

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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 0,25 mg Hartkapseln

Undurchsichtige, etwa 14,30 mm × 5,32 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 14,30 mm × 5,32 mm große Hartkapsel mit hellroter Kappe (mit schwarzem Aufdruck „Pfizer“) und weißem Unterteil (mit schwarzem Aufdruck „TLZ 1“).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

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.

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.

Tabelle 1. Dosisanpassungen bei Toxizitäten

	Dosisstufe
Empfohlene Anfangsdosis	1 mg (eine 1-mg-Kapsel) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,75 mg (drei 0,25-mg-Kapseln) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,5 mg (zwei 0,25-mg-Kapseln) einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,25 mg (eine 0,25-mg-Kapsel) einmal täglich

Tabelle 2. Dosisanpassung und Dosismanagement

	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

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

Dosierung

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.

Auslassen einer Dosis

Falls der Patient sich erbricht oder eine 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 2). Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Vor Beginn der Behandlung mit Talzenna sollte eine Kontrolle des Differentialblutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

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

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).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ 1 × obere Normgrenze [*upper limit of normal*, ULN]) und Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebige AST), mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 × ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 3,0 × ULN und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (60 ml/min ≤ Kreatinin-Clearance [CrCl] < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Talzenna einmal täglich 0,75 mg. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (15 ml/min ≤ CrCl < 30 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 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 Talzoparib behandelt wurden, wurde über Myelosuppression in Form einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Talzoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patienten von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie (\leq Grad 1) erholt haben.

Patienten, die mit Talzoparib 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 Talzoparib, 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 Talzoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet. 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 Talzoparib abgesetzt werden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Talzoparib 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

Talzoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-gp und *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden.

Wirkstoffe mit möglichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Talzoparib 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 Talzoparib die Gesamtexposition (AUC_{inf}) und maximale Konzentration (C_{max}) von Talzoparib um etwa 56 % bzw. 40 % erhöhte, im Vergleich zu der Einzeldosis von 0,5 mg Talzoparib allein. In einer Untersuchung der Populationspharmakokinetik (PK) zeigte sich zudem, dass eine gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren die Talzoparib-Exposition im Vergleich zu Talzoparib 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 Talzoparib mit mehreren Tagesdosen des P-gp-Induktors Rifampin (Verabreichung von 600 mg Rifampin 30 Minuten vor Talzoparib am Tag der Talzoparib-Dosis) die C_{max} von Talzoparib um etwa 37 % erhöhte, im Vergleich zu einer Einzeldosis 1 mg Talzoparib allein. Die AUC_{inf} veränderte sich nicht. Unter den in der Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen getesteten Bedingungen ist dies wahrscheinlich die ge-

meinsame Nettowirkung der P-gp-Induktion und -Inhibition von Rifampin. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifampin ist keine Anpassung der Talzoparib-Dosis erforderlich. Die Auswirkungen anderer P-gp-Induktoren auf die Talzoparib-Exposition wurden jedoch nicht untersucht. Andere P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talzoparib-Exposition verringern.

BCRP-Inhibitoren

Die Auswirkung von BCRP-Inhibitoren auf die PK von Talzoparib wurde *in vivo* nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung von Talzoparib mit BCRP-Inhibitoren könnte die Talzoparib-Exposition erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken BCRP-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Curcumin and 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 (H_2RA) oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talzoparib hat.

Systemische hormonelle Verhütung

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Talzoparib 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 Talzoparib, während der Behandlung und 7 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Talzoparib 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). Tal-

zenna 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 sollte somit nicht gestillt werden.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Talzenna basiert auf gepoolten Daten von 494 Patienten, die Talazoparib in einer Dosis von 1 mg pro Tag in klinischen Studien zur Behandlung solider Tumoren erhielten, einschließlich 286 Patienten einer randomisierten Phase-3-Studie mit Keimbahnmutation im *BRCA*-Gen (*germline BRCA-mutated*, gBRCAm) und HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und 83 Patienten einer nicht-randomisierten Phase-2-Studie in Patienten mit Keimbahnmutation im *BRCA*-Gen und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Die häufigsten ($\geq 25\%$) Nebenwirkungen bei Patienten, die in diesen klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, waren Fatigue (57,1%), Anämie (49,6%), Übelkeit (44,3%), Neutropenie (30,2%), Thrombozytopenie (29,6%) und Kopfschmerz (26,5%). Die häufigsten ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen des Grads ≥ 3 von Talazoparib waren Anämie (35,2%), Neutropenie (17,4%) und Thrombozytopenie (16,8%).

