1. NOME DO MEDICAMENTO

Talzenna 0,1 mg cápsulas
Talzenna 0,25 mg cápsulas
Talzenna 1 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Talzenna 0,1 mg cápsulas

Cada cápsula contém tosilato de talazoparib equivalente a 0,1 mg de talazoparib.

Talzenna 0,25 mg cápsulas

Cada cápsula contém tosilato de talazoparib equivalente a 0,25 mg de talazoparib.

Talzenna 1 mg cápsulas

Cada cápsula contém tosilato de talazoparib equivalente a 1 mg de talazoparib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Talzenna 0,1 mg cápsulas

Cápsula opaca de aproximadamente 14 mm × 5 mm com uma cabeça branca (impressa com "Pfizer" a preto) e um corpo branco (impresso com "TLZ 0.1" a preto).

Talzenna 0,25 mg cápsulas

Cápsula opaca de aproximadamente 14 mm × 5 mm com uma cabeça de cor marfim (impressa com "Pfizer" a preto) e um corpo branco (impresso com "TLZ 0.25" a preto).

Talzenna 1 mg cápsulas

Cápsula opaca de aproximadamente 14 mm × 5 mm com uma cabeça vermelha clara (impressa com "Pfizer" a preto) e um corpo branco (impresso com "TLZ 1" a preto).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama

Talzenna em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com mutações germinativas BRCA1/2, que têm cancro da mama localmente avançado ou metastático e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo. Os doentes devem ter sido tratados previamente com antraciclina e/ou taxano num contexto (neo)adjuvante, localmente avançado ou metastático, exceto os doentes que não tenham sido elegíveis para estes tratamentos (ver secção 5.1). Os doentes com cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) devem ter sido tratados com uma terapêutica endócrina prévia ou ser considerados não elegíveis para a terapêutica endócrina.

Cancro da próstata

Talzenna é indicado, em associação com enzalutamida, para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) para quem a quimioterapia não está clinicamente indicada.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Talzenna deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Seleção de doentes

Cancro da mama
Os doentes devem ser selecionados para o tratamento do cancro da mama com Talzenna com base na presença de mutações germinativas BRCA deletérias ou suspeitas de serem deletérias, determinadas por um laboratório experiente utilizando um método de teste validado.

Deve ser dado aconselhamento genético aos doentes com mutações BRCA de acordo com os regulamentos locais, conforme aplicável.

Cancro da próstata
Não existem requisitos quanto aos testes de mutações tumorais para a seleção de doentes com CPmRC para o tratamento com Talzenna.

Posologia

Talzenna em monoterapia (cancro da mama)
A dose recomendada é de 1 mg de talazoparib uma vez por dia. Os doentes devem ser tratados até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Talzenna em associação com enzalutamida (cancro da próstata)
A dose recomendada é de 0,5 mg de talazoparib em associação com 160 mg de enzalutamida uma vez por dia. Os doentes devem ser tratados até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Em doentes não castrados cirurgicamente, a castração médica com um análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) deve prosseguir durante o tratamento.

Consultar a informação do medicamento completa da enzalutamida quanto à posologia recomendada.

Omissão de dose
Se o doente vomitar ou se esquecer de tomar uma dose de Talzenna, não deve tomar uma dose adicional. Deve tomar a próxima dose prescrita à hora habitual.

Ajustes posológicos
Para controlar as reações adversas medicamentosas, deve considerar-se interrupção do tratamento ou redução de dose com base na gravidade e na apresentação clínica (ver Tabela 1). Os níveis de redução de dose recomendados para talazoparib em monoterapia (cancro da mama) e para talazoparib quando utilizado em associação com enzalutamida (cancro da próstata) estão indicados na Tabela 2 e na Tabela 3, respetivamente.

Antes de se iniciar a terapêutica com talazoparib deve ser realizado um hemograma completo, devendo ser monitorizado mensalmente e conforme clinicamente indicado (ver Tabela 1 e secção 4.4).

Tabela 1. Ajustes de dose para reações adversas

	Suspender Talzenna até os níveis alcançarem	**Retomar Talzenna**
Hemoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Retomar Talzenna com a dose seguinte mais baixa
Contagem de plaquetas < 50 000/µl	≥ 75 000/µl	
Contagem de neutrófilos < 1000/µl	≥ 1500/µl	
Reação adversa não hematológica de grau 3 ou grau 4	≤ Grau 1	Considerar retomar Talzenna com a dose seguinte mais baixa ou descontinuar

Tabela 2. Níveis de redução de dose para talazoparib em monoterapia (cancro da mama)

	Nível de dose de talazoparib (cancro da mama)
Dose inicial recomendada	1 mg uma vez por dia
Primeira redução de dose	0,75 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	0,5 mg uma vez por dia
Terceira redução de dose	0.25 mg uma vez por dia

Tabela 3. Níveis de redução de dose para talazoparib quando utilizado em associação com enzalutamida (cancro da próstata)

	Nível de dose de talazoparib (cancro da próstata)
Dose inicial recomendada	0,5 mg uma vez por dia
Primeira redução de dose	0,35 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	0,25 mg uma vez por dia
Terceira redução de dose	0.1 mg uma vez por dia

Por favor, consulte a informação do medicamento completa da enzalutamida quanto a ajustes posológicos para reações adversas associadas a enzalutamida.

A utilização prevista das cápsulas de 0,1 mg é de suporte a modificações da dose e não é intercambiável com outras doses.

Tratamento concomitante com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

Talzenna em monoterapia (cancro da mama)
Inibidores potentes da P-gp podem resultar num aumento da exposição ao talazoparib. Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores potentes da P-gp durante o tratamento com talazoparib. A administração concomitante apenas deve ser considerada após uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos. Se a administração concomitante com um inibidor potente da P-gp for inevitável, a dose de Talzenna deve ser reduzida para a dose inferior seguinte. Quando o inibidor potente da P-gp for descontinuado, a dose de Talzenna deve ser aumentada (após 3–5 semividas do inibidor da P-gp) para a dose utilizada antes do início tratamento com o inibidor potente da P-gp (ver secção 4.5).

Talzenna em associação com enzalutamida (cancro da próstata)
O efeito da coadministração de inibidores da P-gp na exposição ao talazoparib quando este é administrado em associação com enzalutamida não foi estudado. Por conseguinte, a utilização concomitante de inibidores da P-gp durante o tratamento com talazoparib deve ser evitada (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ 1 × limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase (AST) > LSN, ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN e qualquer AST), compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 × LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total > 3,0 × LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2). Talzenna em associação com enzalutamida não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classificação C de Child-Pugh); a farmacocinética e segurança não foram estabelecidas nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Cancro da mama
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ depuração da creatinina [CrCl] < 90 ml/min). Nos doentes com compromisso renal moderado (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min), a dose inicial recomendada de Talzenna é de 0,75 mg uma vez por dia. Nos doentes com compromisso renal grave (15 ml/min ≤ CrCl < 30 ml/min), a dose inicial recomendada de Talzenna é de 0,5 mg uma vez por dia. Talzenna não foi estudado em doentes com CrCl < 15 ml/min ou em doentes que necessitam de hemodiálise (ver secção 5.2).

Cancro da próstata
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ depuração da creatinina [CrCl] < 90 ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min), a dose recomendada de Talzenna é de 0,35 mg uma vez por dia em associação com enzalutamida por via oral uma vez por dia. Em doentes com compromisso renal grave (15 ml/min ≤ CrCl < 30 ml/min), a dose recomendada de Talzenna é de 0,25 mg uma vez por dia em associação com enzalutamida uma vez por dia. Talzenna não foi estudado em doentes com CrCl < 15 ml/min ou em doentes que necessitam de hemodiálise (ver secção 5.2).

Idosos
Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Talzenna em crianças e adolescentes < 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Talzenna é administrado por via oral. Para evitar o contacto com o conteúdo da cápsula, as cápsulas devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas nem dissolvidas. Podem ser tomadas com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Foi notificada mielossupressão consistindo em anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia em doentes tratados com talazoparib (ver secção 4.8). Talazoparib não deve ser iniciado até que os doentes tenham recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapêutica anterior (≤ grau 1).

