

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALZENNA CÁPSULAS 0,25 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

Talzenna Cápsulas 0,25 mg

Talzenna Cápsulas 1 mg

(Talazoparib)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Talzenna 0,25 mg Cápsulas

Talzenna 1 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Talzenna 0,25 mg Cápsulas

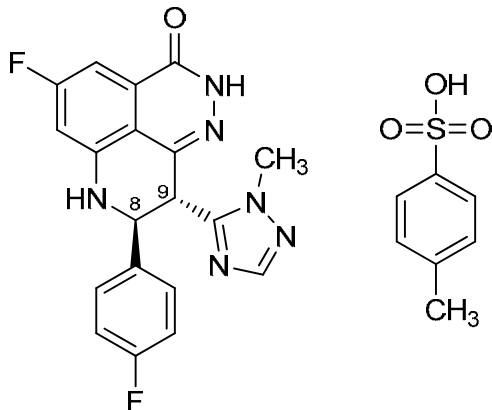
Cada cápsula contiene 0,363 mg de tosilato de talazoparib equivalente a 0,25 mg de talazoparib de base libre¹.

Talzenna 1 mg Cápsulas

Cada cápsula contiene 1,453 mg de tosilato de talazoparib equivalente a 1 mg de talazoparib de base libre¹.

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la Sección **6.1 Lista de excipientes**.

Estructura²:



3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

(Incluir apariencia según lo autorizado en el registro sanitario)

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

4.2 Posología y método de administración

Un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos debe iniciar y supervisar el tratamiento con Talzenna.

Un laboratorio experimentado debe determinar la detección de mutaciones en los genes hereditarios BRCA1 y BRCA2 relacionados con el cáncer de mama mediante un método de prueba validado (consulte la Sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Posología

La dosis recomendada de Talzenna es una cápsula de 1 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta que se detecte progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable⁶.

Dosis Omitida

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis

Para controlar las reacciones adversas al medicamento, considere interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de acuerdo con la severidad y la presentación clínica. En la Tabla 1 se indican las reducciones de dosis recomendadas.

Tabla 1. Modificación de la Dosis a Causa de Toxicidades

	Nivel de Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg (una cápsula de 1 mg) una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (tres cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg) una vez al día

No son necesarias modificaciones de la dosis en función de la edad, el sexo, la raza o el peso corporal del paciente (consulte la Sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

Se debe obtener un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Talzenna y controlarse de forma mensual y cuando esté clínicamente indicado (consulte la tabla 2 y sección 4.4.)

	<u>Suspender el tratamiento con Talzenna hasta que los niveles se recuperen</u>	<u>Reanudar el tratamiento con Talzenna</u>
<u>Hemoglobina <8 g/dl</u>	<u>≥ 9 g/ dl</u>	<u>Reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis más baja</u>
<u>Recuento de plaquetas <50.000/ μL</u>	<u>≥ 75.000 / μL</u>	
<u>Recuento de neutrófilos <1.000/ μL</u>	<u>≥ 1.500 / μL</u>	
<u>Reacciones adversas no hematológicas grado 3 o grado 4</u>	<u>≤ Grado 1</u>	<u>Considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis más baja o suspender el tratamiento</u>

Tratamiento Concomitante con Inhibidores o Inductores de la Glicoproteína P (P-gp)

Los inhibidores fuertes de P-gp pueden ocasionar un aumento en la exposición a talazoparib. Se debe evitar la administración concomitante de inhibidores fuertes de P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración simultánea solamente se debe considerar después de realizar una evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. Si no se puede evitar la administración simultánea de un inhibidor fuerte de P-gp, se debe reducir la dosis de Talzenna a 0,75 mg una vez al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor fuerte, aumente la dosis de Talzenna (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes del inicio del inhibidor fuerte de P-gp (consulte la Sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**)⁷.

No se ha estudiado el efecto de la administración simultánea de inductores de P-gp con Talzenna. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores fuertes de P-gp durante el tratamiento con talazoparib (consulte la Sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**)⁷.

Tratamiento Concomitante con Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP)

No se ha estudiado el efecto de la administración simultánea de inhibidores de la BCRP con Talzenna. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores fuertes de la BCRP durante el tratamiento con talazoparib (consulte la Sección **4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**)⁷.

Poblaciones Especiales

~~Deterioro~~ Insuficiencia Hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier AST). No se han realizado estudios de Talzenna en pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0 \times$ LSN y cualquier AST) o severo (bilirrubina total $> 3,0 \times$ LSN y cualquier AST) (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)⁸.

Insuficiencia Renal

No es necesario el ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq$ depuración de creatinina [CrCl] $< 90 \text{ mL/min}$). Para pacientes con deterioro renal moderado ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día. No se han realizado estudios de Talzenna en pacientes con deterioro renal severo (CrCl $< 30 \text{ mL/min}$) o en pacientes que requieran hemodiálisis **No se recomienda el uso de Talzenna en pacientes con insuficiencia renal grave o que requieran hemodiálisis. Talzenna solo se puede usar en pacientes con insuficiencia renal grave si el beneficio supera el riesgo potencial, y se debe controlar estrechamente al paciente para evaluar la función renal y los acontecimientos adversos.** (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)⁸.

Población de Adultos Mayores

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)⁹.

Población Pediátrica

No se establecieron la seguridad ni la eficacia de Talzenna en niños ni adolescentes < 18 años de edad.

