von 2,3 bis 5,2. Talazoparib ist ein Substrat der P-gp- und BCRP-Transporter.

Resorption

Nach Einnahme von Talazoparib betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der C_{max} (T_{max}) im Allgemeinen 1 bis 2 Stunden. Eine Studie zur absoluten Bioverfügbarkeit beim Menschen wurde nicht durchgeführt. Basierend auf Daten zur Ausscheidung über den Urin liegt die absolute Bioverfügbarkeit jedoch bei mindestens 41 % mit einer resorbierten Fraktion von mindestens 69 % (siehe Elimination). Es wird keine signifikante Auswirkung säurereduzierender Arzneimittel auf die Talazoparib-Exposition erwartet, da Talazoparib bei allen pH-Werten zwischen 1 und 6,8 ausreichend löslich ist. 28 % der Patienten in der pivotalen Studie nahmen säurereduzierende Arzneimittel ein, vor allem Protonenpumpenhemmer.

Auswirkung der Nahrung

Eine Nahrungsaufnahme verringerte die Resorptionsrate, nicht jedoch das Ausmaß der Resorption von Talazoparib. Nach Einnahme einer Einzeldosis Talazoparib mit fettreicher, kalorienreicher Nahrung (etwa 827 Kalorien, 57 % Fett) verringerte sich die mittlere C_{max} von Talazoparib um etwa 46 %, die mediane T_{max} verzögerte sich von 1 auf 4 Stunden, während die AUC_{inf} nicht betroffen war. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann Talzenna mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das populationsgemittelte apparente Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) für Talazoparib betrug 420 l. *In vitro* wird Talazoparib zu etwa 74 % an Plasmaproteine gebunden, ohne Konzentrationsabhängigkeit über einen Konzentrationsbereich von 0,01 μM bis 1 μM . Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz scheint sich nicht auf die Proteinbindung von Talazoparib auszuwirken, da *in vivo* bei sich verschlechternder Nieren- oder Leberfunktion keine offensichtliche Tendenz der mittleren Talazoparib-Fraktion des ungebundenen Wirkstoffs (f_u) im menschlichen Plasma festzustellen war.

Biotransformation

Talazoparib unterliegt einer minimalen hepatischen Metabolisierung beim Menschen. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg [^{14}C] Talazoparib an Menschen wurden keine wichtigen zirkulierenden Metaboliten im Plasma identifiziert, und Talazoparib war die einzige im Plasma zirkulierende medikamentenabgeleitete Einheit. Keine Metaboliten, die jeweils mehr als 10 % der verabreichten Dosis ausmachten, wurden in Urin oder Fäzes wiedergefunden.

In vitro war Talazoparib kein Inhibitor von Cytochrom (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/5 und kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 bei klinisch relevanten Konzentrationen.

In vitro hemmte Talazoparib keinen der wichtigen intestinalen, hepatischen oder renalen Membrantransporter (P-gp, BCRP, organisches Anionen-transportierendes Polypeptid [OATP]1B1, OATP1B3, organischer Kationentransporter [OCT]1, OCT2, organischer Anionentransporter [OAT]1, OAT3, Gallensalzexportpumpe [BSEP], Multidrug And Toxin Extrusion [MATE]1 und MATE2-K) bei klinisch relevanten Konzentrationen.

In vitro hemmte Talazoparib keine der wichtigsten Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase(UGT)-Isoformen (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, und 2B15) bei klinisch relevanten Konzentrationen.