Devem ser tomadas precauções para monitorizar periodicamente os parâmetros hematológicos e os sinais e sintomas associados a anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia em doentes tratados com talazoparib. Se tais acontecimentos ocorrerem, são recomendadas alterações da dose (redução ou interrupção) (ver secção 4.2). Cuidados de suporte com ou sem transfusões de sangue e/ou plaquetas e/ou a administração de fatores de estimulação do crescimento de colónias podem ser utilizados conforme apropriado.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Foi notificado síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) em doentes que receberam inibidores da poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase (PARP), incluindo talazoparib. De um modo geral, foi notificado SMD/LMA em < 1% dos doentes com tumores sólidos tratados com talazoparib em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os potenciais fatores que contribuem para o desenvolvimento de SMD/LMA incluem quimioterapia anterior com compostos de platina, outros agentes que causam danos no ADN ou radioterapia. Deve ser realizado hemograma completo no início do tratamento e monitorizado mensalmente para avaliar potencial toxicidade hematológica durante o tratamento. Se for confirmado SMD/LMA, talazoparib deve ser descontinuado.

Acontecimentos tromboembólicos venosos

Em doentes com CPmRC observou-se uma maior incidência de acontecimentos tromboembólicos venosos com Talzenna em associação com enzalutamida em comparação com enzalutamida em monoterapia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de trombose venosa profunda e embolia pulmonar e tratados de forma medicamente apropriada (ver secção 4.8).

Contraceção em mulheres com potencial para engravidar

Talazoparib foi clastogénico num teste de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano e num teste *in vivo* de micronúcleos em medula óssea de ratos mas não foi mutagénico no teste de Ames (ver secção 5.3) e pode provocar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto (ver secção 4.6). As mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto estiverem a receber Talzenna e não devem estar grávidas no início do tratamento. Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar.

É necessário um método de contraceção altamente eficaz para as doentes durante o tratamento com Talzenna e durante, pelo menos, 7 meses após a conclusão da terapêutica. Uma vez que não é recomendada a utilização de métodos contracetivos hormonais em doentes com cancro da mama, devem ser utilizados dois métodos de contraceção complementares e não-hormonais (ver secção 4.6).

Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar ou com parceiras grávidas devem ser aconselhados a utilizar uma contraceção eficaz (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Talazoparib é um substrato da P-gp e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), que são transportadoras de fármacos, e é eliminado principalmente por depuração renal sob a forma de composto inalterado.

Agentes que podem afetar as concentrações plasmáticas de talazoparib

Inibidores da P-gp

Efeito da enzalutamida
A coadministração com 160 mg de enzalutamida aumenta a exposição ao talazoparib em cerca de duas vezes. A administração de 0,5 mg de talazoparib por dia em associação com enzalutamida permite

alcançar, aproximadamente, a mesma concentração de vale (C_{vale}) no estado estacionário notificada para 1 mg de talazoparib por dia (ver secção 5.2). Quando Talzenna é coadministrado com enzalutamida, a dose inicial de Talzenna é de 0,5 mg (ver secção 4.2). O efeito da interação de outras doses que não 160 mg de enzalutamida em talazoparib não foi quantificado.

O efeito da coadministração de outros inibidores da P-gp na exposição a talazoparib quando este é administrado em associação com enzalutamida não foi estudado. Se a coadministração de inibidores da P-gp não puder ser evitada, quando Talzenna é administrado com enzalutamida, o doente deve ser monitorizado quanto a potenciais aumentos de reações adversas.

Efeito de outros inibidores da P-gp
Os dados de um estudo de interação medicamentosa em doentes com tumores sólidos avançados indicaram que a administração concomitante de doses múltiplas diárias de um inibidor da P-gp, itraconazol 100 mg duas vezes por dia com uma dose única de 0,5 mg de talazoparib aumentou a exposição total ao talazoparib (AUC_{inf}) e a concentração máxima (C_{max}) em aproximadamente 56% e 40%, respetivamente, comparativamente a uma dose única de 0,5 mg de talazoparib administrada em monoterapia. A análise farmacocinética (FC) populacional também demonstrou que a utilização concomitante de inibidores potentes da P-gp aumentou a exposição a talazoparib em 45% comparativamente ao talazoparib administrado em monoterapia.

A utilização concomitante de inibidores potentes da P-gp (incluindo, mas não limitado a amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistate, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir e verapamilo) deve ser evitada. Se a administração concomitante com um inibidor potente da P- gp for inevitável, a dose de Talzenna deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Indutores da P-gp
Os dados de um estudo de interação medicamentosa em doentes com tumores sólidos avançados indicaram que a administração concomitante de uma dose única de 1 mg de talazoparib com doses múltiplas diárias de um indutor da P-gp, rifampicina 600 mg, com rifampicina administrada concomitante 30 minutos antes de talazoparib no dia da dosagem de talazoparib, aumentou a C_{max} de talazoparib em aproximadamente 37%, ao passo que a AUC_{inf} não foi afetada em relação a uma dose única de 1 mg de talazoparib administrada em monoterapia. Este é provavelmente o efeito concreto da indução e inibição da P-gp pela rifampicina nas condições testadas no estudo de interação medicamentosa. Não são necessários ajustes posológicos de talazoparib quando administrado concomitantemente com rifampicina. No entanto, o efeito de outros indutores da P-gp na exposição ao talazoparib não foi estudado. Outros indutores da P-gp (incluindo, mas não limitados a carbamazepina, fenitoína e hipericão) podem diminuir a exposição a talazoparib.

Inibidores da BCRP
O efeito dos inibidores da BCRP na FC do talazoparib não foi estudado *in vivo*. A administração concomitante de talazoparib com inibidores da BCRP pode aumentar a exposição a talazoparib. A utilização concomitante de inibidores potentes da BCRP (incluindo, mas não limitado a curcumina e ciclosporina) deve ser evitada. Se a administração concomitante de inibidores potentes da BCRP for inevitável, o doente deve ser monitorizado quanto a potenciais reações adversas aumentadas.

Efeito de agentes redutores de acidez
A análise FC populacional indica que a administração concomitante de agentes redutores de acidez, incluindo inibidores da bomba de protões e antagonistas do recetor H2 da histamina (H2RA), ou outros agentes redutores de acidez, não teve um impacto significativo na absorção de talazoparib.

Contraceção hormonal sistémica
Não foram realizados estudos de interação medicamentosa entre talazoparib e contracetivos orais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina e masculina

As mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto estiverem a receber Talzenna e não devem estar grávidas no início do tratamento. Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar (ver secção 4.4).

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos de contraceção altamente eficazes (ver secção 4.4) antes de iniciarem o tratamento com talazoparib, durante o tratamento e durante 7 meses após interromperem o tratamento com talazoparib. Uma vez que não é recomendada a utilização de contraceção hormonal em doentes com cancro da mama, devem ser utilizados dois métodos de contraceção complementares e não-hormonais. Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar ou com parceiras grávidas devem ser aconselhados a utilizar uma contraceção eficaz (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose (ver secção 4.4).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Talzenna em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). Talzenna pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Talzenna não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se talazoparib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os lactentes e, por conseguinte, a amamentação é contraindicada (ver secção 4.3) durante o tratamento com Talzenna e durante, pelo menos, 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem informações sobre a fertilidade em doentes. Com base em resultados não clínicos em testículos (parcialmente reversíveis) e ovários (reversíveis), Talzenna pode comprometer a fertilidade de homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Talzenna sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer fadiga/astenia ou tonturas após a administração de talazoparib.

Quando Talzenna é administrado em associação com enzalutamida, por favor consulte a informação do medicamento completa de enzalutamida quanto aos efeitos da enzalutamida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Talzenna baseia-se em dados agrupados de 1088 doentes, incluindo 690 doentes que receberam 1 mg de talazoparib por dia, em monoterapia, em estudos clínicos para tumores sólidos e 398 doentes com CPmRC que receberam 0,5 mg de talazoparib em associação com 160 mg de enzalutamida no estudo TALAPRO-2.

