



TALZENNA
(Talazoparib)
Cápsula

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

TALZENNA 0,25 mg Cápsula
TALZENNA 1 mg Cápsula

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de TALZENNA 0,25 mg y 1 mg contiene: tosilato de talazoparib equivalente a 0,25 mg y 1 mg de talazoparib, respectivamente.

Excipiente(s)

Para conocer la lista completa de los excipientes, consulte la sección 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

5. INDICACIONES Y USO

TALZENNA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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) mutado (*gBRCAm*) y negatividad para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La selección de pacientes para este tratamiento se realiza mediante un método de diagnóstico validado [*consulte Dosis y Administración (6.1)*].

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Selección de Pacientes

La selección de pacientes para el tratamiento de cáncer de mama avanzado con TALZENNA está basado en la presencia de mutaciones de línea germinal BRCA determinadas por un método de diagnóstico validado [*consulte Indicaciones y Uso (5), Estudios Clínicos (15)*].

6.2 Dosis Recomendada

La dosis recomendada de TALZENNA es de 1 mg administrada oralmente 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 toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras deben tragarse enteras y no deben abrirse o disolverse. Si el paciente vomita u omite una dosis, no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

6.3 Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas

Para tratar 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 1 y la Tabla 2. El tratamiento con TALZENNA debe suspenderse si se requieren más de tres reducciones de dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de Dosis para Reacciones Adversas

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

Tabla 2. Modificación y Manejo Terapéutico de Dosis

Monitoree los hemogramas mensualmente y de acuerdo a la practica clínica indicada [*consulte Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Reacciones Adversas	Suspenda TALZENNA hasta que los niveles alcancen	Reanude TALZENNA
Hemoglobina <8 g/dL	>9 g/dL	Reanude TALZENNA en una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/ μ L	\geq 75.000/ μ L	
Recuento de neutrófilos <1000/ μ L	\geq 1500/ μ L	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	\leq Grado 1	Considere reanudar TALZENNA en una dosis reducida o interrumpir el tratamiento

6.4 Modificación de Dosis para Pacientes con Insuficiencia Renal

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 59 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA es 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 de 0,5 mg una vez al día [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.6), Farmacología Clínica (13.3)*].

6.5 Modificación de la Dosis para Administración con Inhibidores de Glucoproteína P (P-gp)

Reduzca la dosis de TALZENNA a 0,75 mg una vez al día cuando se coadministre con ciertos inhibidores de la P-gp. Consulte Interacciones Medicamentosas (10.1) y Farmacología Clínica (13.3) para obtener información adicional sobre interacción con inhibidores de la P-gp.

Cuando se interrumpa el inhibidor de la P-gp, incremente la dosis de TALZENNA (después de 3 a 5 veces la vida media del inhibidor de la P-gp) a la dosis administrada previo a la iniciación del inhibidor de la P-gp [*consulte Interacciones Medicamentosas (10.1), Farmacología Clínica (13.3)*].

7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se ha informado del síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML) en pacientes que recibieron TALZENNA. En general, se ha informado MDS/AML en 2 de 584 pacientes (0,3%) con tumor sólido tratados con TALZENNA en estudios clínicos. La duración del tratamiento con TALZENNA en estos dos pacientes antes de desarrollar MDS/AML fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y/u otros agentes dañinos para el ADN, incluida la radioterapia.

No comience el tratamiento con TALZENNA hasta que los pacientes se hayan recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia previa. Monitoree los hemogramas para detectar citopenia en el periodo inicial y mensualmente a partir de entonces. Para toxicidades hematológicas prolongadas, interrumpa TALZENNA y monitreee recuentos sanguíneos semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado después de 4 semanas, derive al paciente a un hematólogo para realizar pruebas complementarias, incluidos análisis de médula ósea y muestras de sangre para citogenética. Si se confirma MDS/AML, interrumpa el tratamiento con TALZENNA.

8.2 Mielosupresión

Se ha informado de mielosupresión con anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia en pacientes tratados con TALZENNA [consulte *Reacciones Adversas (9)*]. Se informó de anemia de grado 3 o mayor, neutropenia y trombocitopenia en 39%, 21% y 15% de los pacientes que recibían TALZENNA, respectivamente. La interrupción del tratamiento por anemia, neutropenia y trombocitopenia ocurrió en 0,7%, 0,3% y 0,3% de los pacientes respectivamente.