Forma de administración

Talzenna se administra por vía oral. Para evitar el contacto con el contenido de la cápsula, las cápsulas deben tragarse enteras y no se deben abrir ni disolver. Se pueden tomar con o sin alimentos

4.3 Contraindicaciones**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**

~~Ninguna.~~

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**Mielosupresión**

Se ha informado mielosupresión que consiste en anemia, leucopenia/neutropenia, y/o trombocitopenia en pacientes tratados con talazoparib (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas). No comience a administrar talazoparib hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica ocasionada por el tratamiento anterior (\leq Grado 1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg**

Es necesario tener la precaución de monitorear habitualmente los parámetros hematológicos y los signos y síntomas asociados con anemia, leucopenia/neutropenia, y/o trombocitopenia en pacientes que recibieron talazoparib. Si se presentaran estos eventos, se recomienda modificar la dosis (reducir o interrumpir) (consulte la Sección **4.2 Posología y método de administración**). Pueden aplicarse la asistencia sintomática con o sin transfusiones de sangre y/o plaquetas y/o la administración de factores estimulantes de colonias, según se considere adecuado¹⁰.

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se ha informado síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML) en pacientes que recibieron inhibidores de la polimerasa poli(ribosa difosfato de adenosina [ADP]) (PARP). En el estudio aleatorizado en Fase 3 sobre cáncer de mama, no se informó MDS/AML en ningún paciente que recibiera talazoparib y en 1 de 126 (0,8%) pacientes que recibieron quimioterapia. En total, se informó MDS/AML en 1 de 561 (0,2%) pacientes con tumores sólidos tratados con talazoparib en estudios clínicos. Los posibles factores que contribuyen al desarrollo MDS/AML incluyen quimioterapia previa con platino, otros agentes que provocan daño al ADN o radioterapia. Los hemogramas deben obtenerse en el periodo inicial y monitorearse mensualmente para detectar signos de toxicidad hematológica durante el tratamiento. Si se confirma MDS/AML, se debe interrumpir el tratamiento con talazoparib¹¹.

Toxicidad Embriofetal

Los estudios en animales exhibieron toxicidad embriofetal y talazoparib resultó clastogénico en ensayos *in vitro* e *in vivo* (consulte la Sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**). No debe administrarse talazoparib a pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas durante el tratamiento. Se debe recomendar a las mujeres con potencial de procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben Talzenna. Talzenna puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Informe a las mujeres embarazadas acerca del riesgo teórico para el feto (consulte la Sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**)¹².

Es necesario que las pacientes de sexo femenino utilicen un método anticonceptivo de alta efectividad durante el tratamiento con Talzenna y por al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento. Informe a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con potencial de procrear y embarazadas que utilicen preservativo (incluso tras una vasectomía) durante el tratamiento con Talzenna y por al menos 4 meses luego de la dosis final¹³.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Talazoparib es un sustrato para los transportadores de medicamentos P-gp y BCRP y se elimina principalmente por depuración renal como compuesto inalterado.

Agentes que Pueden Afectar las Concentraciones Plasmáticas de Talazoparib***Efecto de los Inhibidores de P-gp***

El análisis de la farmacocinética poblacional (PK) demostró que la administración concomitante de inhibidores fuertes de P-gp con Talzenna aumenta la exposición a talazoparib en un 44,7% en comparación con la administración de Talzenna solo. Si es necesario que a los pacientes se les administre simultáneamente un inhibidor de P-gp (que incluyen, entre otros, amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistat, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, valsopodar y verapamilo), reduzca la dosis de Talzenna a 0,75 mg una vez al día (consulte la Sección **4.2 Posología y método de administración**)¹⁴.

Efecto de los Inductores de P-gp

No se ha estudiado el efecto de los inductores de P-gp sobre la PK de talazoparib. Se debe evitar la administración concomitante de inductores fuertes de P-gp, (incluidos, entre otros, carbamazepina, rifampicina y la hierba de San Juan) (consulte la Sección **4.2 Posología y método de administración**)⁷.

Efecto de los Inhibidores de la BCRP

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores de la BCRP sobre la PK de talazoparib. Se debe evitar la administración concomitante de inhibidores fuertes de la BCRP, (incluidos, entre otros, curcumina, ciclosporina y elacridar [GF120918]) (consulte la Sección **4.2 Posología y método de administración**)⁷.

Efecto de los Agentes Reductores de Ácido

El análisis de la farmacocinética poblacional indica que la administración simultánea de agentes reductores de ácido, incluidos los inhibidores de bomba de protones (PPI), los antagonistas del receptor 2 de histamina (H₂RA) u otros agentes de reducción de ácido no tuvo un efecto significativo sobre la absorción de talazoparib ¹⁵.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con Potencial de Procrear/Anticoncepción en Hombres y Mujeres

Las mujeres con potencial de procrear no deben quedar embarazadas mientras reciban Talzenna ni deben estar embarazadas al comenzar el tratamiento. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres con potencial de procrear antes del tratamiento (consulte la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Es necesario que las pacientes de sexo femenino utilicen un método anticonceptivo de alta efectividad durante el tratamiento con Talzenna y por al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento. Informe a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con potencial de procrear y embarazadas que utilicen preservativo (incluso tras una vasectomía) durante el tratamiento con Talzenna y por al menos 4 meses luego de la dosis final (consulte la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**) ¹³.

Embarazo

No existen datos sobre la administración de Talzenna a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal (consulte la Sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**). Talzenna puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se recomienda la administración de Talzenna durante el embarazo o para las mujeres con potencial de procrear que no utilicen ningún método anticonceptivo (consulte la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**) ¹⁶.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg**

Lactancia

Se desconoce si Talzenna se excreta en la leche materna humana. No es posible excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes y, por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Talzenna y al menos durante 24 días después de la última dosis ¹⁷.