Elimination

Talazoparib wird unverändert hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (passive Filtration und aktive Sekretion). P-gp ist wahrscheinlich an der aktiven renalen Sekretion von Talazoparib beteiligt. Die mittlere (\pm Standardabweichung) terminale Plasma-Halbwertszeit von Talazoparib betrug 90 (\pm 58) Stunden und die populationsgemittelte (intersubjektive Variabilität) apparente orale Clearance (CL/F) 6,5 (31 %) l/h bei Krebspatienten. Bei 6 Patientinnen, die eine Einzeldosis [^{14}C] Talazoparib einnahmen, wurden im Mittel 69 % (\pm 8,6 %) bzw. 20 % (\pm 5,5 %) der insgesamt verabreichten radioaktiven Dosis in Urin bzw. Fäzes wiedergefunden. Unverändertes Talazoparib wurde hauptsächlich (55 % der verabreichten Dosis) über den Urin ausgeschieden. Über die Fäzes wurden 14 % des unveränderten Talazoparibs ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 490 Krebspatienten, die Talazoparib als Monotherapie mit 1 mg täglich erhielten, wurden die Auswirkungen von Alter (zwischen 18 und 88 Jahren), Geschlecht (53 Männer und 437 Frauen) und Körpergewicht (zwischen 35,7 kg und 162 kg) auf die Pharmakokinetik (PK) von Talazoparib untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Alter, Geschlecht und Körpergewicht keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die PK von Talazoparib hatten.

Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 490 Patienten, die Talazoparib als Monotherapie mit 1 mg täglich erhielten, davon 41 Asiaten und 449 nicht-Asiaten (361 Kaukasier, 16 Schwarze, 9 Andere und 63 ohne Angabe), war die CL/F von Talazoparib bei

asiatischen Patienten höher als bei nicht-asiatischen Patienten. Dies führte zu einer um 19 % niedrigeren Exposition (AUC) bei asiatischen Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Talazoparib wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht bewertet.

Niereninsuffizienz

Talazoparib-Monotherapie

Daten aus einer PK-Studie mit Patienten mit Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und Niereninsuffizienz verschiedener Grade wiesen darauf hin, dass sich die Gesamtexposition gegenüber Talazoparib (AUC_{0-24}) nach mehreren Dosen Talazoparib einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer (eGFR $30 < \text{eGFR} < 60$ ml/min) bzw. schwerer (eGFR < 30 ml/min) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min) um jeweils 92 % bzw. 169 % erhöhte. Die C_{\max} von Talazoparib erhöhte sich bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um jeweils 90 % bzw. 107 %. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (eGFR $60 < \text{eGFR} < 90$ ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion war die Talazoparib-Exposition ähnlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse an 490 Patienten, von denen 132 Patienten eine leichte Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 33 Patienten eine mittelschwere Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) und 1 Patient eine schwere Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) aufwiesen, verringerte sich zudem die CL/F von Talazoparib um jeweils 14 % bzw. 37 %, entsprechend einer Erhöhung der AUC um 17 % bzw. 59 %, bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Bei Hämodialyse-Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Talazoparib nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Verabreichung von Talazoparib mit Enzalutamid

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse an 412 mCRPC-Patienten, die Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid erhielten, hatten 152 Patienten eine leichte Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 72 Patienten eine mittelschwere Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) und 2 Patienten eine schwere Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). Die CL/F von Talazoparib war bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Niereninsuffizienz um 8 % bzw. 27 % reduziert, was einem Anstieg der AUC um 9 % bzw. 37 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion entspricht. Die PK von Talazoparib wurde bei Hämodialyse-Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Talazoparib-Monotherapie

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse an 490 Patienten, die Talazoparib als Monotherapie mit 1 mg täglich erhielten und von denen 118 Patienten eine leichte Leberinsuffizienz aufwiesen (Gesamtbilirubin $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ und AST $> \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times \text{ULN}$ und beliebige AST), zeigte eine leichte Leberinsuffizienz keinen Effekt auf die PK von Talazoparib. In einer PK-Studie wurde die PK von Talazoparib bei Patienten mit normaler Leberfunktion, leichter Leberinsuffizienz, mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) untersucht. Die auf Daten aus dieser PK-Studie basierende populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass eine leichte, mittelschwere oder schwere Leberinsuffizienz keine signifikanten Auswirkungen auf die PK von Talazoparib hatte (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Verabreichung von Talazoparib mit Enzalutamid

Die PK von Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Talazoparib wurden nicht durchgeführt.