Monitoree el hemogramas para detectar citopenia en el periodo inicial y mensualmente a partir de entonces. No comience 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 dosis (interrupción de dosis con o sin reducción de dosis) [consulte *Modificaciones de Dosis por Reacciones adversas (6.3)*].

8.3 Toxicidad Embriofetal

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en datos de animales, TALZENNA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis causó malformaciones fetales y variaciones esqueléticas estructurales y muerte embriofetal a exposiciones que fueron 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibían la dosis recomendada para seres humanos de 1 mg por día. Informe a las mujeres embarazadas y con capacidad reproductiva del posible daño a un feto. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva utilizar de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por al menos 7 meses después de la última dosis de TALZENNA [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (11.1, 11.3)*, *Farmacología Clínica (13.1)*].

Según los hallazgos de toxicidad genética y estudios de reproducción animal, aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo o que están embarazadas utilizar de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por lo menos 4 meses después de la última dosis de TALZENNA [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (11.1, 11.3)*, *Toxicología No Clínica (14.1)*].

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del inserto:

- Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda [consulte *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Mielosupresión [consulte *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

9.1 Experiencias en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Tratamiento de Cáncer de Mama Metastásico o Localmente Avanzado gBRCAm HER2-negativo

EMBRACA

La seguridad de TALZENNA como monoterapia se evaluó en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en el gen BRCA mutado, HER2-negativo que previamente había recibido no más de 3 líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico, en el que 412 pacientes recibieron TALZENNA 1 mg una vez al día (n = 286) o un agente quimioterapéutico (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) elegido por el profesional de salud (n = 126) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses en pacientes que recibieron TALZENNA y de 3,9 meses en pacientes que recibieron quimioterapia. Hubo interrupciones en la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 65% de los pacientes que recibían TALZENNA y en el 50% de los que recibieron quimioterapia; hubo reducciones de dosis debido a cualquier causa en el 53% de los pacientes que recibían TALZENNA y en el 40% de los pacientes que recibían quimioterapia. Hubo interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 5% de los pacientes que recibían TALZENNA y en el 6% de los pacientes que recibían quimioterapia.

La Tabla 3 y la Tabla 4 resumen las reacciones adversas y alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con TALZENNA o quimioterapia en el estudio EMBRACA.

Tabla 3. Reacciones Adversas ^a (en >20% de los pacientes que recibían TALZENNA) durante el estudio

EMBRACA

Reacciones Adversas	TALZENNA N = 286 (%)			Quimioterapia N = 126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 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 de la nutrición						
Disminución del apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	33	2	0	22	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	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 alteraciones en el lugar de la administración						
Fatiga ^f	62	3	0	50	5	0

Abreviaciones: RA = Reacción Adversa; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; NCI = Instituto Nacional de Cáncer; N = Número de pacientes.

- Clasificadas de acuerdo a NCI CTCAE 4.03.
- Incluye anemia, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida y recuento de glóbulos rojos disminuido.
- Incluye neutropenia febril, neutropenia y neutrófilos disminuidos.
- Incluye trombocitopenia y recuento disminuido de plaquetas.
- Para TALZENNA, Grado 1 en 23% y Grado 2 en 2%. Para quimioterapia, Grado 1 en 20% y Grado 2 en 8%.
- Incluye fatiga y astenia.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado en <20% de los 286 pacientes que recibían TALZENNA, y por lo tanto no se incluyeron en la Tabla 3: dolor abdominal (19%), mareos (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 4. Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Informadas en ≥25% de los Pacientes en EMBRACA

Parámetro	Estudio EMBRACA					
	TALZENNA N ^a = 286 (%)			Quimioterapia N ^a = 126 (%)		
	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
Incremento de glucosa ^b	54	2	0	51	2	0
Incremento de aspartato aminotransferasa	37	2	0	48	3	0
Incremento de fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Incremento de alanina aminotransferasa	33	1	0	37	2	0

Disminución de calcio	28	1	0	16	0	0
-----------------------	----	---	---	----	---	---

Abreviatura: N = Número de pacientes.