Fertilidad

No existe información sobre la fertilidad en los pacientes. De acuerdo con los hallazgos no clínicos en testículos y ovarios, es posible que la fertilidad masculina y femenina se vea comprometida por el tratamiento con Talzenna (consulte la Sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de talazoparib sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga/astenia o mareos mientras tomen talazoparib deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria ¹⁸.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad general de Talzenna está basado en los datos combinados de 494 pacientes que recibieron 1 mg de talazoparib por día en estudios clínicos para el tratamiento de tumores sólidos, incluidos 286 pacientes de un estudio aleatorizado en Fase 3 con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con BRCA mutado de células germinales, HER2 negativo y 83 pacientes de un estudio no aleatorizado en Fase 2 en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación germinal BRCA.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron talazoparib en estos estudios clínicos fueron fatiga (57,1%), anemia (49,6%), náuseas (44,3%), neutropenia (30,2%), trombocitopenia (29,6%) y dolor de cabeza (26,5%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 10\%$) de talazoparib fueron anemia (35,2%), neutropenia (17,4%) y trombocitopenia (16,8%) ¹⁹.

Se realizaron modificaciones de la dosis (reducciones o interrupciones de la dosis) debido a cualquier reacción adversa observada en el 62,3% de los pacientes que recibieron Talzenna. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en modificaciones de la dosis fueron anemia (33,0%), neutropenia (15,8%) y trombocitopenia (13,4%) ²⁰.

La interrupción permanente a causa de una reacción adversa se efectuó en un 3,6% de los pacientes que recibieron Talzenna ¹⁹. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,4 meses (rango 0,03-61,1) ²¹.

Tabla ~~3-2~~ Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento (Todos los Grados)* según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y por Categoría de Frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en Orden Decreciente de Gravedad Médica o Importancia Clínica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC¹⁹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^a Neutropenia ^b Trombocitopenia ^c Leucopenia ^d	Linfopenia ^e
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal ^f	Dispepsia Estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga ^g	

*. No hubo reacciones adversas al medicamento de Grado 5.

a. Incluye los términos preferentes de anemia, disminución de hematocrito y disminución de hemoglobina.

b. Incluye los términos preferentes de neutropenia y disminución en el recuento de neutrófilos.

c. Incluye los términos preferentes de trombocitopenia y disminución en el recuento de plaquetas.

d. Incluye los términos preferentes de leucopenia y disminución en el recuento de glóbulos blancos.

e. Incluye los términos preferentes de disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.

f. Incluye los términos preferentes de dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar abdominal y dolor en la parte baja del abdomen.

g. Incluye los términos preferentes de fatiga y astenia.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con talazoparib y tampoco están definidos los síntomas de una sobredosis. En caso de que se presente una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con talazoparib y los médicos deberán considerar la descontaminación gástrica, seguir medidas generales de apoyo y aplicar tratamiento sintomático²².

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción y Efectos Farmacodinámicos

Talzenna es un inhibidor fuerte de las enzimas PARP, PARP1 y PARP2. Las enzimas PARP participan en las vías de señalización de la respuesta al daño al ADN celular, como la reparación del ADN, la transcripción genética, la regulación del ciclo celular y la muerte celular. Los inhibidores de las PARP (PARPi) ejercen efectos citotóxicos sobre las células cancerígenas mediante dos mecanismos: inhibición de la actividad catalítica de las PARP y captura de PARP, a través de los cuales una proteína PARP unida a un PARPi no se disocia de inmediato de una lesión en el ADN y evita así la reparación, replicación y transcripción del ADN, y finalmente la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg**

apoptosis y/o la muerte celular. El tratamiento de las líneas de células cancerígenas que contienen defectos en los genes de reparación del ADN con talazoparib como agente único ocasiona aumentos en el nivel de γ H2AX, un marcador de roturas en el ADN de doble hélice, y esto deriva en una disminución en la proliferación celular y un aumento en la apoptosis. La fuerte citotoxicidad observada con talazoparib para varias líneas celulares tumorales que contienen mutaciones en las vías de señalización de respuesta al daño en el ADN (DDR) puede atribuirse a su poder de inhibición de la actividad catalítica de enzimas PARP y captación sólida de PARP. La actividad antitumoral de talazoparib también se observó en el modelo de cáncer de mama con BRCA mutante con xenotransplante derivado de pacientes (PDX) que previamente fueron tratados con un régimen con platino. En el modelo PDX, talazoparib disminuyó el crecimiento tumoral y aumentó el nivel de γ H2AX y de apoptosis en los tumores²³.

Detección de Mutación de BRCA

Los pacientes son elegibles para el tratamiento con Talzenna si tienen una mutación BRCA en las células germinales adversa o que se sospecha que puede ser adversa (es decir, una mutación que altera la función normal del gen, la cual se detecta mediante una prueba validada de manera adecuada).

Eficacia y Seguridad Clínicas*Estudio EMBRACA Aleatorizado en Fase 3*

EMBRACA fue un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos y con dos grupos en que se comparó a Talzenna con la quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorelbina) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación germinal BRCA, HER2 negativo que recibieron no más de tres regímenes previos de quimioterapia citotóxica para la enfermedad metastásica o localmente avanzada. Era un requisito que los pacientes hubieran recibido tratamiento con una antraciclina y/o un taxano (a menos que haya estado contraindicado) en el contexto de tratamiento neoadyuvante, adyuvante y/o metastásico. En caso de los pacientes que anteriormente hubieran recibido terapia con platino para la enfermedad avanzada, era necesario que no tuvieran indicios de progresión de la enfermedad durante la terapia con platino. No se permitió ningún tratamiento previo con un inhibidor de PARP²⁴.