Dosisanpassungen (Dosisreduktionen oder -unterbrechungen) aufgrund von Nebenwirkungen kamen bei 62,3% der mit Talzenna behandelten Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisanpassungen führten, waren Anämie (33,0%), Neutropenie (15,8%) und Thrombozytopenie (13,4%).

Ein endgültiges Absetzen aufgrund einer Nebenwirkung kam bei 3,6% der mit Talzenna behandelten Patienten vor. Die mediane Expositionsdauer betrug 5,4 Monate (Spanne: 0,03–61,1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus dem gepoolten Datensatz werden in Tabelle 3 entsprechend ihrer Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100, < 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

Mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie, wurden bei Patienten, die Talazoparib 1 mg/Tag erhielten, sehr häufig berichtet. Mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehende Ereignisse des Grads 3 und Grads 4 wurden mit einer Häufigkeit von 34,8% bzw.

Tabelle 3. Nebenwirkungen basierend auf einem gepoolten Datensatz aus 5 Studien (n = 494)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Alle Schweregrade* n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
<i>Sehr häufig</i>			
Thrombozytopenie ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anämie ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenie ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leukopenie ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Häufig</i>			
Lymphopenie ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
<i>Sehr häufig</i>			
Appetit vermindert	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems			
<i>Sehr häufig</i>			
Schwindel	69 (14,0)	1 (0,2)	n.z.
Kopfschmerz	131 (26,5)	5 (1,0)	n.z.
<i>Häufig</i>			
Dysgeusie	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Sehr häufig</i>			
Erbrechen	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarrhö	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Übelkeit	219 (44,3)	4 (0,8)	n.z.
Abdominalschmerz ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	n.z.
<i>Häufig</i>			
Stomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	41 (8,3)	0 (0,0)	n/a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
<i>Sehr häufig</i>			
Alopezie ^g	110 (22,3)	n.z.	n.z.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<i>Sehr häufig</i>			
Fatigue ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

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

* Nebenwirkungen des Grads 5 traten nicht auf.

- a. Umfasst bevorzugte Bezeichnungen (*preferred terms*, PTs) Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.
- b. Umfasst PTs Anämie, Hämatokrit erniedrigt und Hämoglobin erniedrigt.
- c. Umfasst PTs Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.
- d. Umfasst PTs Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt.
- e. Umfasst PTs Lymphozytenzahl erniedrigt und Lymphopenie.
- f. Umfasst PTs Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden und Schmerzen Unterbauch.
- g. Bei Talazoparib ist Grad 1: 21% und Grad 2: 2%.
- h. Umfasst PTs Fatigue und Asthenie.

0,4% für Anämie, 15,6% bzw. 1,8% für Neutropenie und 12,8% bzw. 4,0% für Thrombozytopenie berichtet. Todesfälle aufgrund von mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, die zu Dosisanpassungen führten, wurden bei bis zu etwa 30% der Patienten in der mit 1 mg/Tag Talzoparib behandelten Population berichtet und Nebenwirkungen, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung mit dem Prüfmedikament führten, bei weniger als 1% der Patienten.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Talzoparib vor. Es wurden keine Nebenwirkungen bei einem Patienten berichtet, der versehentlich an Tag 1 dreißig 1-mg-Kapseln Talzoparib einnahm und umgehend mit einer Magenspülung behandelt wurde. Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Talzoparib 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: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XK04

Wirkmechanismus

Talzoparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme PARP-1 und PARP-2. 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 Talzoparib als Einzelwirkstoff führt zu einer erhöhten Konzentration von γ H2AX, einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche, sowie zu einer verringerten Zellproliferation und erhöhten Apoptose. Die antitumorale Aktivität von Talzoparib wurde auch in einem aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograft (*patient-derived xenograft*, PDX)-Brustkrebsmodell mit *BRCA*-Mutation nach vorhergehender Patientenbehandlung mit einem platinbasierten Regime beobachtet. In diesem PDX-Modell verringerte Talzoparib das Tumorwachstum und erhöhte die γ H2AX-Konzentration und Apoptose im Tumor.