- a. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- b. Este número representa la glucosa sin ayunar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia. Puede informar los efectos adversos al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Efectos de Otros Medicamentos en TALZENNA

Efectos de Inhibidores de la P-gp

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

En pacientes con tumores sólidos avanzados, la administración conjunta de un inhibidor de P-gp (itraconazol) aumentó la exposición plasmática de talazoparib en un 56%. En los estudios clínicos, la administración concomitante con inhibidores de la P-gp, incluyendo amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, resultó en un incremento aproximado de 45% en la exposición de talazoparib y un incremento en la tasa de reducción de dosis de TALZENNA. Si no se puede evitar la administración concomitante de TALZENNA con estos inhibidores de la P-gp, reduzca la dosis de TALZENNA [*consulte Dosis y Administración (6.5)*]. Cuando se interrumpe el inhibidor de la P-gp, incremente la dosis de TALZENNA (después de 3 a 5 veces la vida media del inhibidor) a la dosis administrada previo a la iniciación del inhibidor de la P-gp [*consulte Dosis y Administración (6.5), Farmacología Clínica (13.3)*].

Cuando se administre concomitantemente TALZENNA con inhibidores de la P-gp distintos a los enumerados anteriormente, monitoree al paciente en caso de un posible incremento de reacciones adversas [*consulte Dosis y Administración (6.5), Farmacología Clínica (13.3)*].

Efecto de Inhibidores BCRP (Proteína de la resistencia del Cáncer de Mama)

La administración concomitante con inhibidores del BCRP puede aumentar la exposición de talazoparib. Si la administración concomitante no puede evitarse, monitoree a los pacientes en caso de un posible incremento de reacciones adversas durante la administración concomitante [*consulte Farmacología Clínica (13.3)*].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

De acuerdo a los hallazgos de estudios en animales y a su mecanismo de acción [*consulte Farmacología Clínica (13.1)*], TALZENNA puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de TALZENNA en mujeres embarazadas para informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis provocó malformaciones fetales y modificaciones estructurales del esqueleto, además de la muerte embriofetal en exposiciones maternas que fue 0,24 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1 mg diario (*consulte Datos*). Se debe informar a las mujeres embarazadas y con potencia reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de presentar defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de Estados Unidos, se estima que los riesgos de fondo de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario, las ratas preñadas recibieron dosis orales de 0,015, 0,05 y 0,15 mg/kg/día de talazoparib durante el periodo de organogénesis. Talazoparib causó muerte embrionaria en dosis mayores o iguales a 0,015 mg/kg/día (aproximadamente 0,24 veces el ABC en pacientes con la dosis recomendada). Una dosis de 0,015 mg/kg/día provocó una disminución del peso corporal fetal y un aumento en la incidencia de las malformaciones fetales (decaimiento de la protrusión ocular, reducción ocular, división de las esternebras y fusión del arco vertebral cervical) y modificaciones estructurales, entre las que se incluyen la deformación u osificación incompleta de las esternebras, el cráneo, las costillas y las vértebras.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de talazoparib en la leche materna, los efectos del medicamento en la producción de leche o en los niños lactantes. Debido a las posibles reacciones adversas serias de talazoparib en niños lactantes, aconseje a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten a sus hijos mientras se les administra el tratamiento con TALZENNA y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

11.3 Pacientes Femeninos y Masculinos con Capacidad Reproductiva

Análisis de Embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con TALZENNA, se recomienda que las pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva se realicen una prueba de embarazo.

Anticoncepción

Pacientes de sexo femenino

TALZENNA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Recomiende a las pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces mientras se les administra el tratamiento y durante al menos 7 meses después de recibir la última dosis de TALZENNA.

Pacientes de sexo masculino

Teniendo en cuenta los hallazgos de toxicidad genética y estudios de reproducción animal, aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad reproductiva o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TALZENNA y durante al menos 4 meses después de la última dosis [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (11.1), Toxicología No Clínica (14.1)*].

Infertilidad

Pacientes de sexo masculino

Conforme a estudios en animales, TALZENNA puede afectar la fertilidad en hombres con capacidad reproductiva [*consulte Toxicología No Clínica (14.1)*].

11.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TALZENNA en pacientes pediátricos.

11.5 Uso Geriátrico

En los ensayos clínicos de TALZENNA, se inscribieron 494 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron 1 mg diario de TALZENNA como monoterapia, 85 (17%) pacientes tenían ≥ 65 años y se incluyó a 19 (4%) pacientes de ≥ 75 años. Había 5 pacientes que tenían ≥ 85 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de TALZENNA entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar que exista una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

11.6 Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa tienen una mayor exposición a TALZENNA que los pacientes con función renal normal. Reduzca la dosis recomendada de TALZENNA en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 59 mL/min) y severa (CLcr 15 – 29 mL/min). Monitoree a los pacientes con insuficiencia renal severa en busca de posibles reacciones adversas aumentadas y ajuste la dosis en consecuencia [*consulte Dosis y Administración (6.4), Farmacología Clínica (13.3)*]. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min). No se ha estudiado TALZENNA en pacientes que requieren hemodiálisis [*consulte Farmacología Clínica (13.3)*].