As reações adversas mais frequentes (≥ 20%) em doentes tratados com talazoparib nestes estudos clínicos foram anemia (55,6%), fadiga (52,5%), náuseas (35,8%), neutropenia (30,3%), trombocitopenia (25,2%) e diminuição do apetite (21,1%). As reações adversas mais frequentes de grau ≥ 3 (≥ 10%) de talazoparib foram anemia (39,2%), neutropenia (16,5%) e trombocitopenia (11,1%).

Ocorreram modificações de dose (reduções de dose ou interrupções de dose) devido a reações adversas em 58,7% dos doentes a receber Talzenna 1 mg em monoterapia. As reações adversas mais frequentes que levaram a modificações de dose foram anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%). Ocorreu interrupção permanente devido a uma reação adversa em 2,9% dos doentes que receberam Talzenna; a mais frequente foi anemia (0,6%). A duração mediana da exposição foi de 5,6 meses (intervalo de 0,0 a 70,2).

Ocorreram interrupções de dose de Talzenna devido a reações adversas em 62,1% dos doentes com CPmRC a receber Talzenna em associação com enzalutamida; a mais frequente foi anemia (44%). Ocorreram reduções de dose de Talzenna devido a reações adversas em 52,8% dos doentes; a mais frequente foi anemia (43,2%). Ocorreu interrupção permanente de Talzenna devido a reações adversas em 18,8% dos doentes; a mais frequente foi anemia (8,3%). A duração mediana da exposição a talazoparib foi de 86 semanas (intervalo de 0,29 a 186,14).

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas com base num conjunto de dados agrupados listadas por classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4. Reações adversas baseadas num conjunto de dados agrupados de 8 estudos (N=1088)

Classe de sistemas de órgãos **Frequência** **Termo preferido**	**Todos os graus n (%)**	**Grau 3 n (%)**	**Grau 4 n (%)**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			
Pouco frequentes			
Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda[a]	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes			
Trombocitopenia[b]	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)
Anemia[c]	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)
Neutropenia[d]	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leucopenia[e]	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
Frequentes			
Linfopenia[f]	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes			
Diminuição do apetite	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes			

Classe de sistemas de órgãos Frequência Termo preferido	Todos os graus n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)
Tonturas	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Cefaleias	207 (19,9)	8 (0,7)	N/A
Frequentes			
Disgeusia	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vasculopatias			
Frequentes			
Tromboembolia venosa*[g]	36 (3,3%)	23 (2,1%)	2 (0,2%)
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes			
Vómitos	167 (15,3)	9 (0,8)	0 (0,0)
Diarreia	205 (18,8)	4 (0,4)	0 (0,0)
Náuseas	389 (35,8)	10 (0,9)	N/A
Dor abdominal[h]	162 (14,9)	12 (1,1)	N/A
Frequentes			
Estomatite	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	69 (6,3)	0 (0,0)	N/A
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes			
Alopecia	189 (17,4)	N/A	N/A
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes			
Fadiga[i]	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Abreviaturas: n = número de doentes; N/A = não aplicável.

* Foram notificadas reações adversas de grau 5.

a. Ver também a secção 4.4.

b. Inclui os termos preferidos: trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

c. Inclui os termos preferidos: anemia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina e diminuição da contagem de eritrócitos.

d. Inclui os termos preferidos: neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

e. Inclui os termos preferidos: leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos.

f. Inclui os termos preferidos: diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia.

g. Inclui os termos preferidos: embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia venosa e trombose venosa. Ver também a secção 4.4.

h. Inclui os termos preferidos: dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e dor abdominal inferior.

i. Inclui os termos preferidos: fadiga e astenia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Mielossupressão

Foram notificadas muito frequentemente reações adversas relacionadas com mielossupressão como anemia, neutropenia e trombocitopenia em doentes tratados com talazoparib. Foram notificados acontecimentos de grau 3 e grau 4 relacionados com a mielossupressão: anemia em 37,8% e 1,5% dos doentes, neutropenia em 15,0% e 1,6% e trombocitopenia em 8,1% e 3,0%. Não foram notificados casos de morte devidos a reações adversas relacionadas com mielossupressão.

Em estudos de monoterapia (população a tomar 1 mg/dia), os acontecimentos adversos relacionados com mielossupressão mais frequentes associados a modificações de dose foram anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%) notificados em até aproximadamente 30% dos doentes na população tratada com talazoparib 1 mg/dia e o acontecimento adverso associado à descontinuação permanente do medicamento do estudo foi anemia, notificada em 0,6% dos doentes.

Em doentes com CPmRC tratados com talazoparib em associação com enzalutamida, a anemia levou à interrupção de dose de talazoparib em 44,0% dos doentes, a diminuição da contagem de neutrófilos em 13,6% e a diminuição da contagem de plaquetas em 7,8%. Globalmente, 42,5% dos doentes necessitaram de transfusões de sangue. O produto mais frequentemente transfundido foi concentrado de eritrócitos (39,2%). Ocorreu descontinuação devido a anemia, neutropenia e trombocitopenia em 8,3%, 3,3% e 0,5% dos doentes, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência relacionada com a sobredosagem com talazoparib é limitada. Não foi notificada qualquer reação adversa num doente que acidentalmente autoadministrou trinta cápsulas de 1 mg de talazoparib no Dia 1 e que foi imediatamente tratado com lavagem gástrica. Os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos. No caso de sobredosagem, o tratamento com talazoparib deve ser interrompido e os médicos devem considerar a lavagem gástrica, seguir as medidas de suporte gerais e tratar sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XK04

Mecanismo de ação

Talazoparib é um inibidor das enzimas PARP, PARP1 (IC_{50}=0,7 nM) e PARP2 (IC_{50}=0,3 nM). As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no ADN celular, tais como reparação do ADN, transcrição genética e morte celular. Os inibidores das PARP (PARPi) exercem efeitos citotóxicos nas células cancerígenas através de 2 mecanismos, inibição da atividade catalítica das PARP e aprisionamento das PARP, pelo qual a proteína PARP ligada a um PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão do ADN, impedindo assim a reparação, a replicação e a transcrição do ADN resultando na apoptose e/ou morte celular. O tratamento de linhas de células cancerígenas com defeitos nos genes de reparação do ADN com o agente único talazoparib resulta num aumento dos níveis de γH2AX, um marcador de ruturas de cadeias duplas do ADN e resulta numa diminuição da proliferação das células e num aumento da apoptose. A atividade antitumoral de talazoparib foi também observada num modelo de xenoenxerto de doente (PDX) com cancro da mama com mutação BRCA, tendo o doente sido tratado previamente com um regime à base de platina, bem como num modelo de xenoenxerto de cancro da próstata positivo para os recetores de androgénios (AR). Nestes modelos de PDX, talazoparib diminuiu o crescimento tumoral e aumentou o nível de γH2AX e a apoptose nos tumores.

Os efeitos antitumorais da inibição combinada da atividade da PARP e AR baseiam-se nos seguintes mecanismos: a inibição da sinalização AR suprime a expressão dos genes envolvidos no sistema de reparação por recombinação homóloga (HRR), incluindo o BRCA1, resultando em sensibilidade à inibição da PARP. Foi demonstrado que a atividade da PARP1 é necessária para uma máxima função dos AR e que, assim sendo, a inibição da PARP poderá reduzir a sinalização AR e aumentar a sensibilidade aos inibidores da sinalização AR. A resistência clínica ao bloqueio dos AR é, por vezes, associada à codeleção de RB1 e BRCA2 que, por sua vez, está associada a sensibilidade à inibição da PARP.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de talazoparib na repolarização cardíaca foi avaliado utilizando eletrocardiogramas (ECG) com tempo combinado na avaliação da relação entre a alteração do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) comparativamente ao momento basal e as correspondentes concentrações plasmáticas de talazoparib em 37 doentes com tumores sólidos avançados. Talazoparib não teve um efeito clinicamente relevante no prolongamento do QTc com a dose máxima clinicamente recomendada em monoterapia de 1 mg uma vez por dia.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro da mama localmente avançado ou metastático, HER2-negativo com mutações germinativas no BRCA (gBRACm)

Estudo EMBRACA
EMBRACA foi um estudo multicêntrico, aberto, aleatorizado, paralelo, com 2 braços de Talzenna *versus* quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorrelbina) em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, HER2-negativo com mutações germinativas no BRCA, que não receberam mais de 3 regimes prévios de quimioterapia com citotóxicos para a sua doença metastática ou localmente avançada. Os doentes tinham que ter recebido tratamento com antraciclina e/ou taxano (exceto se contraindicado) num cenário neoadjuvante, adjuvante e/ou metastático. Os doentes com terapêutica prévia com platina para a doença avançada não poderiam apresentar evidências de progressão da doença durante a terapêutica com platina. Não foi permitido qualquer tratamento prévio com um PARPi.