Genotoxizität

Talazoparib erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames) als nicht mutagen. Talazoparib war im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten im peripheren Blut und *In-vivo*-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten bei einer Exposition im humantherapeutischen Dosisbereich klastogen. Diese Klastogenität entspricht der pharmakologisch bedingten genomischen Instabilität von Talazoparib und weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden waren die wichtigsten Befunde bei subtherapeutischer Exposition eine Hypozellularität des Knochenmarks mit dosisabhängiger Abnahme der hämatopoetischen Zellen, eine Depletion des lymphatischen Gewebes in mehreren Organen und eine Atrophie und/ oder degenerative Veränderungen von Hoden, Nebenhoden und Samenkanälchen. Weitere Ergebnisse bei höheren Expositionen umfassten einen dosisabhängigen Anstieg von Apoptosen/Nekrosen im Magen-Darm-Trakt, in der Leber und in den Ovarien. Die meisten der histopathologischen Befunde waren im Allgemeinen reversibel. Der Befund an den Hoden war jedoch 4 Wochen nach dem Absetzen der Behandlung nur teilweise reversibel. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der pharmakologischen Wirkung von Talazoparib und dem Verteilungsmuster im Gewebe.

Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten verursachte Talazoparib embryofetale Sterblichkeit, fetale Missbildungen (verringertes Vorwölben der Augen, kleines Auge, gespaltenes Brustbein, fusionierter Halswirbelbogen) und Skelettveränderungen bei einer mütterlichen Exposition (systemische AUC₀₋₂₄) von nur etwa dem 0,09-fachen der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Kapselhülle 0,1 mg

Hypromellose
Titandioxid (E 171)

Kapselhülle 0,25 mg

Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Kapselhülle 1 mg

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniakwasser (E 527)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln

Polyethylen hoher Dichte(HDPE)-Flasche mit Polypropylen(PP)-Verschluss mit Wärmeinduktionsversiegelung. Packungsgröße: Umkartons mit 30 Kapseln in einer HDPE-Flasche.

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln

Polyethylen hoher Dichte (HDPE)-Flasche mit Polypropylen (PP)-Verschluss mit Wärmeinduktionsversiegelung. Packungsgröße: Umkartons mit 30 Kapseln in einer HDPE-Flasche.

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid/ Polyvinylidenchlorid (PVC/ PVdC) mit Aluminiumabziehfolie. Packungsgrößen: Umkartons mit 30 × 1 Kapsel oder 60 × 1 Kapsel oder 90 × 1 Kapsel in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Talzenna 1 mg Hartkapseln

Polyethylen hoher Dichte (HDPE)-Flasche mit Polypropylen (PP)-Verschluss mit Wärmeinduktionsversiegelung. Packungsgröße: Umkartons mit 30 Kapseln in einer HDPE-Flasche.

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid/ Polyvinylidenchlorid (PVC/ PVdC) mit Aluminiumabziehfolie. Packungsgröße: Umkartons mit 30 × 1 Kapsel in Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln

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

Talzenna 1 mg Hartkapseln

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Langzeitwirksamkeit von Talazoparib in Kombination mit	

Enzalutamid in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, weiter zu charakterisieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie C3441021 (TALAPRO-2), einschließlich der finalen Analysen des Gesamtüberlebens (OS) in der gesamten Patientenpopulation und in allen Biomarker-Subgruppen (nach BRCAm- und HRRm-Status) vorlegen, einschließlich der Ergebnisse zum rPFS und der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für alle Subgruppen.