Kardiale Elektrophysiologie

Der Effekt von Talzoparib 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 Talzoparib-Konzentration im Plasma bei 37 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei der klinisch empfohlenen Höchstdosis von 1 mg einmal täglich hatte Talzoparib keinen klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Verlängerung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Randomisierte Phase-3-Studie EMBRACA

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 PARP-Inhibitor 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 BRACAnalysis 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 Talzenna 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 Talzenna-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 4 auf Seite 5).

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 Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), Sicherheit und PK.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS, des primären Wirksamkeitsergebnisses, für Talzenna 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 5 auf Seite 6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 1 auf Seite 7 und für das Gesamtüberleben in Abbildung 3 auf Seite 8 dargestellt.

Abbildung 1 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für die EMBRACA-Studie.

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 Talzoparib-Arms in allen untersuchten Patienten-Subgruppen beobachtet (Abbildung 2 auf Seite 7).

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 4. 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 %)
Zeit von der ersten Brustkrebsdiagnose bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen Brustkrebs- erkrankung (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 fortge- schrittenen Brustkrebs-erkrankung		
< 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.

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 an 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 wiederholter täglicher Dosierung erreichten die Plasmakonzentrationen von Talazoparib den *Steady State* innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Bei wiederholter einmal täglicher Einnahme von 1 mg 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 säurereducierender 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 säurereducierende 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.

Biometabolisierung

Talazoparib unterliegt einer minimalen hepatischen Metabolisierung beim Menschen. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis

Tabelle 5. 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; ORR = objektive Ansprechrate (*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

von 1 mg [¹⁴C] 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 CYP1A2, 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 (± Standardabweichung) terminale Plasma-Halbwertszeit von Talazoparib betrug 90 (± 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 [¹⁴C] Talazoparib einnehmen, wurden im Mittel 69 % (± 8,6 %) bzw. 20 % (± 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.

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten von 490 Krebspatienten 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, 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.

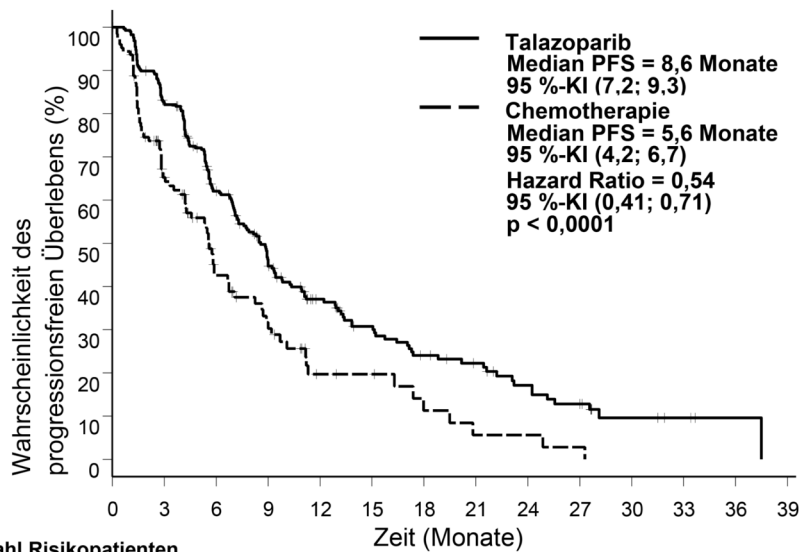
Kinder und Jugendliche

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

Niereninsuffizienz

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 (AUC₀₋₂₄) nach mehreren Dosen Talazoparib einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer (eGFR 30–< 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–< 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 ml/min ≤ CrCL < 90 ml/min), 33 Patienten eine mittelschwere Niereninsuffizienz (30 ml/min ≤ CrCL < 60 ml/min) und 1 Patient eine schwere Niereninsuffizienz (CrCL < 30 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 (CrCL ≥ 90 ml/min). Bei Hämodialyse-Patienten wurden die pharmakokinetischen

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



Anzahl Risikopatienten

Talazoparib	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1
Chemotherapie	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1			

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

Eigenschaften von Talazoparib nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse an 490 Patienten, von denen 118 Patienten eine leichte Leberinsuffizienz aufwiesen (Gesamtbilirubin $\leq 1,0 \times$ ULN und AST $> ULN$ oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ 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 $3,0 \times$ ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0 \times$ ULN und beliebige AST) untersucht. Die auf Daten aus dieser 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).

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.