11.7 Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado TALZENNA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $3,0 \times$ límite superior normal [LSN] y cualquier nivel de aspartato aminotransferasa [AST]) o insuficiencia hepática severa (bilirrubina total $>3,0 \times$ LSN y cualquier nivel de AST). No se requiere ningún ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total $>1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier nivel de AST) [*consulte Farmacología Clínica (13.3)*].

12. SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico en el caso de una sobredosis de TALZENNA y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, interrumpa el tratamiento con TALZENNA, considere descontaminación gástrica, siga las medidas generales de soporte y trate sintomáticamente.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

Talazoparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluidas PARP1 y PARP2, que desempeñan un papel clave en la reparación del ADN. Estudios *in vitro* con líneas de células cancerígenas que contenían defectos en los genes de reparación del ADN, incluidos BRCA 1 y 2, han demostrado que la citotoxicidad inducida por talazoparib puede involucrar inhibición de la actividad enzimática PARP e incrementar la formación de complejos PARP-ADN que resultan en daño al ADN, disminución en la proliferación de células y apoptosis. La actividad antitumoral de talazoparib se observó en modelos de tumores de cáncer de mama de xenotrasplantes derivados de pacientes humanos que expresaban un BRCA 1 y 2 mutado o de tipo natural.

13.2 Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de talazoparib en la repolarización cardíaca en 37 pacientes con tumores sólidos avanzados. Talazoparib no produjo una gran prolongación de QTc (es decir, mayor que 20 ms), a la dosis recomendada.

13.3 Farmacocinética

Después de la administración oral de la dosis recomendada de 1 mg de TALZENNA una vez al día en los pacientes, la media geométrica [% del coeficiente de variación (CV%)] del ABC y la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) de talazoparib en estado estacionario fue de 208 (37%) ng.hr/mL y 16,4 (32%) ng/mL, respectivamente. La farmacocinética (PK) de talazoparib es lineal de 0,025 mg a 2 mg (2 veces la dosis recomendada). La mediana de la tasa de acumulación de talazoparib siguiendo 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 estado de equilibrio en el plazo de 2 a 3 semanas.

Absorción

Luego de la administración oral de talazoparib, la mediana del tiempo en la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) era generalmente entre 1 a 2 horas después de la dosis.

Efecto de los Alimentos

Luego de una dosis única oral de 0,5 mg de TALZENNA con comida alta 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

mediana de la $C_{\text{máx}}$ de talazoparib disminuyó en 46%, la mediana de $T_{\text{máx}}$ se retrasó de 1 a 4 horas y el ABC_{inf} no se vio afectada.

Distribución

El volumen de distribución promedio aparente de talazoparib es 420 L. La unión a proteínas de talazoparib es 74% *in vitro* y es independiente de la concentración de talazoparib.

Eliminación

La vida media plasmática terminal promedio (\pm desviación estándar) de talazoparib es 90 (\pm 58 horas), y la media de eliminación oral aparente (variabilidad interpacientes) es 6,45 L/h (31,1%) en pacientes con cáncer.

Metabolismo

Talazoparib sufre un metabolismo hepático mínimo. La vía metabólica identificada de talazoparib en seres humanos incluye monooxidación, deshidrogenación, conjugación con cisteína de mono-desfluoro-talazoparib y conjugación con glucurónido.

Excreción

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

Poblaciones Específicas

La edad (18 a 88 años), el sexo, la raza (361 caucásicos, 41 asiáticos, 16 de raza negra, 9 de otra raza y 63 sin informar) y el peso corporal (36 kg a 162 kg) no tuvieron ningún efecto clínico relevante en la PK de talazoparib.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes con Insuficiencia renal

La exposición total en estado estacionario de talazoparib (ABC_{0-24}) aumentó en un 12%, 43% y 163% en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 - 89 mL/min/1.73m²), moderada (TFGe 30 - 59 mL/min/1.73m²), y severa (TFGe 15 - 29 mL/min/1.73m²), respectivamente, en relación a pacientes con función renal normal (TFGe \geq 90 mL/min/1.73m²). La concentración máxima de talazoparib en estado estacionario ($C_{\text{máx}}$) aumentó en un 11%, 32% y 89% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en relación a pacientes con función renal normal. La PK de talazoparib no ha sido estudiada en pacientes que requieran hemodiálisis. No hubo evidencia de una relación entre la unión a proteínas de talazoparib y la función renal.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1,0 \times$ LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier nivel de AST) no tuvo ningún efecto en la PK de talazoparib. La PK de talazoparib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $3,0 \times$ LSN y cualquier nivel de AST) o severa (bilirrubina total $> 3,0 \times$ LSN y cualquier nivel de AST).