Der klinische Studienbericht ist einzureichen bis:

November 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0.1 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,1 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Kapseln nicht öffnen, zerdrücken oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/007 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talzenna 0,1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL- VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0.1 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,1 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen. Im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/007 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL- VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Kapseln nicht öffnen, zerdrücken oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/001 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talzenna 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen. Im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/001 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 × 1 Kapseln
60 × 1 Kapseln
90 × 1 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Kapseln nicht öffnen, zerdrücken oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talzenna 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 0,25 mg Kapseln
Talazoparib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP (on multilingual packs)

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot (on multilingual packs)

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 1 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Kapseln nicht öffnen, zerdrücken oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/005 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talzenna 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 1 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen. Im Ganzen schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/005 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 1 mg Hartkapseln
Talazoparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
30 × 1 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Im Ganzen schlucken. Die Kapseln nicht öffnen, zerdrücken oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1377/006 (30 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talzenna 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talzenna 1 mg Kapseln
Talazoparib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
EXP (on multilingual packs)

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot (on multilingual packs)

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln

Talzenna 0,25 mg Hartkapseln

Talzenna 1 mg Hartkapseln

Talazoparib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Talzenna und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Talzenna beachten?
3. Wie ist Talzenna einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Talzenna aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Talzenna und wofür wird es angewendet?

Was ist Talzenna und wie wirkt es?

Talzenna enthält den Wirkstoff Talazoparib. Es handelt sich um eine Art Krebsmedikament, einen sogenannten PARP-Hemmer (Poly-ADP-Polymerase-Hemmer).

Talzenna wirkt, indem es PARP, ein Enzym, das beschädigte DNA in bestimmten Krebszellen repariert, blockiert. Als Folge können sich die Zellen nicht mehr selbst reparieren und sie sterben.

Wofür wird Talzenna angewendet?

Talzenna ist ein Arzneimittel, das angewendet wird

- alleine zur Behandlung Erwachsener mit einer Art Brustkrebs, bekannt als HER2-negativer Brustkrebs, welcher ein abnormes, vererbtes BRCA-Gen hat. Ihr Arzt wird Sie untersuchen, um sicherzustellen, dass Sie für die Behandlung mit Talzenna infrage kommen.
- in Kombination mit einem Arzneimittel namens Enzalutamid, das für die Behandlung erwachsener Patienten mit Prostatakrebs eingesetzt wird, bei denen eine Hormontherapie oder eine operative Behandlung zur Senkung des Testosteronspiegels nicht mehr wirksam ist.

Talzenna wird angewendet, wenn sich der Krebs über den ursprünglichen Tumor hinaus oder in andere Körperteile ausgebreitet hat.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen haben, wie Talzenna wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Talzenna beachten?

Talzenna darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Talazoparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Talzenna einnehmen sowie während der Behandlung, wenn Sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die in diesem Abschnitt beschrieben werden.

Niedrige Anzahl an Blutzellen

Talzenna verringert Ihre Anzahl an Blutzellen, wie z. B. die Anzahl an roten Blutzellen (Anämie), die Anzahl an weißen Blutzellen (Neutropenie) oder die Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie). Zu den Anzeichen und Symptomen, auf die Sie achten müssen, gehören:

- **Anämie:** Kurzatmigkeit, starke Müdigkeit, blasse Haut oder schneller Herzschlag können Anzeichen einer niedrigen Anzahl roter Blutzellen sein.
- **Neutropenie:** Infektion, sich entwickelnder Schüttelfrost oder Zittern oder Fieber können Anzeichen einer niedrigen Anzahl weißer Blutzellen sein.
- **Thrombozytopenie:** Länger als normal andauernde blaue Flecken oder Blutungen bei Verletzungen können Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl sein.

Während der Behandlung mit Talzenna werden bei Ihnen regelmäßig Bluttests durchgeführt, um Ihre Blutzellen (weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen) zu untersuchen.

Schwerwiegende Probleme im Knochenmark

In seltenen Fällen kann eine niedrige Anzahl an Blutzellen ein Anzeichen für schwerwiegendere Probleme im Knochenmark sein, wie z. B. ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML). Möglicherweise untersucht der Arzt Ihr Knochenmark auf solche Probleme.