Un total de 431 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Talzenna 1 mg cápsulas a diario o quimioterapia en dosis estándares hasta la progresión o la toxicidad inaceptable²⁵. De los 431 pacientes aleatorizados en EMBRACA, 287 fueron aleatorizados al grupo de Talzenna y 144 al grupo de la quimioterapia. La aleatorización se realizó en forma estratificada por quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (0 frente a 1, 2 o 3), por estado triple negativo de la enfermedad (cáncer de mama triple negativo [TNBC] frente a no TNBC) y antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central (sí frente a no). La mayor parte de los pacientes 408/431 (95%) se seleccionó mediante la prueba de *Análisis* de BRCA y el estado de mutación de BRCA (gen 1 de susceptibilidad del cáncer de mama [BRCA1] positivo o gen 2 de susceptibilidad del cáncer de mama [BRCA2] positivo) fue similar en ambos grupos del tratamiento^{24, 26}.

Las características demográficas e iniciales de los pacientes por lo general fueron similares en ambos grupos de tratamiento del estudio. La mediana de la edad de los pacientes tratados con Talzenna fue de 45 años (rango de 27 a 84) y 50 años (rango de 24 a 88) en los pacientes tratados con quimioterapia. Cabe destacar que, al comparar los pacientes del grupo de talazoparib con el de la quimioterapia, el 63% en comparación con el 47% tenían <50 años de edad, y el 27% en comparación con el 47% tenían de 50 a <65 años de edad; y el 9% en comparación con el 7% tenían ≥65 años de edad, respectivamente. De todos los pacientes aleatorizados, 1% en comparación con el 2% eran de sexo masculino, 66,9% en comparación con el 75,0% eran blancos, 10,8% en comparación con 11,1% eran asiáticos y 4,2% en comparación con 0,7% eran negros o afroamericanos en el grupo de talazoparib y el de quimioterapia, respectivamente. Casi todos los pacientes (97,7%) en ambos grupos tuvieron un estado de 0 o 1 en la Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)²⁷. Aproximadamente el 55,9% de los pacientes presentó enfermedad con receptor de hormonas positivo (ya sea receptor de estrógeno [ER] positivo o receptor de progesterona [PR] positivo), el 44,1% de los pacientes tenía enfermedad triple negativa y las proporciones fueron equilibradas en los grupos de tratamiento²⁸. El tiempo mediano desde el diagnóstico inicial de cáncer de mama hasta el diagnóstico de cáncer de mama avanzado fue 1,9 años (rango de 0 a 22) en el grupo de talazoparib y de 2,7 años (rango de 0 a 24) en el grupo de quimioterapia. El intervalo libre de enfermedad (DFI) informado fue de <12 meses en 37,6% de los pacientes en el grupo de talazoparib y en 29,2% de los pacientes en el grupo de quimioterapia. De todos los pacientes inscritos, la cantidad mediana de regímenes citotóxicos previos para el cáncer avanzado fue 1, el 38,7% de los pacientes no recibió ningún régimen previo para la enfermedad metastásica o avanzada, el 37,3% recibió 1, el 19,9% recibió 2 y el 4,2% recibió >3% de regímenes previos, respectivamente²⁹. Un 16% de los pacientes en el grupo de talazoparib y un 20,8% de los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron tratamiento previo con platino³⁰.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, de acuerdo con lo analizado por una revisión central independiente y ciega (BICR). Los propósitos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia en general (OS), la seguridad y la PK. Los propósitos exploratorios incluyeron la duración de la respuesta (DOR), el Índice de Beneficio Clínico a las 24 semanas (CBR24), la calidad de vida (QoL) evaluada mediante los 30 principales elementos del Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer (EORTC)/el Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC, Módulo de Cáncer de Mama (QLQ-BR23) y la investigación de los marcadores biológicos³¹.

El estudio cumplió con su propósito primario de demostrar un aumento de importancia estadística en la PFS para Talzenna en comparación con la quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,54; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,41, 0,71; valor p <0,0001)³². Un análisis de sensibilidad de la PFS evaluada por el investigador coincidió con los resultados de la PFS evaluados por la BICR. El análisis intermedio de la OS se realizó al 51% para todos los eventos planificados. Los datos de eficacia de EMBRACA se resumen en la Tabla 3, y las curvas de Kaplan-Meier para la PFS y la OS se muestran en las Figuras 1 y 3. Se observaron resultados coherentes en subgrupos previamente especificados de pacientes (Figura 2).