Dos 431 doentes aleatorizados no estudo EMBRACA, 408 (95%) foram confirmados centralmente como tendo uma mutação germinativa BRCAm deletéria ou suspeita de ser deletéria, utilizando um ensaio do estudo clínico; dos quais 354 (82%) foram confirmados utilizando o teste BRACAnalysis CDx. O estado da mutação BRCA (gene 1 da suscetibilidade do cancro da mama [BRCA1] positivo ou gene 2 da suscetibilidade do cancro da mama [BRCA2] positivo) foi idêntico entre ambos os braços de tratamento.

Um total de 431 doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receberem cápsulas de 1 mg de Talzenna uma vez por dia ou quimioterapia nas doses padrão até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Dos 431 doentes aleatorizados no EMBRACA, 287 foram aleatorizados para o braço do Talzenna e 144 para o braço da quimioterapia. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia prévia para doença metastática (0 *versus* 1, 2 ou 3), pelo estado triplo-negativo da doença (cancro da mama triplo-negativo [TNBC] *versus* não-TNBC) e história de metástases no sistema nervoso central (sim *versus* não).

As características demográficas, basais e da doença do doente foram, em geral, semelhantes entre os braços de tratamento do estudo (ver Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas, basais e da doença – Estudo EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	**Quimioterapia (N=144)**
Mediana da idade (anos [intervalo])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Faixa etária (anos), n (%)		

Tabela 5. Características demográficas, basais e da doença – Estudo EMBRACA

	Talazoparib (N=287)	**Quimioterapia (N=144)**
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 a < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Género, n (%)		
Feminino	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Masculino	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Raça, n (%)		
Asiáticos	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Negros ou Afro-Americanos	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Caucasianos	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Outros	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Não reportado	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Estado de desempenho do ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Em falta	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Estado dos recetores hormonais, n (%)		
HER2-positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triplo negativo	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Recetores hormonais positivos (ER positivo ou PgR positivo)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Estado do BRCA por avaliação de laboratório central ou local, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
Mutação BRCA1 positiva	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Mutação BRCA2 positiva	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tempo desde o diagnóstico inicial de cancro de mama até ao diagnóstico de cancro da mama avançado (anos)		
N	286	144
Mediana	1,9	2,7
Mínimo, máximo	0; 22	0; 24
Categorias para o tempo desde o diagnóstico inicial de cancro de mama até ao diagnóstico de cancro da mama avançado		
< 12 meses	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 meses	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Número de regimes citotóxicos prévios para doença localmente avançada ou metastática		
Média (desvio padrão)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Mínimo, máximo	0; 4	0; 3
Número doentes que receberam regimes citotóxicos prévios para doença localmente avançada ou metastática, 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%)
Número de doentes que receberam as seguintes terapêuticas prévias, n (%)		
Taxano	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antraciclina	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platina	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Abreviaturas: BRCA = gene da suscetibilidade do cancro da mama; ER = recetor de estrogénio; HER2 = recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2; N = número de doentes; n = número de doentes na categoria; PgR = recetor da progesterona.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS – Progression Free Survival) avaliada de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versão 1.1, conforme avaliado pela revisão central independente em ocultação (BICR – *Blinded independente central review*). Os objetivos secundários foram a taxa de resposta objetiva (ORR – Objective Response Rate), a sobrevivência global (OS – Overall survival), a segurança e a FC.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS, o *endpoint* primário de eficácia, com Talzenna comparativamente à quimioterapia. Não se verificou um efeito estatisticamente significativo na OS aquando a análise final da OS. Os dados da eficácia do estudo EMBRACA estão resumidos na Tabela 6. As curvas de Kaplan-Meier para a PFS e a OS são apresentadas na Figura 1 e na Figura 3, respetivamente.

Tabela 6. Resumo dos resultados da eficácia – Estudo EMBRACA*

	Talazoparib	**Quimioterapia**
PFS pela BICR	N=287	N=144
Acontecimentos, número (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (IC 95%), meses	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard Ratio[a] (IC 95%)	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor p bilateral[b]	p < 0,0001	
OS (análise final)[c]	N=287	N=144
Acontecimentos, número (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (IC 95%), meses	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard Ratio[a] [IC 95%]	0,85 (0,67; 1,07)[c]	
Valor p bilateral[b]	p = 0,1693	
Resposta objetiva pelo investigador[d,e]	N=219	N=114
ORR, % (IC 95%)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Odds ratio (IC 95%)	4,99 (2,93; 8,83)	
Valor p bilateral[f]	p < 0,0001	
Duração da resposta pelo investigador[d]	N=137	N=31
Mediana (AIQ), meses	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Abreviaturas: BICR = revisão central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RC= resposta completa; AIQ = amplitude interquartil; ITT = intenção de tratar; N = número de doentes; ORR= taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PARP = poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase; PFS = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial; RECIST 1.1 = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos versão 1.1.

* A PFS, a ORR e a duração da resposta baseiam-se nos dados na data de *cutoff* de 15 de setembro de 2017 e com uma mediana de *follow-up* para a PFS de 13,0 meses (IC 95%: 11,1; 18,4) no braço do talazoparib e de 7,2 meses (IC 95%: 4,6; 11,1) no braço da quimioterapia. A OS baseia-se nos dados na data de *cutoff* de 30 de setembro de 2019 e com uma mediana de *follow-up* de 44,9 meses (IC 95%: 37,9; 47,0) no braço do talazoparib e de 36,8 meses (IC 95%: 34,3; 43,0) no braço da quimioterapia.

a. A *hazard ratio* baseou-se no modelo de regressão de Cox estratificado com o tratamento como única covariável (fatores de estratificação: número de regimes de quimioterapia citotóxicos prévios, estado triplo negativo, história de sistema nervoso central metastizado) e foi relativa à quimioterapia total com < 1 a favor de talazoparib.

b. Teste log-rank estratificado.

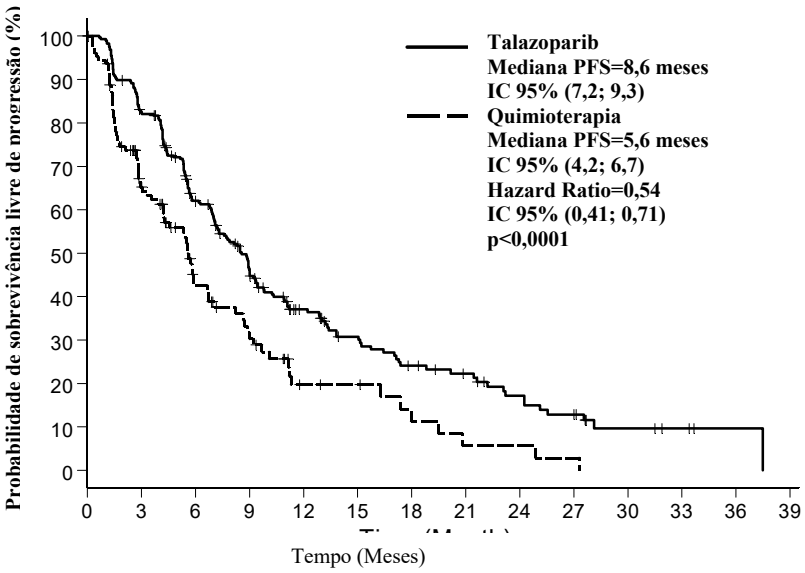
c. Aquando a análise final da OS, 46,3% *versus* 41,7% dos doentes aleatorizados para os braços de talazoparib e quimioterapia, respetivamente, receberam subsequentemente uma terapêutica com platina e 4,5% *versus* 32,6% receberam subsequentemente um tratamento com um inibidor da PARP.