Blutgerinnsel

Talzenna kann Blutgerinnsel in den Venen verursachen. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Anzeichen oder Symptome von Blutgerinnseln in den Venen bemerken, wie Steifigkeit, Schwellung und Rötung im betroffenen Bein (oder Arm), Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit oder Benommenheit.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen, die schwanger werden können, und Männer mit Partnerinnen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten wirksame Verhütungsmittel verwenden.

Siehe auch Abschnitt zur „Verhütung bei Männern und Frauen“ unten.

Kinder und Jugendliche

Talzenna darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen (unter 18 Jahren) angewendet werden.

Einnahme von Talzenna zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Talzenna kann Auswirkungen auf die Wirksamkeit anderer Arzneimittel haben. Außerdem können einige Arzneimittel die Wirkung von Talzenna beeinflussen.

Insbesondere die folgenden Arzneimittel können das Risiko für Nebenwirkungen von Talzenna erhöhen:

- Amiodaron, Carvedilol, Dronedaron, Propafenon, Chinidin, Ranolazin und Verapamil – werden im Allgemeinen zur Behandlung von Herzproblemen verwendet

- Clarithromycin und Erythromycin Antibiotika – werden zur Behandlung bakterieller Infektionen verwendet
- Itraconazol und Ketoconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Cobicistat, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir und Tipranavir – werden zur Behandlung von HIV-Infektionen/ AIDS verwendet
- Ciclosporin – wird bei Organtransplantationen verwendet, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern
- Lapatinib – wird zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Arten von Brustkrebs verwendet
- Curcumin (z. B. in Gelbwurz/ Kurkumawurzel enthalten) in einigen Arzneimitteln (siehe auch Abschnitt Einnahme von Talzenna zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken unten)

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Talzenna verringern:

- Carbamazepin und Phenytoin – Antiepileptika zur Behandlung von Krampfanfällen
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung leichter Depressionen und Angstzustände

Einnahme von Talzenna zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Verwenden Sie kein Curcumin in Nahrungsergänzungsmitteln während der Einnahme von Talzenna, da sich dadurch die Nebenwirkungen von Talzenna verstärken könnten. Curcumin findet sich in Gelbwurz/ Kurkumawurzeln. Sie sollten keine großen Mengen von Gelbwurz/ Kurkumawurzeln verwenden. Die Verwendung von Kurkuma als Gewürz in Speisen verursacht kein Problem.

Schwangerschaft

Talzenna könnte einem ungeborenen Baby schaden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Vor Beginn der Behandlung mit Talzenna wird Ihr Arzt einen Schwangerschaftstest durchführen.

- Nehmen Sie Talzenna nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hält es für erforderlich.
- Während der Einnahme von Talzenna sollten Sie nicht schwanger werden.
- Besprechen Sie geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung mit Ihrem Arzt, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen, die schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis Talzenna eine wirksame Verhütungsmethode (Empfängnisverhütung) anwenden. Da die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva nicht empfohlen wird, wenn Sie Brustkrebs haben, sollten Sie zwei nicht hormonelle Verhütungsmethoden anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über für Sie geeignete Verhütungsmittel.

Männer mit Partnerinnen, die schwanger sind oder schwanger werden können, sollten während der Behandlung mit Talzenna und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode (Empfängnisverhütung) anwenden, auch nach einer Vasektomie.

Stillzeit

Sie dürfen nicht stillen, während Sie Talzenna einnehmen und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis. Es ist nicht bekannt, ob Talzenna in die Muttermilch übergeht.

Fruchtbarkeit

Talazoparib kann die Fruchtbarkeit von Männern verringern.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Talzenna könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Sie sich schwindelig, schwach oder müde fühlen (sehr häufige Nebenwirkungen von Talzenna), sollten Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

3. Wie ist Talzenna einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Talzenna ist einzunehmen?

Talzenna wird einmal täglich über den Mund eingenommen. Die empfohlene Dosis beträgt:

- bei Brustkrebs: eine 1-mg-Kapsel Talzenna.
- bei Prostatakrebs: Talzenna wird zusammen mit einem Arzneimittel namens Enzalutamid eingenommen. Die übliche Dosis Talzenna beträgt 0,5 mg (zwei 0,25-mg-Kapseln).