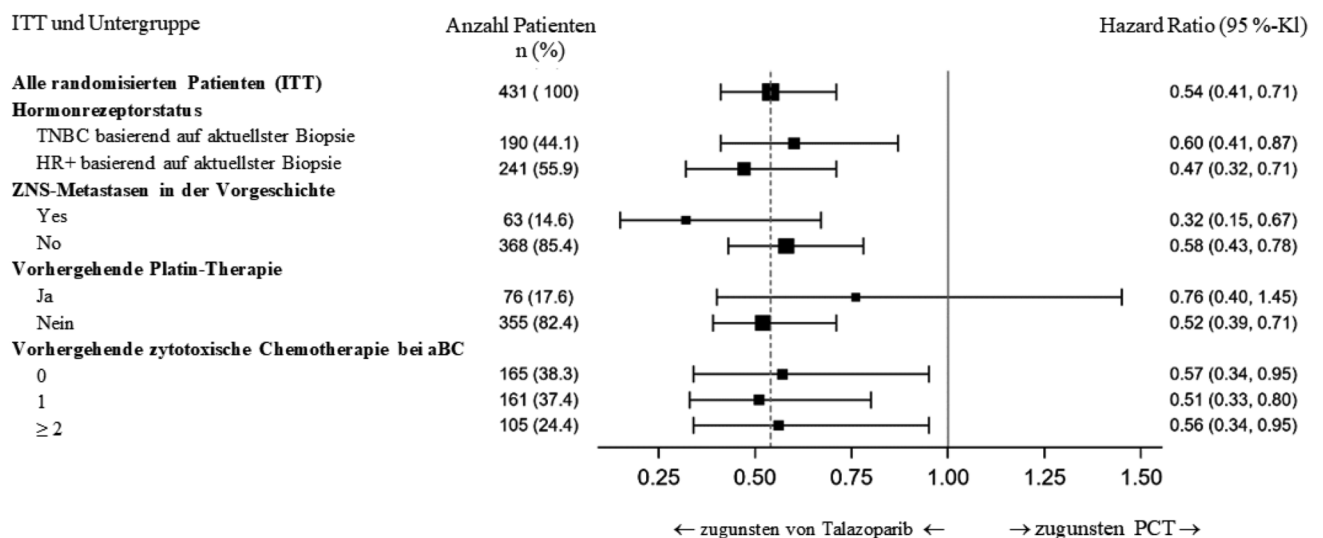
Toxizität bei wiederholter Gabe

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

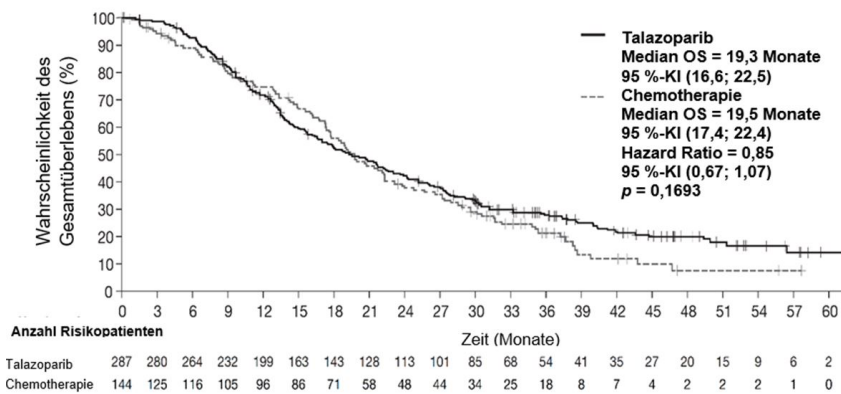
In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten verursachte Talazoparib embryofetale Sterblichkeit, fetale Missbildungen (verringertes Vorwölben der Augen, kleines Auge, gespaltenes Brustbein, fusionierter Halswirbelbogen) und Skelettveränderungen bei einer mütterlichen Exposition (systemische AUC_{0-24}) von nur etwa dem

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.

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 0,25 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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Talzenna 0,25 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 x 1 Kapsel oder 60 x 1 Kapsel oder

90 x 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 x 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 0,25 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

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

TALZENNA 0,25 mg, TALZENNA 1 mg:
Flaschen mit 30 Hartkapseln [N 1](#)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

TALZENNA 0,25 mg, TALZENNA 1 mg:
Flaschen mit 30 Hartkapseln

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt