TALZENNA
TALAZOPARIB
CÁPSULAS

Venta bajo receta archivada Industria Alemana

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

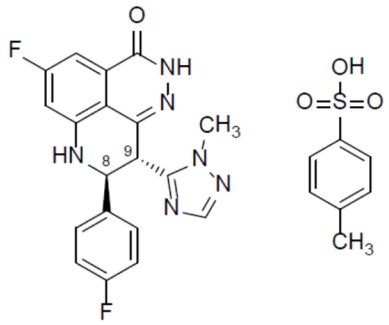
COMPOSICIÓN
Cada cápsula de TALZENNA 0,25 mg contiene: TALAZOPARIB (como Talazoparib Tosilato 0,363 mg) 0,25 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina silicificada (tipo 50) 33,855 mg, Celulosa microcristalina silicificada (tipo 90) 50,782 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 37,238 mg, Dióxido de Titanio 0,748 mg, Óxido de hierro amarillo 0,015 mg y TekPrint Tinta Negra SW-9008 c.s.

Cada cápsula de TALZENNA 1 mg contiene: TALAZOPARIB (como Talazoparib Tosilato 1,453 mg) 1 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina silicificada (tipo 50) 33,419 mg, Celulosa microcristalina silicificada (tipo 90) 50,128 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 37,211 mg, Dióxido de Titanio 0,657 mg, Óxido de hierro rojo 0,067 mg, Óxido de hierro amarillo 0,064 mg y TekPrint Tinta Negra SW-9008 c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de las enzimas poli ADP-ribopolimerasa (PARP, por sus siglas en inglés).
Código ATC: L01XX60.

INDICACIONES
TALZENNA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, metastásico o localmente avanzado, que presenten mutación deletérea germinal posible o confirmada del gen de susceptibilidad para el cáncer de mama (BRCA) (gBRCAm) y negatividad para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
DESCRIPCIÓN
El talazoparib es un inhibidor de la enzima poliadenosina 5'-difosforibosa polimerasa (PARP) de los mamíferos. El nombre químico del tosilato de talazoparib es (8*S*,9*R*)-5-Fluoro-8-(4-fluorofenil)-9-(1-metiyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2,7,8,9-tetrahidro-3*H*-pirido[4,3,2-*de*]ftalazina-3-ona 4-metilbencenosulfonato (1:1). La fórmula química del tosilato de talazoparib es $C_{26}H_{22}F_2N_6O_4S$, y su peso molecular relativo es 552,56 Daltons. La estructura química del talazoparib se muestra a continuación:



Mecanismo de Acción
El talazoparib es un inhibidor de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), incluidas PARP1 y PARP2, que desempeñan un papel en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* con líneas celulares de cáncer que albergaban defectos en los genes de reparación del ADN, incluyendo BRCA 1 y BRCA 2, han demostrado que la citotoxicidad inducida por talazoparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática del PARP y la formación incrementada de complejos de ADN-PARP que resultan dañinas para el ADN, reducción

de la proliferación celular y apoptosis. Se observó actividad antitumoral de talazoparib en modelos de tumores de cáncer de mama de xenoinjerto derivados de pacientes humanos que expresaban BRCA 1 o BRCA 2 mutados o de tipo salvaje.

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de talazoparib en la repolarización cardíaca se evaluó en 37 pacientes con tumores sólidos avanzados. El talazoparib no tuvo una prolongación QTc grande (es decir,> 20 ms) a la dosis recomendada.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de la dosis recomendada de 1 mg de TALZENNA una vez al día en pacientes, la media geométrica [% del coeficiente de variación (CV%)] del ABC y la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de talazoparib en el estado estacionario fue de 208 (37%) ng.hr/mL y 16,4 (32%) ng/mL, respectivamente. La farmacocinética de talazoparib es lineal desde 0,025 mg a 2 mg (2 veces la dosis recomendada). La mediana de la tasa de acumulación de talazoparib después de la administración oral repetida de 1 mg una vez al día estuvo en el rango de 2,3 a 5,2. Las concentraciones plasmáticas de talazoparib alcanzaron el estado estacionario entre las 2 a 3 semanas.

Absorción

Después de la administración oral de talazoparib, el tiempo medio hasta la $C_{máx}$ (T_{max}) fue generalmente entre 1 y 2 horas después de la administración.

Efecto de los alimentos

Después de una dosis oral única de 0,5 mg de TALZENNA con alimentos altos en grasa y en calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías con 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), la C_{max} media de talazoparib se redujo en un 46%, la T_{max} media se retrasó de 1 a 4 horas y el ABC_{inf} no se vio afectada.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de talazoparib es de 420 L. *In vitro*, la unión a proteínas de talazoparib es del 74% y es independiente de la concentración de talazoparib.

Eliminación

La vida media plasmática (± desviación estándar) de talazoparib es de 90 (± 58) horas, y el clearance oral aparente medio (variabilidad entre los sujetos) es de 6,45 L/h (31,1%) en pacientes con cáncer.

Metabolismo

TALAZOPARIB sufre un metabolismo hepático mínimo. Las vías metabólicas identificadas de Ttalazoparib en humanos incluyen monooxidación, deshidrogenación, conjugación con cisteína de mono-desfluoro-talazoparib y conjugación con glucurónido.

Excreción

La excreción de talazoparib a través de la orina fue la principal vía de eliminación. Aproximadamente el 68,7% (54,6% sin cambios) de la dosis radiactiva [C^{14}] total administrada de talazoparib se recuperó en la orina, y el 19,7% (13,6% sin cambios) se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

La edad (18 a 88 años), el sexo, la raza (361 caucásicos, 41 asiáticos, 16 de raza negra, 9 de otras y 63 no informados), el peso corporal (36 a 162 kg) e insuficiencia hepática de leve a grave según los criterios del INC no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del talazoparib.

Población pediátrica

La farmacocinética de talazoparib no se ha evaluado en pacientes <18 años.

Insuficiencia renal

La exposición total en estado estacionario del talazoparib (ABC_{0-24}) aumentó en un 12%, 43% y 163% en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG 60-89 ml/min/1,73 m^2), moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m^2) y grave (TFG 15 - 29 ml/min/1,73 m^2), respectivamente, en relación con pacientes con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m^2). La concentración máxima de talazoparib en estado estacionario (C_{max}) aumentó en un 11%, 32% y 89% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con pacientes con función renal normal. La farmacocinética del talazoparib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis. No hubo evidencia de relación entre la unión a proteínas de talazoparib y la función renal.

Estudios de interacciones con otros medicamentos

Efecto de otras drogas sobre TALAZOPARIB

Efecto de los inhibidores de la P-gp

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (dosis múltiples de 100 mg dos veces x día de itraconazol) sumado a una dosis única de 0,5 mg de talazoparib, dio como resultado un aumento del ABC_{inf} y la C_{max} del talazoparib, en aproximadamente un 56% y un 40% respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales, demostraron que la coadministración de inhibidores de la P-gp, incluidos amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo en estudios clínicos, aumentó la exposición a TALAZOPARIB en un 45% (ver Posología y forma de administración e Interacciones con otros medicamentos).

La coadministración con inhibidores de la P-gp, que incluyen azitromicina, atorvastatina, diltiazem, felodipina, fluvoxamina y quercetina en estudios clínicos, aumentó la exposición a talazoparib en un 8% (ver Posología y forma de administración e Interacciones con otros medicamentos).

Efecto de los inductores de P-gp

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inductor de la P-gp (dosis múltiples de 600 mg una vez al día de rifampicina) sumado a una dosis única de 1 mg de talazoparib, dio como resultado un aumento de la C_{max} del talazoparib de un 37%, mientras no demostró un efecto en la exposición del talazoparib.

Efecto de los inhibidores de la BCRP

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores de BCRP en la farmacocinética de talazoparib. La coadministración con inhibidores de BCRP puede aumentar la exposición al TALAZOPARIB (ver Interacciones con otros medicamentos)

Efecto de los agentes reductores del ácido en talazoparib

La coadministración de agentes reductores del ácido, incluidos los inhibidores de la bomba de protones (PPI), los antagonistas del receptor de histamina 2 (H2RA) u otros agentes reductores del ácido, no tienen efecto sobre la absorción de talazoparib.

Estudios *in vitro*

El talazoparib es un sustrato de los transportadores de P-gp y BCRP.

El talazoparib no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánico [OATP] 1B1, OATP1B3, transportador catiónico orgánico [OCT] 1, OCT2, transportador de aniones orgánico [OAT] 1, OAT3, bomba de exportación de sales biliares [BSEP], multidroga y extrusión de toxina [MATE] 1, y MATE2-K.

El talazoparib no es un inhibidor del citocromo (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5, o inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

El talazoparib no es un inhibidor de los transportadores que incluyen P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, MATE1 y MATE2-K.

El talazoparib no es un inhibidor de las isoformas de uridina-difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 y 2B15).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con talazoparib.

El talazoparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas. Esta clastogenicidad es consistente con la inestabilidad genómica resultante de la farmacología primaria de talazoparib, lo que indica el potencial de genotoxicidad en humanos. Talazoparib no fue mutagénico en una prueba de mutación reversa bacteriana (Ames).

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con talazoparib. En estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados con el talazoparib en el testículo y el epidídimo a dosis ≥0,04 mg/kg/día en ratas y ≥0,01 mg/kg/día en perros incluyeron disminución del peso de los órganos, restos celulares luminales, esperma reducido, y degeneración/atrofia. Estas dosis en ratas y perros resultaron en aproximadamente 1,0 veces y 0,2 veces, respectivamente, la exposición (ABC) en humanos a la dosis recomendada. Se observó atresia folicular del ovario en ratas con dosis ≥1 mg/kg/día de talazoparib, aproximadamente 9,5 veces el ABC en humanos a la dosis recomendada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio EMBRACA (NCT01945775)

Cáncer de mama, localmente avanzado o metastásico, con mutaciones deletéreas germinales de BRCA posibles o confirmadas (*gBRCAm*) negativos para HER2

EMBRACA (NCT01945775) fue un estudio abierto en el que se aleatorizó a pacientes (N=431) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con *gBRCAm* negativos para HER2 en una proporción 2:1 para recibir TALZENNA 1 mg o la quimioterapia de elección del profesional médico (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según la línea de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (0 frente a 1, 2 o 3), según el estado triple negativo de la enfermedad (cáncer de mama triple negativo [TNBC] frente a cáncer no TNBC) y los antecedentes de metástasis del sistema nervioso central (CNS; sí frente a no).

Los pacientes recibieron no más de 3 regímenes quimioterapéuticos citotóxicos previos para la enfermedad metastásica o avanzada localmente. Se requirió a los pacientes tratamiento previo con una antraciclina o un taxano (excepto en caso de contraindicación) a modo de tratamiento neoadyuvante, adyuvante o para las metastásis. Se permitió el tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada o metastásica sin quimioterapia adyuvante previa si el investigador determinaba que 1 de las 4 opciones de quimioterapia del grupo de control sería una opción de tratamiento adecuada para el paciente. A los pacientes que recibieron tratamiento anterior con un compuesto de platino para la enfermedad avanzada se les requirió ausencia de signos de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con el compuesto de platino. No se permitió ningún tratamiento anterior con inhibidores de la PARP. De los 431 pacientes aleatorizados en el estudio EMBRACA, en 408 (95%) se confirmó una gBRCAm deletérea posible o confirmada a nivel central usando un ensayo del estudio clínico; de estos, 354 (82%) se confirmaron con BRAC Analysis CDx®. El estado de la mutación de BRCA (positivo para el gen de susceptibilidad al cáncer de mama 1 [BRCA1] o el gen de susceptibilidad al cáncer de mama 2 [BRCA2]) fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La mediana de edad de los pacientes tratados con TALZENNA fue de 46 años (intervalo de 28 a 84) y entre los pacientes tratados con quimioterapia, de 51 años (intervalo de 24 a 89). Entre todos los pacientes aleatorizados, 1% frente a 2% eran de sexo masculino, 67% frente a 75% eran blancos; 11% frente a 11% eran asiáticos y 4% frente a 1% eran negros o afroamericanos en los grupos de TALZENNA y de quimioterapia, respectivamente. Prácticamente todos los pacientes (98%) de los dos grupos presentaban un estado funcional según el Grupo Cooperativo de Oncología del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) de 0 o 1. Aproximadamente el 56% presentaba enfermedad positiva para receptores de estrógenos o positiva para receptores de progesterona; el 44% de los pacientes presentaba la forma triple negativa de la enfermedad y las proporciones en ambos grupos de tratamiento estuvieron equilibradas. El quince (15%) de los pacientes en el grupo de TALZENNA y el 14% de los pacientes en el grupo de quimioterapia tenían antecedentes de metástasis del CNS. El noventa y uno (91%) de los pacientes del grupo de TALZENNA había recibido tratamiento previo con taxanos, y el 85% había recibido tratamiento previo con antraciclina para cualquier cuadro. El dieciséis (16%) de los pacientes del grupo de TALZENNA y el 21% de los pacientes del grupo de quimioterapia habían recibido tratamiento anterior con un compuesto de platino para cualquier cuadro. La mediana de la cantidad de regímenes citotóxicos anteriores en los pacientes con cáncer de mama avanzado fue uno; el 38% no recibió regímenes citotóxicos anteriores para la enfermedad avanzada o metastásica, el 37% recibió uno, el 20% recibió dos y el 5% recibió tres o más regímenes citotóxicos anteriores.

La medida del criterio de eficacia principal fue la sobrevida sin progresión (*progression-free survival,* PFS) según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, determinada por revisión central independiente a ciego (*blinded independent central review,* BICR). Se demostró una mejora significativa, desde el punto de vista estadístico, en la PFS con TALZENNA en comparación con la quimioterapia. Un análisis de sensibilidad de la PFS determinada por el investigador fue coherente con los resultados de PFS determinada por el BICR. Se observaron resultados coherentes en cuanto a PFS entre los subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación del estudio (líneas anteriores de quimioterapia, estado de TNBC y antecedentes de metástasis en el CNS). Los datos de eficacia del estudio EMBRACA se resumen en la Tabla 1 y en la Figura 1 se muestran las curvas de PFS de Kaplan-Meier y en la Figura 2 las de sobrevida general final (SG).

Tabla 1. Resumen de resultados de eficacia – Estudio EMBRACA

	TALZENNA	**Quimioterapia**
PFS según el BICR	N=287	N=144
Progresión de la enfermedad o muertes, n (%)	186 (65)	83 (58)
Mediana en meses [CI del 95%]	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Cociente de riesgo (CI del 95%)[a]	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor p[b]	p<0,0001	
Pacientes con enfermedad mensurable según el investigador[c]	N=219	N=114
TRO, % (CI del 95%)[d]	50,2 (43,4; 57,0)	18,4 (11,8; 26,8)
DR Mediana[e] en meses (IC del 95%)	6,4 (5,4; 9,5)	3,9 (3,0; 7,6)
SG	N=287	N=144
Muertes, n (%)	216 (75)	108 (75)
Mediana en meses (IC del 95%)	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0,85 (0,67; 1,07)	
Valor p[b]	p=0,1693	

Abreviaturas: BICR=revisión central independiente a ciego; CI=intervalo de confianza; DR=Duración de la respuesta; TRO=Índice de respuesta objetiva; SG=Sobrevida general: PFS=Sobrevida sin progresión.

a. El cociente de riesgo se calcula a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por uso previo de quimioterapia 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 según antecedentes de metástasis del sistema nervioso central (sí frente a no) y fue relativo a la quimioterapia total con <1 a favor del talazoparib.

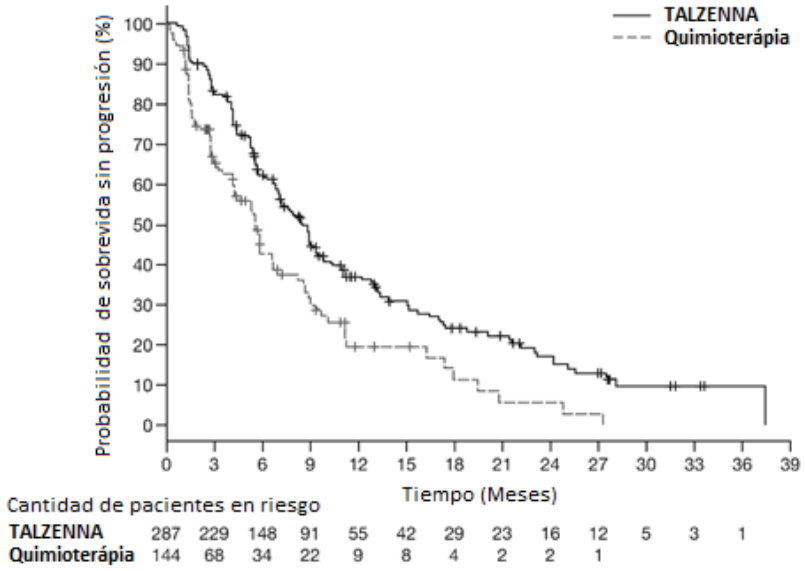
b. Valores p (dos lados) de la prueba de rango logarítmico estratificada por número de regímenes de quimioterapia citotóxica previos, estado triple negativo e historial de metástasis en el sistema nervioso central.

c. Realizado en la población con intención de tratar (*intent-to-treat*, ITT) con enfermedad mensurable al inicio.

d. Índice de respuesta basado en respuestas confirmadas.

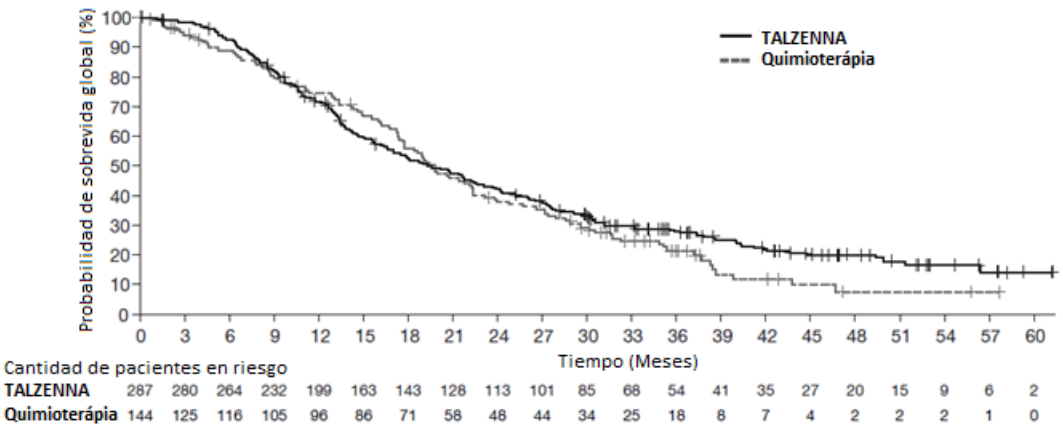
Mediana calculada a partir de probabilidades de Kaplan-Meier.

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



Abreviatura: PFS = Probabilidad de sobrevida sin progresión

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la OS – Estudio EMBRACA (población con intención de tratar)



Abreviatura: SG = Sobrevida General

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La selección de pacientes para el tratamiento con TALZENNA está basada en la presencia de mutaciones germinales de BRCA determinadas por un método de diagnóstico validado.

Dosis recomendada y esquema

La dosis recomendada de TALZENNA es de 1 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. La cápsula de 0,25 mg está disponible para la reducción de la dosis.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o se produzca una toxicidad inaceptable. Las cápsulas duras deben tragarse enteras y no deben abrirse o disolverse. Si el paciente vomita o pierde una dosis, no debe tomarse una dosis adicional. La siguiente dosis prescripta debe tomarse a la hora habitual.

Modificaciones de la dosis

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas

Para controlar las reacciones adversas, considere la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis según la gravedad y el cuadro clínico. Las reducciones de dosis recomendadas se indican en la Tabla 2 y la Tabla 3. El tratamiento con TALZENNA debe interrumpirse si se requieren más de tres reducciones de dosis.

Tabla 2: Reducción de los niveles de la dosis para Efectos Adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis de inicio recomendada	1 mg (1 cápsula de 1 mg) una vez x día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (3 cápsulas de 0,25 mg) una vez x día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (2 cápsulas de 0,25 mg) una vez x día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg (1 cápsula de 0,25 mg) una vez x día

Tabla 3: Modificación y manejo de la dosis

Monitoree los recuentos sanguíneos completos mensualmente y de acuerdo a la práctica clínica (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

Reacción Adversa	Suspender TALZENNA hasta que los niveles se normalicen a	Reanudar TALZENNA
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Reanudar TALZENNA con dosis reducida
Conteo de plaquetas <50,000/µL	≥75,000/µL	
Conteo de neutrófilos <1,000/µL	≥1500/µL	
Grado no hematológico 3 o grado 4	≤ Grado 1	Considere reanudar TALZENNA con dosis reducida o discontinuar

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 59 ml/min), la dosis recomendada de TALZENNA es de 0,75 mg una vez al día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr 15-29 ml/min), la dosis recomendada de TALZENNA es 0,5 mg una vez al día (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas).

Modificación de la dosis para administración con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp)

Reduzca la dosis de TALZENNA a 0,75 mg una vez al día cuando se administra conjuntamente con ciertos inhibidores de la P-gp. Para obtener información adicional sobre la interacción de los inhibidores de la P-gp, (ver Interacciones con otros Medicamentos y Características Farmacológicas).

Cuando se suspende el inhibidor de la P-gp, aumente la dosis de TALZENNA (después de 3 a 5 vidas medias del inhibidor de la P-gp) a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor de la P-gp (ver Interacciones con otros Medicamentos y Características Farmacológicas)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

El síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML por sus siglas en inglés) se ha reportado en pacientes que recibieron TALZENNA. En general, se ha informado MDS/AML en <1 % (3 de 787, 0,4 %) de tumores sólidos tratados con TALZENNA en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA en estos tres pacientes antes de desarrollar MDS/AML fue de 4 meses, 24 meses y 60 meses respectivamente. Estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y u otros agentes que dañan el ADN, incluida la radioterapia.

No inicie el tratamiento con TALZENNA hasta que los pacientes se hayan recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia previa. Monitoree los recuentos sanguíneos completos para detectar citopenia al inicio y mensualmente a partir de entonces. Para toxicidades hematológicas prolongadas, interrumpa TALZENNA y monitoree los recuentos sanguíneos semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado después de 4 semanas, remita al paciente a un hematólogo para que realice más

investigaciones, incluidos análisis de médula ósea y una muestra de sangre para citogenética. Si se confirma MDS/AML, suspenda TALZENNA.

Mielosupresión

Se notificó mielosupresión consistente en anemia, leucopenia neutropenia y/o trombocitopenia en pacientes tratados con TALZENNA (ver Reacciones Adversas). Se informaron anemia, neutropenia y/o trombocitopenia de Grado ≥3 en 39%, 21% y 15%, respectivamente, de los pacientes que recibieron TALZENNA. La descontinuación debida a anemia, neutropenia y trombocitopenia ocurrió, respectivamente, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes.

Monitoree el hemograma completo para detectar citopenia al inicio y mensualmente a partir de entonces. No inicie TALZENNA hasta que los pacientes se hayan recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica causada por la terapia previa. Si esto ocurre, se recomiendan modificaciones de la dosis (interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis) (ver Modificaciones de la Dosis).

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos de los datos en animales, TALZENNA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción en animales, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó malformaciones fetales y variaciones estructurales esqueléticas, y muerte embriofetal a exposiciones que fueron 0,24 veces el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) en pacientes que recibieron la dosis recomendada en humanos de 1 mg al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo para que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas). En base a los hallazgos de toxicidad genética y estudios de reproducción en animales, informe a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo o que están embarazadas para que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de TALZENNA (ver Fertilidad, embarazo y Lactancia).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Efecto de los medicamentos que afectan a TALZENNA

Efecto de los inhibidores de la P-gp

La coadministración con inhibidores de la P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de un inhibidor de la P-gp (itraconazol) aumenta la exposición plasmática del talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración concomitante de inhibidores de la P-gp, incluyendo amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, produjo un aumento aproximado de 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de TALZENNA. Si no se puede evitar la administración conjunta de TALZENNA con estos inhibidores de la P-gp, reduzca la dosis de TALZENNA (ver Posología y forma de administración). Cuando se suspende el inhibidor de P-gp, aumente la dosis de TALZENNA (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor de P-gp (ver Posología y forma de administración y Características Farmacológicas). Cuando se administre conjuntamente TALZENNA con inhibidores de la P-gp no incluidos en la lista anterior, vigile a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas (ver Posología y forma de administración y Características Farmacológicas).

Efecto de los inhibidores del BCRP

La coadministración con inhibidores del BCRP puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración conjunta, vigile a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas cuando realice la coadministración (ver Características Farmacológicas).

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de Riesgos

En base a los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción (ver Características Farmacológicas), TALZENNA puede causar daños embrio-fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos

disponibles sobre el uso de TALZENNA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco. En un estudio de reproducción en animales, la administración de TALAZOPARIB a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó malformaciones fetales y variaciones estructurales esqueléticas y muerte embrionaria fetal a exposiciones maternas que fue 0,24 veces mayor que el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1 mg al día (ver Datos). Se debe informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos en animales

En un estudio sobre toxicidad del desarrollo embriofetal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de 0,015; 0,05 y 0,15 mg/kg/día de talazoparib durante el período de organogénesis. El talazoparib causó muerte fetal embrionaria en dosis ≥0,015 mg kg/día (aproximadamente 0,24 veces el ABC en pacientes a la dosis recomendada). Una dosis de 0,015 mg/kg/día causó una disminución de los pesos corporales fetales y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales (abultamiento ocular deprimido, ojo pequeño, esternebra dividida y arco vertebral cervical fusionado) y variaciones estructurales que incluyen deformaciones u osificación incompleta de la esternebra, cráneo, costilla y vértebra.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de talazoparib en la leche humana, los efectos del medicamento en la producción de leche, o los efectos del medicamento en el niño amamantado. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un niño amamantado con talazoparib, se aconseja a las mujeres lactantes que no amamanten durante el tratamiento con TALZENNA y durante al menos 1 mes después de la dosis final.

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Pruebas de embarazo

Se recomienda a las mujeres con potencial reproductivo, realizar una prueba de embarazo antes de comenzar con el tratamiento de TALZENNA

Anticoncepción

Mujeres

TALZENNA puede ocasionar daños al feto, cuando se administra a una mujer embarazada (ver Fertilidad, embarazo y lactancia). Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo, para que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TALZENNA y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Hombres

En base a los estudios de genotoxicidad y reproducción animal, se aconseja a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo y las parejas embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TALZENNA y durante al menos 4 meses después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones específicas).

Infertilidad

Hombres

En base a los estudios animales, TALZENNA puede ocasionar infertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad).

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de TALZENNA no se ha establecido en pacientes pediátricos.

Uso en Geriatría

En los estudios clínicos de TALZENNA que incluyeron a 494 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron TALZENNA 1 mg al día como monoterapia, 85 (17%) pacientes tenían ≥65 años de edad, y esto incluía 19 (4%) pacientes que tenían ≥75 años de edad. Hubo 5 pacientes ≥85 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de TALZENNA entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede

descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal severa o moderada, tienen una exposición más alta de TALZENNA, que los pacientes con función renal normal. Se debe reducir la dosis recomendada de TALZENNA en pacientes con insuficiencia renal moderada(CLcr 30-59 ml/min) y severa (CLcr 15-29 ml/min). Se debe controlar a los pacientes con insuficiencia renal severa, en caso de un aumento de probabilidad de reacciones adversas y ajustar la dosis de forma acorde (ver Posología y forma de administración y Características Farmacológicas). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 ml/min). TALZENNA no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver Características Farmacológicas)

Insuficiencia hepática
No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (según los criterios del INC) (ver Características Farmacológicas)

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto:
- Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (ver Advertencia y Precauciones de Especiales de Uso)
- Mielosupresión (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

Experiencia en estudios clínicos
Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Tratamiento del cáncer de mama local avanzado metastásico gBRCAm HER2 negativo - EMBRACA
La seguridad de TALZENNA como monoterapia se evaluó en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con el gen BRCA mutado, HER2 negativo que habían recibido previamente no más de 3 líneas de quimioterapia para el tratamiento de enfermedad local avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, en el que 412 pacientes recibieron TALZENNA 1 mg una vez al día (n = 286) o un agente de quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) a elección del proveedor de atención médica (n=126) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses en pacientes que recibieron TALZENNA y de 3,9 meses en pacientes que recibieron quimioterapia. Las interrupciones de las dosis debidas a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 65% de los pacientes que recibieron TALZENNA y en el 50% de los que recibieron quimioterapia; las reducciones de dosis debidas a cualquier causa se produjeron en el 53% de los pacientes con TALZENNA y en el 40% de los pacientes con quimioterapia. La interrupción permanente debida a reacciones adversas se produjo en el 5% de los pacientes con TALZENNA y en el 6% de los pacientes con quimioterapia.
Las tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio más comunes, respectivamente, en pacientes tratados con TALZENNA o quimioterapia en el estudio EMBRACA

Tabla 4: Reacciones Adversas en ≥20% de los pacientes que recibieron TALZENNA durante el estudio EMBRACA

Reacciones Adversas	TALZENNA N=286 (%)			Quimioterapia N=126 (%)		
	Grado 1-4	Grado 3	Grado 4	Grado 1-4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la Sangre y del Sistema linfático						
Anemia[b]	53	38	1	18	4	1
Neutropenia[c]	35	18	3	43	20	16
Trombocitopenia[d]	27	11	4	7	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del Apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	33	2	0	22	1	0
Trastornos Gastrointestinales						
Náusea	49	<1	0	47	2	0

Vómitos	25	2	0	23	2	0
Diarrea	22	1	0	26	6	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia[e]	25	0	0	28	0	0
Trastornos generales y del sitio de administración						
Fatiga[f]	62	3	0	50	5	0

Abreviaturas: RA = reacción adversa; CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; N = número de pacientes.

[a]Calificado según NCI CTCAE 4.03.

[b]Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

[c]Incluye neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuidos.

[d]Incluye trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario.

[e]Para TALZENNA, Grado 1 en 23% y Grado 2 en 2%. Para el grupo de quimioterapia, Grado 1 en 20% y Grado 2 en 8%.

[f]Incluye fatiga y astenia.

Se identificaron las siguientes reacciones adversas en <20% de los 286 pacientes que recibieron TALZENNA y, por lo tanto, no se incluyeron en la Tabla 4: dolor abdominal (19%), mareo (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 5: Anormalidad de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes durante el estudio EMBRACA

Estudio EMBRACA						
	TALZENNA N[a]=286 (%)			Quimioterapia N[a]=126 (%)		
Parámetros	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Disminución de hemoglobina	90	39	0	77	6	0
Disminución de leucocitos	84	14	0,3	73	22	2
Disminución de neutrófilos	68	17	3	70	21	17
Disminución de linfocitos	76	17	0,7	53	8	0,8
Disminución de plaquetas	55	11	4	29	2	0
Aumento de la glucosa[b]	54	2	0	51	2	0
Aumento de la aminotransferasa aspartato	37	2	0	48	3	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Aumento de la aminotransferasa alanina	33	1	0	37	2	0
Disminución del calcio	28	1	0	16	0	0

Abreviaciones: N=Número de pacientes

[a]Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

[b]Este número representa la glucosa no en ayunas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anamt.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de TALZENNA y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, suspenda el tratamiento con TALZENNA, considere lavado gástrico, siga las medidas de apoyo generales y trate los síntomas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

TALZENNA 0,25 mg se presenta en envases que contienen 30 cápsulas.
TALZENNA 1 mg se presenta en envases que contienen 30 cápsulas.

CONSERVACIÓN
Conservar a una temperatura entre 20°C y 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.951

Elaboración, acondicionamiento primario y secundario: Excella GmbH & Co. KG, Nuernberger Str. 12, Feucht, Bavaria 90537, Alemania.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Maria Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono 08002667902

Fecha última revisión:
LPD: 23/Sep/2021

En Uruguay:
Importa y representa: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV – Montevideo – DT: QF Laura Conti
En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT: Tel. 1722

En Paraguay
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to piso. Asunción
DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
TALZENNA 0,25 mg: Certificado de Registro Sanitario N°: 26901-01-EF
TALZENNA 1 mg: Certificado de Registro Sanitario N°: 26900-01-EF
Venta bajo receta.
Procedencia: Argentina

Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel 220418 Asunción. Paraguay.
Para mayor información del producto comunicarse al teléfono: 0098004410268