d. Realizada na população ITT com doença mensurável que apresentou uma resposta objetiva. A taxa de resposta completa foi de 5,5% para talazoparib comparativamente a 0% para o braço da quimioterapia.

e. De acordo com o RECIST 1.1, a confirmação da RC/RP não foi necessária.

f. Teste de CMH estratificado.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da PFS — estudo EMBRACA



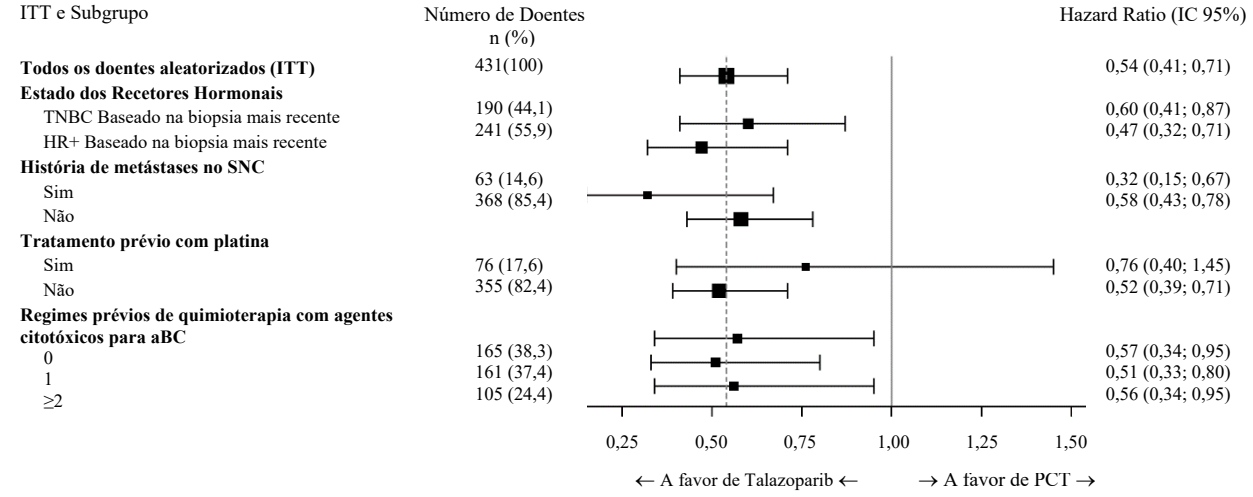
Número de doentes em risco

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

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; PFS = sobrevivência livre de progressão;

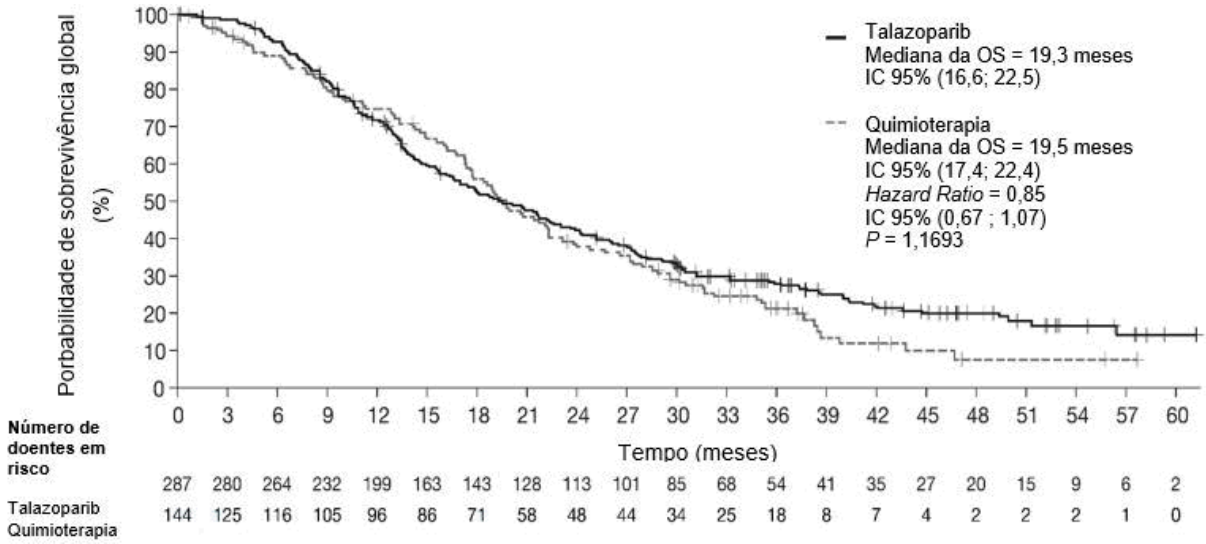
Para investigar a consistência interna do efeito do tratamento foi realizada uma série de análises da PFS de subgrupos pré-especificados com base em fatores prognósticos e nas características no início do tratamento. Em consonância com os resultados globais, foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou morte a favor do braço de talazoparib em todos os subgrupos de doentes (Figura 2).

Figura 2. Gráfico de floresta das análises da PFS em subgrupos chave — Estudo EMBRACA



Abreviaturas: aBC = cancro da mama avançado; IC = intervalo de confiança; SNC = sistema nervoso central; HR+ = recetor hormonal positivo; ITT = intenção de tratar; PCT = tratamento escolhido pelo médico (quimioterapia); PFS = sobrevivência livre de progressão; TNBC = cancro da mama triplo negativo.

Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global — estudo EMBRACA



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; OS = sobrevivência global.
O valor p da análise primária baseou-se no teste de log rank estratificado.

Cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC)

<u>*Estudo TALAPRO-2*</u>
TALAPRO-2 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual doentes (N=805) com CPmRC foram aleatorizados num rácio de 1:1 para receberem 0,5 mg de Talzenna uma vez por dia em associação com 160 mg de enzalutamida uma vez por dia *versus* um braço comparador de placebo em associação com 160 mg de enzalutamida uma vez por dia. Todos os doentes receberam um análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) ou tinham sido sujeitos anteriormente a orquidectomia bilateral e precisavam de ter progredido com terapêutica anterior de privação androgénica. Era permitido tratamento anterior com acetato de abiraterona ou quimioterapia à base de taxanos para o cancro da próstata metastático sensível à castração (CPmSC).

A aleatorização foi estratificada por (1) tratamento anterior com acetato de abiraterona ou quimioterapia à base de taxanos *versus* ausência desse tipo de tratamento anterior e por (2) estado

mutacional dos genes HRR que foi testado prospetivamente através de sequenciação de nova geração de DNA de tecido tumoral utilizando o teste FoundationOne CDx ou DNA tumoral circulante (ctDNA) utilizando o teste FoundationOne Liquid CDx; doentes com mutações tumorais nos genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C) *versus* doentes sem mutações nos genes HRR ou com estado desconhecido.

A mediana da idade foi de 71 anos (intervalo: 36 a 91) em ambos os braços; 62% eram caucasianos, 31% eram asiáticos e 2% eram negros. A maioria dos participantes (66%) em ambos os braços tinham um estado de desempenho funcional ECOG de 0. Nos doentes tratados com Talzenna, a proporção de doentes com doença mensurável segundo os critérios de RECIST 1.1 no início do estudo avaliada pela BICR foi de 30%. Vinte e oito por cento (28%) dos doentes tinham recebido anteriormente acetato de abiraterona ou quimioterapia à base de taxanos. Vinte por cento (20%) tinham tumores com mutações nos genes HRR e 80% tinham tumores sem mutações identificadas nos genes HRR ou o seu estado era desconhecido.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS) avaliada de acordo com a versão 1.1 dos critérios de RECIST e os critérios (osso) do *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3* (PCWG3), tal como avaliado pela BICR. A OS foi um parâmetro de avaliação secundário controlado pelo alfa.

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na rPFS avaliada pela BICR para Talzenna em associação com enzalutamida em comparação com placebo em associação com enzalutamida. Uma análise da sensibilidade da rPFS avaliada pelo investigador foi consistente com os resultados da rPFS avaliada por BICR.

Os resultados da eficácia do TALAPRO-2 são fornecidos na Tabela 7 e na Figura 4.