Wenn Sie während der Einnahme von Talzenna alleine oder in Kombination mit Enzalutamid bestimmte Nebenwirkungen haben (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt die Dosis verringern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft absetzen. Nehmen Sie Talzenna und Enzalutamid genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.

Sie können Talzenna mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten einnehmen. Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit einem Glas Wasser. Sie dürfen die Kapseln nicht kauen oder zerdrücken. Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen. Ein Kontakt mit dem Kapselinhalt ist zu vermeiden.

Wenn Sie eine größere Menge von Talzenna eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Talzenna als Ihre übliche Dosis eingenommen haben, suchen Sie umgehend Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus auf. Möglicherweise müssen Sie dringend behandelt werden.

Nehmen Sie die Verpackung und diese Packungsbeilage mit, damit der Arzt weiß, was Sie einnehmen.

Wenn Sie die Einnahme von Talzenna vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis auslassen oder erbrechen müssen, nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen oder die Kapseln erbrochen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Talzenna abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Talzenna nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt abgesprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn es bei Ihnen zu einem der folgenden Symptome kommt, da es sich um Anzeichen einer schwerwiegenden Bluterkrankung handeln könnte:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kurzatmigkeit, starke Müdigkeit, blasse Haut oder schneller Herzschlag – diese können Anzeichen einer niedrigen Anzahl roter Blutzellen (Anämie) sein.
- Infektion, sich entwickelnder Schüttelfrost oder Zittern, Fieber oder Hitzegefühl – diese können Anzeichen einer niedrigen Anzahl weißer Blutzellen (Neutropenie) sein.
- Länger als normal andauernde blaue Flecken oder Blutungen bei Verletzungen – diese können Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) sein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken. Dazu können gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erniedrigte Anzahl weißer und roter Blutzellen sowie der Blutplättchen
- verminderter Appetit
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Haarausfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderung des Geschmackssinns (Dysgeusie)
- Schmerzhaft geschwollenes Bein, Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, schnelle Atmung oder schneller Herzschlag, da dies Anzeichen von Blutgerinnseln in den Venen sein können
- Verdauungsstörungen
- Entzündung im Mund

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Abnorme Anzahl an Blutzellen aufgrund von schwerwiegenden Problemen mit dem Knochenmark (myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie). Siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Talzenna aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Anzeichen einer Manipulation zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Talzenna enthält

Der Wirkstoff ist Talazoparib. Talzenna Hartkapseln sind in verschiedenen Stärken erhältlich.

- Talzenna 0,1 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,1 mg Talazoparib.
- Talzenna 0,25 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib.
- Talzenna 1 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibtosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
- Kapselhülle 0,1 mg: Hypromellose und Titandioxid (E 171)
- Kapselhülle 0,25 mg: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Titandioxid (E 171)
- Kapselhülle 1 mg: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171) und Eisen(III)-oxid (E 172)
- Drucktinte: Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Ammoniakwasser (E 527), Eisen(II,III)-oxid (E 172) und Kaliumhydroxid (E 525).

Wie Talzenna aussieht und Inhalt der Packung

Talzenna 0,1 mg ist eine undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit weißer Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 0.1“).

Talzenna 0,25 mg ist eine undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit elfenbeinfarbener Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 0.25“).

Talzenna 1 mg ist eine undurchsichtige, etwa 14 mm x 5 mm große Hartkapsel mit hellroter Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 1“).

Talzenna 0,1 mg ist in Plastikflaschen mit 30 Hartkapseln erhältlich.

Talzenna 0,25 mg ist in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 30 x 1 oder 60 x 1 oder 90 x 1 Hartkapseln und in Plastikflaschen mit 30 Hartkapseln erhältlich.

Talzenna 1 mg ist in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 30 x 1 Hartkapseln und in Plastikflaschen mit 30 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Straße 12
90537 Feucht
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.