Estudios de Interacción Medicamentosa

Efectos de Otros Medicamentos en Talazoparib

Efectos de Inhibidores de la P-gp: En pacientes con tumores sólidos avanzados, la administración conjunta de un inhibidor de la P-gp (dosis múltiples de 100 mg dos veces al día de itraconazol) con una dosis única de 0.5 mg de talazoparib aumentó el ABC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ de talazoparib en aproximadamente un 56% y 40%, respectivamente. El análisis de PK poblacional mostró que la administración concomitante con inhibidores de la P-gp incluyendo amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo en estudios clínicos incrementó la exposición de talazoparib en 45% [*consulte Dosis y Administración (6.5), Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

La administración concomitante con inhibidores de la P-gp incluidos azitromicina, atorvastatina, diltiazem, felodipino, fluvoxamina y quercetina en estudios clínicos incrementó la exposición de talazoparib en 8% [*consulte Dosis y Administración (6.5), Interacciones Medicamentosas (10)*].

Efectos de Inductores de la P-gp: En pacientes con tumores sólidos avanzados, la administración conjunta de un inductor de P-gp (dosis múltiples de 600 mg una vez al día de rifampicina) con una dosis única de 1 mg de talazoparib aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de talazoparib en un 37% sin ningún efecto sobre la exposición a talazoparib.

Efecto de Inhibidores de la BCRP: El efecto de los inhibidores de la BCRP en la PK de talazoparib no se ha estudiado. La administración concomitante con inhibidores de la BCRP puede aumentar la exposición de talazoparib [*consulte Interacciones Medicamentosas (10)*].

Efectos de Agentes Reductores de Ácido en Talazoparib: La coadministración con agentes reductores de ácido incluyendo inhibidores de la bomba de protones (PPI), antagonistas del receptor 2 de histamina (H_2RA) u otros agentes reductores de ácido no tiene ningún efecto en la absorción de talazoparib.

Estudios In Vitro

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

Talazoparib no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos [OCT]1, OCT2, transportador de aniones orgánicos [OAT]1, OAT3, bomba exportadora de sales biliares [BSEP], proteínas de extrusión multidroga y toxina [MATE]1 y MATE2-K.

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

Talazoparib no es un inhibidor de los transportadores incluidos el P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, MATE1 y MATE2-K.

Talazoparib no es un inhibidor de uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT), isoformas (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, BSEP, 2B7 y 2B15).

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con talazoparib.

Talazoparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos de sangre periférica y en un ensayo de micronúcleo de médula ósea *in vivo* en ratas. La clastogenicidad es coherente con la inestabilidad genómica que resulta de la farmacología primaria de talazoparib, lo que indica la posible genotoxicidad en humanos. Talazoparib no fue mutagénico en el análisis de mutación reversa bacteriana (Ames).

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con talazoparib. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados a talazoparib en los testículos y epidídimo en dosis mayores o iguales a 0,04 mg/kg/día en ratas y dosis mayores o iguales a 0,01 mg/kg/día en perros incluyeron peso de órganos disminuido, residuos celulares luminales, disminución de esperma y atrofia/degeneración. 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 en dosis mayores o iguales a 1 mg/kg/día de talazoparib, aproximadamente 9,5 veces el ABC en pacientes a la dosis recomendada.

15. ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio EMBRACA (NCT01945775)

Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico por el gen, deletéreo o sospechado deletéreo, BRCA de línea germinal mutado (*gBRCAm*) HER2-negativo

El estudio EMBRACA (NCT01945775) fue un estudio abierto en el que se aleatorizaron (2:1) pacientes (N = 431) con cáncer de mama gen BRCA mutado HER2-negativo localmente avanzado o metastásico para recibir TALZENNA 1 mg o quimioterapia a elección del profesional de salud (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según la quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (0 comparado con 1, 2 o 3), según el estado triple negativo de la enfermedad (cáncer de mama triple negativo [TNBC] comparado con cáncer de mama no TNBC) e historia de metástasis en sistema nervioso central (SNC) (sí o no).