Tabla 3. Resumen de los Resultados de Eficacia-Estudio EMBRACA ^{32, 33, 34, 35}

	Talazoparib	Quimioterapia
Supervivencia libre de progresión según la BICR	N= 287	N= 144
Eventos, cantidad (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (IC del 95%), meses	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor p de 2 colas ^a	p <0,0001	
Supervivencia en general (análisis intermedio) ^b	N= 287	N= 144
Eventos, cantidad (%)	108 (38%)	55 (38%)
Mediana (IC del 95%), meses	22,3 (18,1; 26,2)	19,5 (16,3; 22,4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,76 (0,55; 1,06)	
Valor p de 2 colas ^a	p= 0,1053	
Respuesta objetiva según el investigador ^{c,d}	N= 219	N= 114
ORR (%; IC del 95%)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Cociente de posibilidades (IC del 95%)	4,99 (2,9; 8,8)	
Valor p de 2 colas ^e	p <0,0001	
Duración de la respuesta según el investigador ^c	N= 137	N= 31
Mediana (IQR), meses	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Abreviaturas: BICR= revisión central independiente y ciega; IC= intervalo de confianza; CMH= Cochran-Mantel-Haenszel; RC= respuesta completa; IQR= rango intercuartílico; IDT= intención de tratar; ORR= índice de respuesta objetiva; OS= supervivencia en general; RP= respuesta parcial; RECIST 1.1= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1; SD= enfermedad estable.

^a. Prueba de rangos logarítmicos estratificada.

^b. El 51% de la cantidad final proyectada de eventos de OS se presentaron (163 de 321 muertes)³⁶.

^c. Realizado en IDT con población con enfermedad medible que presentó una respuesta objetiva. El índice de respuesta completa fue de 5,5% para talazoparib en comparación con el 0% para el grupo de quimioterapia^{34,37,38}.

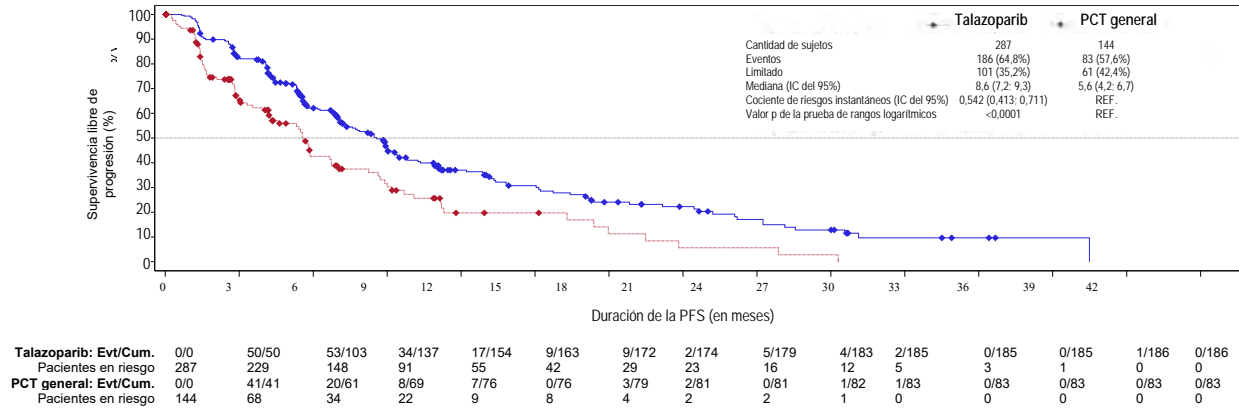
^d. De acuerdo con RECIST 1.1, no se requirió la confirmación de RC/RP.

^e. Prueba de CMH estratificada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

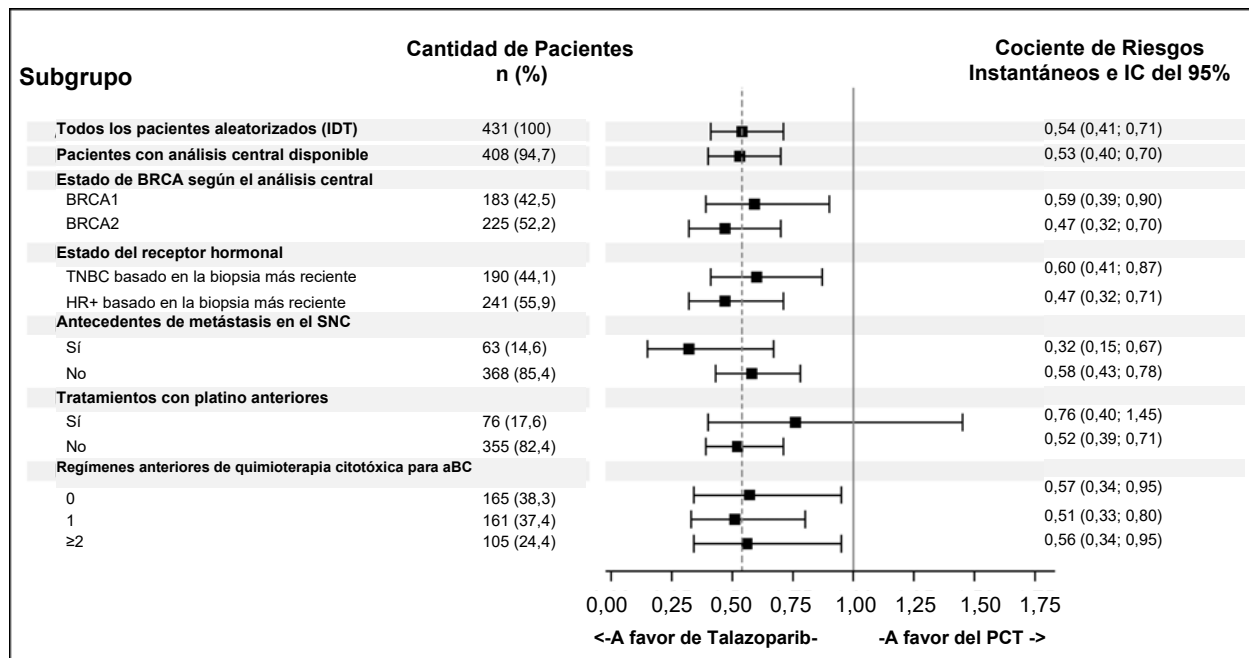
TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la PFS-Estudio EMBRACA³⁹