Tabela 7. Resumo dos resultados de eficácia—TALAPRO-2 (CPmRC)*

	Talazoparib + enzalutamida	**Placebo + enzalutamida**
rPFS pela BICR	**N=402**	**N=403**
Acontecimentos, número (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (27,5; NA)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard Ratio[a] (IC 95%)[a] Valor p[b]	0,627 (0,506; 0,777) p < 0,0001	
Segunda OS interina		
Acontecimentos, número (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (37,3; NA)	38,2 (34,1; 43,1)
Hazard Ratio (IC 95%)[a]	0,837 (0,674; 1,040)	

Abreviaturas: BICR = revisão central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; CPSC = cancro da próstata sensível à castração; HRR = reparação por recombinação homóloga; CPmRC = cancro da próstata metastático resistente à castração; N = número de doentes; NHT = nova terapêutica hormonal; NA = não alcançado; OS = sobrevivência global; rPFS = sobrevivência livre de progressão radiográfica.

* A rPFS baseia-se na data de *cutoff* dos dados de 16 de agosto de 2022 e num seguimento mediano para a rPFS de 24,9 meses (IC 95%: 24,7; 25,3) no braço de talazoparibem associação com enzalutamida e de 24,6 meses (IC 95%: 22,1; 24,9) no braço de placebo em associação com enzalutamida. A segunda OS interina baseia-se na data de *cutoff* dos dados de 28 de março de 2023 e num seguimento mediano 35,8 meses (IC 95%: 33,6; 35,9) no braço de talazoparib em associação com enzalutamida e de 34,6 meses (IC 95%: 32,7; 35,9) no braço de placebo em associação com enzalutamida.

[a] O *hazard ratio* baseou-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tratamento anterior com NHT (acetato de abiraterona) ou quimioterapia à base de taxanos para CPSC (sim *versus* não) e por estado mutacional HRR (deficiente *versus* não deficiente/desconhecido) com < 1 a favor de talazoparib.

[b.] Valores p (bilaterais) do teste de log-rank estratificado por tratamento anterior com NHT (acetato de abiraterona) ou quimioterapia à base de taxanos para CPSC e por estado mutacional HRR.

Tabela 8. Resumo dos resultados da eficácia por análise de subgrupos—TALAPRO-2 (CPmRC)*

	Talazoparib + enzalutamida	Placebo + enzalutamida
Análise de HRRm por subgrupos[a]		
HRRm	**N=85**	**N=82**
rPFS pela BICR		
Acontecimentos, número (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Mediana, meses (IC 95%)	27.9 (16,8; NA)	13,8 (10,9; 19,5)
Hazard Ratio (IC 95%)[b]	0,424 (0,275; 0,653)	
Segunda OS interina		
Acontecimentos, número (%)	30 (35,3)	41 (50,0)
Mediana, meses (IC 95%)	41,9 (36,4; NA)	30,8 (25,6; 38,8)
Hazard Ratio (IC 95%)[b]	0,516 (0,320; 0,831)	
Não HRRm	**N=207**	**N=219**
rPFS pela BICR		
Acontecimentos, número (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (25,8; NA)	22,4 (16,6; NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[b]	0,695 (0,511; 0,944)	
Segunda OS interina		
Acontecimentos, número (%)	82 (39,6)	96 (43,8)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (33; NA)	38 (33,9; NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[b]	0,880 (0,654; 1,182)	
Análise de BRCAm por subgrupos[a]		
BRCAm	**N=27**	**N=32**
rPFS pela BICR		
Acontecimentos, número (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (16,8; NA)	11 (7,4; 24,6)
Hazard Ratio (IC 95%)[b]	0,232 (0,101; 0,529)	
Segunda OS interina		
Acontecimentos, número (%)	12 (44,4)	18 (56,3)
Mediana, meses (IC 95%)	41,9 (24,9; NA)	26,1 (15,2; NA)
Hazard Ratio[a] (IC 95%)[b]	0,558 (0,263; 1,187)	

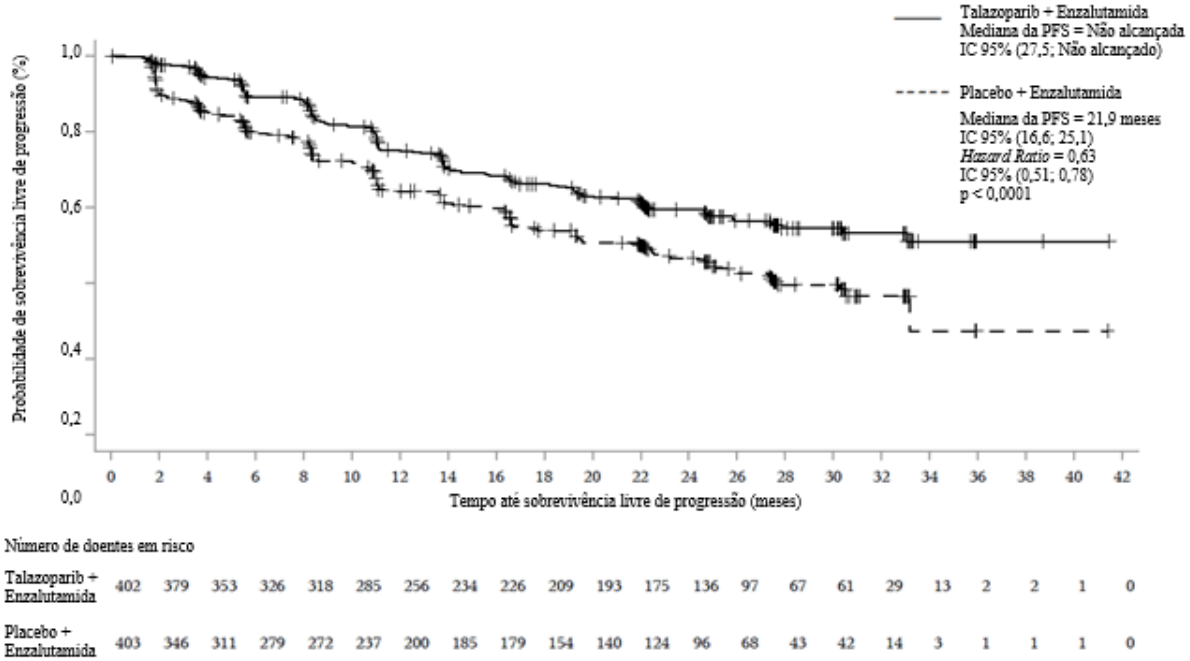
Abreviaturas: BICR = revisão central independente em ocultação; BRCAm = gene do cancro da mama mutado; IC = intervalo de confiança; CPSC = cancro da próstata sensível à castração; ctDNA = DNA tumoral circulante; HRRm = gene mutado do sistema da reparação por recombinação homóloga; CPmRC = cancro da próstata metastático resistente à castração; N = número de doentes; NHT = nova terapêutica hormonal; NA = não alcançado; OS = sobrevivência global; rPFS = sobrevivência livre de progressão radiográfica.

* Baseado na data de *cutoff* dos dados de 16 de agosto de 2022 e num seguimento mediano para a rPFS de 24,9 meses (IC 95%: 24,7; 25,3) no braço de talazoparib em associação com enzalutamida e de 24,6 meses (IC 95%: 22,1; 24,9) no braço de placebo em associação com enzalutamida. A segunda OS interina baseia-se na data de *cutoff* dos dados de 28 de março de 2023 e num seguimento mediano de 35,8 meses (IC 95%: 33,6; 35,9) no braço de talazoparib em associação com enzalutamida e de 34,6 meses (IC 95%: 32,7; 35,9) no braço de placebo em associação com enzalutamida.

[a.] Análise baseada em resultados prospetivos baseados em tecido tumoral (resultados conhecidos antes da aleatorização) e resultados de ctDNA prospetivos baseados em sangue (resultados conhecidos antes da aleatorização).

[b] O *hazard ratio* baseou-se no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tratamento anterior com NHT (acetato de abiraterona) ou quimioterapia à base de taxanos para CPSC (sim *versus* não) com < 1 a favor de talazoparib.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier da rPFS pela BICR—TALAPRO-2 (CPmRC)

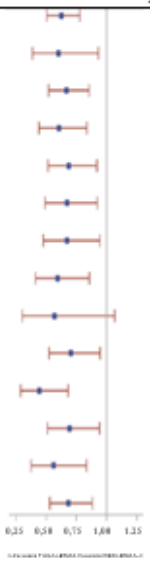


Abreviaturas: BICR = revisão central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; CPRC = cancro da próstata resistente à castração; PFS = sobrevivência livre de progressão; rPFS = sobrevivência livre de progressão radiográfica.

Figura 5. Gráfico de floresta das análises da rPFS para subgrupos chave — TALAPRO-2 (CPmRC)

TALAZAPORIB+ENZA / PLACEBO+ENZA

Análise da sensibilidade	N(A)	Mediana (meses)	*Hazard Ratio* (IC 95%)	Valor *p* bilateral
Todos os doentes	402 (151) / 403 (191)	NA / 21,9	0,627 (0,506; 0,777)	< 0,0001
Pontuação Gleason: < 8	117 (34) / 113 (49)	NA / 24,6	0,601 (0,388; 0,932)	0,0214
Pontuação Gleason: ≥ 8	281 (115) / 283 (137)	33,1 / 19,4	0,667 (0,520; 0,855)	0,0013
Estadio no diagnóstico: M0	172 (64) / 185 (92)	NA / 21,9	0,607 (0,441; 0,836)	0,0020
Estadio no diagnóstico: M1	226 (86) / 215 (98)	NA / 21,9	0,687 (0,514; 0,919)	0,0109
Tipo de progressão na ET: PSA apenas	193 (70) / 206 (90)	NA / 24,9	0,673 (0,492; 0,921)	0,0129
Tipo de progressão na ET: progressão radiográfica com ou s/ progressão do PSA	150 (64) / 138 (69)	30,4 / 19,3	0,671 (0,477; 0,945)	0,0213
Local das metástases na ET: ossos apenas	169 (52) / 154 (63)	NA / 26,0	0,594 (0,411; 0,858)	0,0050
Local das metástases na ET: tecidos moles apenas	48 (15) / 57 (29)	NA / 19,5	0,569 (0,304; 1,067)	0,0748
Local das metástases na ET: ossos e tecidos moles	180 (82) / 188 (98)	22,3 / 16,6	0,705 (0,525; 0,946)	0,0192
Estado HRR: HRRm	85 (37) / 82 (49)	27,9 / 13,8	0,444 (0,289; 0,682)	0,0001
Estado HRR: não HRRm	207 (73) / 219 (95)	NA / 22,4	0,693 (0,511; 0,941)	0,0182
Taxanos ou NHT anteriores por IWRS: SIM	109 (42) / 110 (58)	NA / 16,6	0,560 (0,376; 0,834)	0,0038
Taxanos ou NHT anteriores por IWRS: NÃO	293(109) / 293(133)	NA / 23,3	0,684 (0,530; 0,881)	0,0031



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; ctDNA = DNA tumoral circulante; ENZA = enzalutamida; HRR = reparação por recombinação homóloga; HRRm = mutação do gene de reparação por recombinação homóloga; IWRS = sistema de resposta interativa por web; CPmRC = cancro da próstata metastático resistente à castração; N = número de participantes; NA = não avaliável/não alcançado; NHT = nova terapêutica hormonal; PBO = placebo; PSA = antigénio específico da próstata; rPFS = sobrevivência livre de progressão radiográfica; ET = entrada no estudo; TALA = talazoparib; s/ = sem.

O *hazard ratio* para todos os doentes baseou-se no modelo de Cox estratificado por fatores de estratificação aleatorizados. Em todos os subgrupos, o *hazard ratio* baseou-se no modelo Cox não estratificado com o tratamento como única covariante. O hazard ratio < 1 favorável a talazoparib. O estado do HRR é analisado com base em resultados prospetivos baseados em tecido tumoral e resultados de ctDNA prospetivos baseados em sangue.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com talazoparib em todos subgrupos da população pediátrica para a indicação de cancro da mama e cancro da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

De um modo geral, a exposição a talazoparib aumentou proporcionalmente com a dose ao longo do intervalo de 0,025 mg a 2 mg após a administração diária de doses múltiplas. Após a administração diária repetida da dose de 1 mg de talazoparib em monoterapia aos doentes com cancro da mama, a média geométrica (% coeficiente de variação [CV%]), a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima observada (C_{max}) de talazoparib no estado estacionário situava-se no intervalo de 126 (107) ng•h/ml a 208 (37) ng•h/ml e 11 (90) ng/ml a 19 (27) ng/ml, respetivamente. Após administração oral de 0,5 mg de talazoparib uma vez por dia em associação com enzalutamida a doentes com CPmRC, a média geométrica (CV%) da C_{vale} no estado estacionário entre consultas variou entre 3,29 ng/ml e 3,68 ng/ml (45% a 48%), o que é semelhante aos valores observados de 3,53 ng/ml (61%) quando talazoparib em monoterapia foi administrado com uma dose de 1 mg por dia a doentes com cancro da mama. Após a administração diária repetida da dose, as concentrações plasmáticas de talazoparib alcançaram o estado estacionário no período de 2 a 3 semanas, quando administrado em monoterapia e em cerca de 9 semanas quando coadministrado

com enzalutamida. A mediana da taxa de acumulação de talazoparib após administração oral repetida de 1 mg uma vez por dia em monoterapia situou-se no intervalo de 2,3 a 5,2. Talazoparib é um substrato dos transportadores P-gp e BCRP.

Absorção

Após a administração oral de talazoparib, a mediana do tempo para a C_{max} (T_{max}) foi, de um modo geral, entre 1 a 2 horas após a administração. O estudo da biodisponibilidade absoluta não foi realizado em humanos. No entanto, com base nos dados de excreção urinária, a biodisponibilidade absoluta é de, pelo menos, 41% com uma fração absorvida de, pelo menos, 69% (ver Eliminação). Não é esperado qualquer efeito significativo dos agentes redutores de acidez na exposição a talazoparib, dada a solubilidade suficiente de talazoparib em todos os pH entre 1 e 6,8. Vinte e oito por cento (28%) dos doentes no estudo principal estavam a tomar agentes redutores de acidez, principalmente inibidores da bomba de protões.

Efeito dos alimentos
A ingestão de alimentos diminuiu a taxa, mas não a extensão da absorção de talazoparib. Após uma dose única oral de talazoparib com alimentos ricos em gorduras e altamente calóricos (aproximadamente 827 calorias, 57% de gordura), a C_{max} média de talazoparib diminuiu aproximadamente 46%, a T_{max} mediana foi atrasada de 1 para 4 horas, enquanto que a AUC_{inf} não sofreu qualquer alteração. Com base nestes resultados, Talzenna pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio da população (V_{ss}/F) de talazoparib foi de 420 l. *In vitro*, aproximadamente 74% de talazoparib liga-se às proteínas plasmáticas sem qualquer dependência da concentração ao longo do intervalo de concentração de 0,01 µM a 1 µM. O compromisso renal ou hepático não parece ter impacto na ligação de talazoparib às proteínas, uma vez que não se observou uma tendência óbvia na fração média de talazoparib de fármaco não ligado (f_u) no plasma humano *in vivo* com a deterioração da função renal ou da função hepática.

Biotransformação

Em humanos, talazoparib é sujeito a metabolismo hepático mínimo. Após administração oral de uma dose única de 1 mg de [^{14}C]talazoparib em humanos, não foram identificados metabolitos *major* circulantes no plasma, e talazoparib foi a única entidade derivada do fármaco identificada em circulação. Não foram recuperados na urina ou nas fezes, metabolitos que representassem individualmente mais de 10% da dose administrada.

In vitro, talazoparib não é inibidor dos citocromos (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5 nem indutor dos CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

In vitro, talazoparib não inibiu qualquer dos principais transportadores de membrana intestinais, hepáticos ou renais (P-gp, BCRP, polipeptídeo transportador de aniões orgânicos [OATP]1B1, OATP1B3, transportadores de catiões orgânicos [OCT]1, OCT2, transportadores de aniões orgânicos [OAT]1, OAT3, bomba exportadora de sais biliares [BSEP], transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas [MATE]1 e MATE2-K) em concentrações clinicamente relevantes.