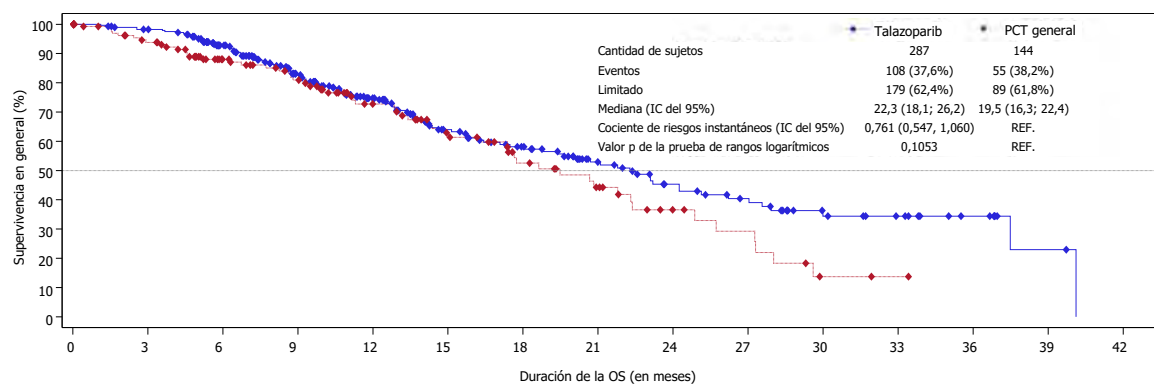


El valor p del análisis primario se basó en una prueba de rangos logarítmicos estratificada. El cociente de riesgos instantáneos se basó en un modelo de regresión de Cox con el tratamiento como la única covariable (factores de estratificación: cantidad de regímenes previos citotóxicos de quimioterapia, estado triple negativo, antecedentes en el sistema nervioso central) y estuvo relacionado con la quimioterapia general con <1 a favor de talazoparib. Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; Cum= acumulativo; Evt= evento; PFS= supervivencia libre de progresión; PCT= tratamiento elegido por el médico (quimioterapia); REF= grupo de tratamiento de referencia.

Figura 2. Diagrama de Bosque para Análisis de la PFS para los Subgrupos Clave-Estudio EMBRACA⁴⁰



Abreviaturas: aBC= cáncer de mama avanzado; BRCA= gen de susceptibilidad del cáncer de mama; IC= intervalo de confianza; SNC= sistema nervioso central; HR+= receptor de hormonas positivo; IDT= intención de tratar; PCT= tratamiento elegido por el médico (quimioterapia); PFS= supervivencia libre de progresión; TLZ= talazoparib; TNBC= cáncer de mama triple negativo.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia en General-Estudio EMBRACA³

Talazoparib: Evt/Cum.	0/0	55	15/20	24/44	16/60	17/77	8/65	6/91	7/98	4/102	4/106	0/106	0/106	1/107	1/108
Pacientes en riesgo	287	278	236	179	132	91	74	52	38	30	18	14	8	2	0
PCT general: Evt/Cum.	0/0	8/8	7/15	7/22	7/29	7/36	6/42	4/46	3/49	2/51	4/55	0/56	0/55	0/55	0/55
Pacientes en riesgo	144	119	92	78	55	41	28	20	11	8	2	1	0	0	0

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; Cum= acumulativo; Evt= evento; OS= supervivencia en general; PCT= tratamiento elegido por el médico (quimioterapia); REF= grupo de tratamiento de referencia.

Los síntomas informados por los pacientes fueron evaluados utilizando el QLQ-C30 de EORTC y QLQ-BR23 de EORTC. Un total de 262 pacientes en el grupo de talazoparib y 114 pacientes en el grupo de quimioterapia completaron el cuestionario en el periodo inicial y en al menos 1 visita posterior al periodo inicial⁴¹.

Se observó una mejora general significativamente mayor desde el periodo inicial en el estado de salud global (GHS)/QoL en el grupo de talazoparib (3,0 [IC del 95%: 1,2, 4,8]) en comparación con el grupo de quimioterapia (-5,4 [IC del 95%: -8,8, -2,0]) ($p < 0,0001$)⁴². Se observó una demora significativamente mayor en el tiempo hasta un deterioro definitivo clínicamente importante (disminución de ≥ 10 puntos desde el periodo inicial) en la GHS/QoL en el grupo de talazoparib en comparación con la quimioterapia [(HR: 0,38 [IC del 95%: 0,26; 0,55]; $p < 0,0001$), mediana de 24,3 meses frente a 6,3 meses]⁴³.

Se observó una mejora general significativamente mayor desde el periodo inicial en los síntomas en la mama en el grupo de talazoparib (-5,1 [IC del 95%: -6,7, -3,5]) en comparación con el grupo de quimioterapia (-0,1 [IC del 95%: -2,9, 2,6]) ($p = 0,002$)⁴⁴. Se observó una demora significativamente mayor en el tiempo hasta un deterioro definitivo clínicamente importante (aumento de ≥ 10 puntos desde el periodo inicial) en los síntomas en la mama en el grupo de talazoparib en comparación con la quimioterapia (HR de 0,39 [IC del 95%: 0,20, 0,78]; $p = 0,005$, tiempos medianos no alcanzados [NR])⁴⁵.

Se observó una mejora general significativamente mayor desde el periodo inicial en el grupo de talazoparib en comparación con el grupo de quimioterapia en cuanto al funcionamiento de roles (12,4, IC del 95%: [7,1, 17,7] [$p < 0,0001$])⁴⁶ y en los siguientes síntomas: fatiga (-12,3, IC del 95%: [-17,2, -7,5] [$p < 0,0001$]), dolor (-13,3, IC del 95%: [-18,5, -8,1] [$p < 0,0001$]) y pérdida de apetito (-11,7, IC del 95%: [-17,6, -5,7], [$p = 0,0001$])⁴⁷.

Se observó una demora significativamente mayor en el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante en los siguientes síntomas para fatiga ([HR: 0,40 [IC del 95%: 0,28; 0,56]; $p < 0,0001$], mediana de 17,1 meses frente a 7,1 meses), dolor ([HR: 0,34 [IC del 95%: 0,23; 0,50]; $p < 0,0001$], mediana de 22,7 meses frente a 7,5 meses), pérdida de apetito ([HR: 0,32 [IC del 95%: 0,21, 0,49]; $p < 0,0001$], mediana NR frente a 9,0 meses)⁴⁷, efectos secundarios de la terapia sistémica, ([HR: 0,33 [IC del 95%: 0,22; 0,51]; $p < 0,0001$], mediana de 24,6 meses frente a 7,9 meses), síntomas en brazos ([HR: 0,46 [IC del 95%: 0,29, 0,73]; $p = 0,0008$], mediana NR frente a 13,2 meses)⁴⁸. Se observó una demora significativamente mayor en el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante para el funcionamiento de roles, ([HR: 0,36 [IC del 95%: 0,25; 0,52]; $p < 0,0001$], mediana de 20,5 meses frente a 5,6 meses)⁴⁶.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a talazoparib generalmente aumentó de manera proporcional a la dosis en el rango de 0,025 mg a 2 mg después de la administración diaria de dosis múltiples. Después de una dosificación diaria repetida de 1 mg de talazoparib a los pacientes, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) de las medias geométricas y la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) de talazoparib en estado de equilibrio se encontraba dentro del rango de 126 ng•h/mL a 208 ng•h/mL y 11,4 ng/mL a 19,1 ng/mL, respectivamente. Después de una dosificación diaria repetida, las concentraciones plasmáticas de talazoparib alcanzaron un estado de equilibrio en el plazo de 2 a 3 semanas. El índice de acumulación mediano de talazoparib luego de la administración oral repetida de 1 mg una vez al día se encontraba dentro del rango de 2,33 a 5,15⁴.

Absorción

Después de la administración oral de talazoparib, el tiempo mediano hasta la $C_{m\acute{a}x.}$ ($T_{m\acute{a}x.}$) era generalmente de entre 1 y 2 horas después de la dosificación. No se realizó un estudio sobre la biodisponibilidad absoluta en seres humanos. No obstante, en función de los datos de excreción urinaria, la biodisponibilidad absoluta es de, al menos, 54,6%, con una fracción absorbida de al menos 68,7% (consulte Eliminación)⁴⁹.

El Efecto de los Alimentos

La ingesta de alimentos disminuyó la velocidad, pero no el grado de absorción de talazoparib. Luego de una dosis única oral de talazoparib con alimentos ricos en calorías y grasas (aproximadamente 827 calorías y 57% de grasas), la $C_{m\acute{a}x.}$ media de talazoparib disminuyó en aproximadamente un 46%, la mediana del $T_{m\acute{a}x.}$ tuvo una demora de 1 a 4 horas, mientras que el $ABC_{inf.}$ no se vio afectada. En función de estos resultados, se puede administrar Talzenna con o sin comida⁶⁶.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio de la población (V_{ss}/F) de talazoparib fue 420 L. *In vitro*, talazoparib se encuentra unido en un 74% aproximadamente a las proteínas plasmáticas sin dependencia de la concentración sobre el rango de concentración de 0,01 μM a 1 μM ⁵⁰.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

Metabolismo

Talazoparib atraviesa un metabolismo mínimo en los seres humanos⁵¹. Luego de la administración oral de una dosis única de 1 mg de [¹⁴C]talazoparib en seres humanos, no se identificaron metabolitos circulantes importantes en plasma y talazoparib fue el único elemento circulante derivado del medicamento que se identificó. No se recuperó de la orina o las heces ningún metabolito que representa de manera individual a más del 10% de la dosis administrada. Las vías metabólicas de talazoparib identificadas en seres humanos incluyen: 1) monooxidación; 2) deshidrogenación; 3) conjugación de cisteína de mono-desfluoro-talazoparib; y 4) conjugación de glucurónido⁵².

In vitro, talazoparib no fue un inhibidor del citocromo (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4/5, ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

In vitro, talazoparib no inhibió ninguno de los principales transportadores de membranas intestinales, hepáticas o renales (P-gp, BCRP, polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos [OAT]1 OCT2, transportador de aniones orgánicos [OAT]1, OAT3, bomba de exportación de sales biliares [BSEP], extrusión de toxinas y múltiples medicamentos [MATE]1 y MATE2-K) en concentraciones de relevancia clínica.

In vitro, talazoparib no inhibió a ninguna de las principales isoformas de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, y 2B15) en concentraciones de relevancia clínica⁵³.

Eliminación

La vida media terminal en plasma de talazoparib fue de 89,8 horas y la depuración oral media aparente en la población (CL/F) fue de 6,45 L/h en pacientes con cáncer⁵⁴. En 6 pacientes de sexo femenino con tumores sólidos avanzados a las que se les administró una dosis única oral de [¹⁴C]talazoparib, se recuperó una media de 68,7% y 19,7% en orina y heces, respectivamente, de la dosis radiactiva total administrada. La excreción de talazoparib inalterado en la orina fue la vía de eliminación más importante, con un total del 54,6% de la dosis administrada, mientras que la cantidad de talazoparib inalterado recuperado de las heces ascendió a 13,6%⁵⁵.

Edad, Sexo, Raza y Peso Corporal

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con los datos de 490 pacientes con cáncer para evaluar el efecto de la edad (rango de entre 18 y 88 años), el sexo (53 hombres y 437 mujeres), la raza (361 blancos, 41 asiáticos, 16 afroamericanos, 9 de otra raza y 63 no informados) y el peso corporal (en un rango de entre 35,7 kg y 162 kg) en la PK de talazoparib. Los resultados han demostrado que la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no tienen efectos de relevancia clínica sobre la PK de talazoparib⁵⁶.

Población Pediátrica

La farmacocinética de talazoparib no ha sido evaluada en pacientes de <18 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg

Población de Adultos Mayores

De los 409 pacientes que recibieron Talzenna, 85 pacientes tenían ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de Talzenna entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad ⁵⁷.

Deterioro Renal

En función de un análisis de la farmacocinética poblacional que incluyó a 490 pacientes, de los cuales 132 pacientes tenían deterioro renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCL} < 90 \text{ mL/min}$), 33 pacientes tenían deterioro renal moderado ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCL} < 60 \text{ mL/min}$) y 1 paciente tenía deterioro renal severo ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$), la CL/F de talazoparib disminuyó en un 14,4% y en un 37,1% en pacientes con deterioro renal leve y moderado, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$). Los datos disponibles no son suficientes para calcular el efecto del deterioro renal severo sobre la CL/F de talazoparib en esta población de pacientes. La PK de talazoparib no ha sido estudiada en pacientes que requieran hemodiálisis ⁵⁸.

Deterioro Hepático

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 490 pacientes, en el que 118 pacientes tenían deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ y $\text{AST} > \text{LSN}$ o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times \text{LSN}$ y cualquier AST), el deterioro hepático leve no tuvo efecto en la PK de talazoparib. No se ha estudiado la PK de talazoparib en pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) o severo (bilirrubina total $> 3,0 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) ⁵⁹.

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de talazoparib sobre la repolarización cardíaca se evaluó mediante electrocardiogramas (ECG) emparejados por el tiempo al analizar la relación entre el cambio del intervalo QT corregido (QTc) para la frecuencia cardíaca desde el periodo inicial y las correspondientes concentraciones plasmáticas de talazoparib en 37 pacientes con tumores sólidos avanzados. Talazoparib no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la prolongación del QTc en la dosis máxima recomendada de 1 mg una vez al día ⁶⁰.

5.3 Datos de seguridad preclínicaCarcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con talazoparib.

Genotoxicidad

Talazoparib no resultó mutagénico en una prueba de mutación inversa bacteriana (Ames). Talazoparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* realizado en linfocitos de sangre periférica humana y en un ensayo de micronúcleo *in vivo* realizado en ratas a exposiciones similares a las dosis clínicamente relevantes. La clastogenicidad es coherente con la inestabilidad genómica que proviene de la farmacología primaria de talazoparib, lo cual indica potencial genotoxicidad en seres humanos ⁶¹.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**TALZENNA CAPSULAS 0,25 mg**

Toxicidad por Dosis Repetidas

En estudios sobre toxicidad con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración, talazoparib fue clínicamente tolerado en ratas en dosis de 0,04 mg/kg/día y en perros en dosis de 0,01 mg/kg/día y los márgenes de exposición del ABC₂₄ al nivel sin efectos adversos son 0,2 veces la exposición relevante en seres humanos. Los hallazgos más importantes en exposiciones subterapéuticas incluyeron hipocelularidad en la médula ósea con disminución dependiente de la dosis en células hematopoyéticas, agotamiento del tejido linfoide en varios órganos y atrofia y/o cambios degenerativos en los testículos, el epidídimo y los túbulos seminíferos. Los hallazgos adicionales en exposiciones más altas incluyeron un aumento dependiente de la dosis en apoptosis/necrosis en el tubo gastrointestinal (GI), el hígado y el ovario. La mayor parte de los hallazgos histopatológicos eran, por lo general, reversibles, mientras que los hallazgos en los testículos eran parcialmente reversibles después de 4 semanas de cese de la dosificación. Estos hallazgos sobre la toxicidad son coherentes con la farmacología de talazoparib y su patrón de distribución en los tejidos ⁶².

Toxicología Reproductiva

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal en ratas, talazoparib ocasionó la muerte embrionaria/fetal, malformaciones en el feto (cuenca ocular hundida, ojo pequeño, esternebras divididas, arco vertebral cervical fusionado) y variaciones estructurales en huesos con un ABC₂₄ de la exposición materna sistémica de aproximadamente 0,09 veces la exposición humana relevante con la dosis recomendada ¹⁶.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**6.1 Lista de excipientes**

(Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Este medicamento no necesita condiciones especiales de almacenamiento⁶³.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

(Incluir presentación según lo autorizado en el registro sanitario)

Documento de referencia utilizado para realizar la actualización: CDSv1

Para más información, comuníquese con:

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 2-22412035