In vitro, talazoparib não inibiu qualquer das principais isoformas da uridina-difosfato glucuronosiltransferase (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15) em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A eliminação renal do fármaco inalterado (filtração passiva e secreção ativa) é a principal via de eliminação de talazoparib. É provável que a P-gp esteja envolvida na secreção renal ativa de talazoparib. A semivida plasmática terminal média (± desvio-padrão) de talazoparib foi de 90 (±58) horas e a depuração oral aparente (CL/F) média da população (variabilidade interindividual) foi de 6,5 (31%) l/h em doentes com cancro. Em 6 doentes do sexo feminino que receberam uma dose oral única de [^{14}C]talazoparib, foi recuperada na urina e nas fezes, uma média de 69% (±8,6%) e 20% (±5,5%) da dose radioativa total administrada, respetivamente. A excreção de talazoparib inalterado na urina foi a principal via de eliminação, representando 55% da dose administrada, enquanto que talazoparib inalterado recuperado nas fezes representou 14%.

Populações especiais

Idade, género e peso corporal
Foi realizada uma análise FC populacional utilizando os dados de 490 doentes com cancro que receberam 1 mg de talazoparib por dia em monoterapia para avaliar o impacto da idade (entre 18 e 88 anos), do género (53 doentes do sexo masculino e 437 doentes do sexo feminino) e do peso corporal (entre 35,7 kg e 162 kg) na FC de talazoparib. Os resultados demonstraram que a idade, o género e o peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na FC de talazoparib.

Raça
Com base numa análise FC populacional que incluiu 490 doentes que receberam 1 mg de talazoparib por dia em monoterapia, dos quais 41 doentes eram asiáticos e 449 doentes eram não asiáticos (361 caucasianos, 16 negros, 9 outros e 63 não relatados), a CL/F de talazoparib foi superior nos doentes asiáticos comparativamente aos doentes não asiáticos, correspondendo a uma exposição (AUC) 19% mais baixa nos doentes asiáticos.

População pediátrica
A farmacocinética de talazoparib não foi avaliada em doentes com idade < 18 anos.

Compromisso renal

Talazoparib em monoterapia
Dados de um estudo de FC em doentes com cancro avançado com graus variáveis de compromisso renal indicaram que a exposição total (AUC_{0-24}) a talazoparib após múltiplas doses de talazoparib uma vez por dia aumentou em 92% e 169% em doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30 < 60 ml/min) e grave (TFGe < 30 ml/min), respetivamente, em relação aos doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min). A C_{max} de talazoparib aumentou em 90% e 107% em doentes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, comparativamente aos doentes com função renal normal. A exposição a talazoparib foi semelhante nos doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60 - < 90 ml/min) e nos doentes com função renal normal. Além disso, com base numa análise FC populacional que incluiu 490 doentes, dos quais 132 doentes apresentavam compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ CrCL < 90 ml/min), 33 doentes apresentavam compromisso renal moderado (30 ml/min ≤ CrCL < 60 ml/min) e 1 doente apresentava compromisso renal grave (CrCL < 30 ml/min), a CL/F de talazoparib diminuiu 14% e 37% nos doentes com compromisso renal ligeiro e moderado, correspondendo a aumentos de 17% e 59% na AUC respetivamente, comparativamente aos doentes com função renal normal (CrCL ≥ 90 ml/min). A FC de talazoparib não foi estudada em doentes que necessitam de hemodiálise (ver secção 4.2).

Talazoparib em associação com enzalutamida
Com base numa análise FC populacional que incluiu 412 doentes com CPmRC que receberam talazoparib coadministrado com enzalutamida, dos quais 152 doentes tinham compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ CrCL < 90 ml/min), 72 doentes tinham compromisso renal moderado (30 ml/min ≤ CrCL < 60 ml/min) e 2 doentes tinham compromisso renal grave (CrCL < 30 ml/min), a CL/F do talazoparib diminuiu 8,% e 27%, correspondendo a aumentos de 9% e 37% na AUC, em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado, respetivamente, comparado com doentes com função renal

normal. A FC de talazoparib não foi estudada em doentes que necessitam de hemodiálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Talazoparib em monoterapia
Com base numa análise FC populacional que incluiu 490 doentes que receberam 1 mg de talazoparib por dia em monoterapia, dos quais 118 doentes apresentavam compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ 1,0 × LSN e AST > LSN, ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN e qualquer AST), o compromisso hepático ligeiro não teve qualquer efeito na FC de talazoparib. A FC de talazoparib em doentes com função hepática normal, compromisso hepático ligeiro, compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 × LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3,0 × LSN e qualquer AST) foi estudada num estudo de FC. A análise FC populacional utilizando os dados deste estudo de FC indicou que o compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave não tinha um impacto significativo na FC de talazoparib (ver secção 4.2).

Talazoparib em associação com enzalutamida
A FC de talazoparib não foi estudada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com talazoparib.

Genotoxicidade

Talazoparib não foi mutagénico num teste de mutação reversa em bactérias (Teste de Ames). Talazoparib foi clastogénico num teste de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano e num teste *in vivo* de micronúcleos de ratos em exposições semelhantes às doses clínicas relevantes. Esta clastogenicidade é consistente com a instabilidade genómica resultante da farmacologia primária de talazoparib, indicando o potencial de genotoxicidade em humanos.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, os principais resultados em exposições subterapêuticas incluíram hipocelularidade da medula óssea com diminuição das células hematopoiéticas dependente da dose, depleção do tecido linfoide em múltiplos órgãos e atrofia e/ou alterações degenerativas nos testículos, epidídimo e túbulos seminíferos. Os resultados adicionais com exposições mais elevadas incluíram um aumento da apoptose/necrose dependente da dose no trato gastrointestinal (GI), no fígado e nos ovários. A maioria dos resultados histopatológicos foram geralmente reversíveis ao passo que os resultados dos testículos foram parcialmente reversíveis 4 semanas após a cessação da dose. Estes resultados de toxicidade são consistentes com a farmacologia de talazoparib e com o seu padrão de distribuição tecidual.

Toxicologia no desenvolvimento

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, talazoparib resultou em morte embriofetal, malformação fetal (microftalmia, olho pequeno, deformação estérnebra, fusão do arco vertebral cervical) e variações estruturais nos ossos com uma exposição sistémica materna AUC_{24} aproximadamente 0,09 vezes a exposição humana relevante com a dose recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina silicificada (celulose microcristalina e dióxido de silicone)

Invólucro da cápsula de 0,1 mg

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)

Invólucro da cápsula de 0,25 mg

Hipromelose
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)

Invólucro da cápsula de 1 mg

Hipromelose
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Shellac (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de amónio (E527)
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio (E525)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Talzenna 0,1 mg cápsulas
3 anos.

Talzenna 0,25 mg e 1 mg cápsulas
4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Talzenna 0,1 mg cápsulas

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) e tampa de polipropileno (PP) com revestimento de isolamento termosselado. Apresentação: embalagem com 30 cápsulas num frasco de HDPE.

Talzenna 0,25 mg cápsulas

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) e tampa de polipropileno (PP) com revestimento de isolamento termosselado. Apresentação: embalagem com 30 cápsulas num frasco de HDPE.

Blister perfurado para dose unitária de cloreto de polivinilo/cloreto de polivinilideno (PVC/PVdC) com uma película destacável de alumínio. Apresentações: embalagens com 30 × 1 cápsula, ou 60 × 1 cápsula, ou 90 × 1 cápsula em blisters de dose unitária.

Talzenna 1 mg cápsulas

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) e tampa de polipropileno (PP) com revestimento de isolamento termosselado. Apresentação: embalagem com 30 cápsulas num frasco de HDPE.

Blister perfurado para dose unitária de cloreto de polivinilo/cloreto de polivinilideno (PVC/PVdC) com uma película destacável de alumínio. Apresentação: embalagem com 30 × 1 cápsula em blisters de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Talzenna 0,1 mg cápsulas

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg cápsulas

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

Talzenna 1 mg cápsulas

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2019
Data da última renovação: 15 de abril de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.