Los pacientes recibieron no más de 3 regímenes previos de quimioterapia citotóxica para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se requería que los pacientes hayan recibido tratamiento con antraciclina y/o un taxano (a menos que estuviera contraindicado) en el entorno de tratamiento neoadyuvante, adyuvante y/o metastásico. Se permitió el tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica o avanzada sin quimioterapia adyuvante previa si el investigador determinaba que 1 de las 4 elecciones de quimioterapia en el grupo control sería una opción de tratamiento apropiada para el paciente. Se requería que los pacientes con terapia previa con un compuesto de platino para la enfermedad avanzada no tuvieran ninguna evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia con el compuesto de platino. No se permitía ningún tratamiento previo con un inhibidor de PARP. De los 431 pacientes aleatorizados en el estudio EMBRACA, se confirmó centralmente que 408 (95%) tenían una gen BRCA mutado deletéreo sospechado o confirmado utilizando un ensayo del estudio clínico; de los cuales se confirmaron 354 (82%) utilizando el análisis BRCAanalysis CDx[®]. El estado de mutación de BRCA (gen de susceptibilidad de cáncer de mama 1 [BRCA1] positivo o gen de susceptibilidad de cáncer de mama 2 [BRCA2] positivo) era similar en los dos grupos de tratamiento.

La mediana de edad de los pacientes tratados con TALZENNA era 45 años (rango de 27 a 84) y 50 años (rango de 24 a 88) entre los pacientes tratados con quimioterapia. Entre todos los pacientes aleatorizados, 1% contra 2% eran hombres, 67% contra 75% eran caucásicos, 11% contra 11% eran asiáticos y 4% contra 1% eran de raza negra o afroamericanos en los grupos de TALZENNA y quimioterapia, respectivamente. Casi todos los pacientes (98%) en ambos grupos de tratamiento tenían una Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. Aproximadamente 56% de los pacientes tenían enfermedad con receptor de estrógeno positivo y/o receptor de progesterona positivo; 44% de los pacientes tenían enfermedad triple negativa, y las proporciones estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. Quince por ciento (15%) de los pacientes en el grupo de TALZENNA y 14% de los pacientes en el grupo de quimioterapia tenían antecedentes de metástasis en el SNC. Noventa y uno por ciento (91%) de los pacientes en el grupo de TALZENNA habían recibido terapia con taxanos previamente y 85% había recibido terapia con antraciclina previamente en cualquier entorno. Dieciséis por ciento (16%) de los pacientes en el grupo de TALZENNA y 21% de los pacientes en el grupo de quimioterapia habían recibido terapia con un compuesto de platino en cualquier entorno. La mediana del número de regímenes citotóxicos previos para pacientes con cáncer de mama avanzado era uno; 38% no recibieron un régimen citotóxico para enfermedad metastásica o avanzada, 37% recibió uno, 20% recibió dos y 5% recibió tres o más regímenes citotóxicos previos.

La medida del criterio de eficacia principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según el Criterio de Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, determinada por una revisión central independiente ciega (BICR). Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para TALZENNA al compararla con quimioterapia. Un análisis de sensibilidad de la PFS evaluada por un investigador fue coherente con los resultados de la PFS evaluada por BICR. Se observaron resultados de PFS coherentes en todos los subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación del estudio (línea de terapia, estado de TNBC y antecedentes de metástasis en SNC). Los datos de supervivencia en general (OS) no se habían procesado al momento del análisis de PFS (el 38% de pacientes había muerto). Los datos de eficacia del estudio EMBRACA se resumen en la Tabla 5 y las curvas de Kaplan-Meier para PFS se muestran en la Figura 1.

Tabla 5. Resumen de Resultados de Eficacia: Estudio EMBRACA

	TALZENNA	Quimioterapia
Supervivencia Libre de Progresión por BICR	N = 287	N = 144
Eventos, número (%)	186 (65)	83 (58)
Mediana de Meses (95% IC)	8,6 (7,2, 9,3)	5,6 (4,2, 6,7)
Cociente de riesgo (95% IC) ^a	0,54 (0,41, 0,71)	
Valor p ^b	p<0,0001	
Pacientes con Enfermedad Cuantificable por Investigador ^c	N = 219	N = 114
Tasa de Respuesta Objetiva, % (95% IC) ^d	50,2 (43,4, 57,0)	18,4 (11,8, 26,8)
Mediana de la Duración de la Respuesta ^e en Meses (95% IC)	6,4 (5,4, 9,5)	3,9 (3,0, 7,6)

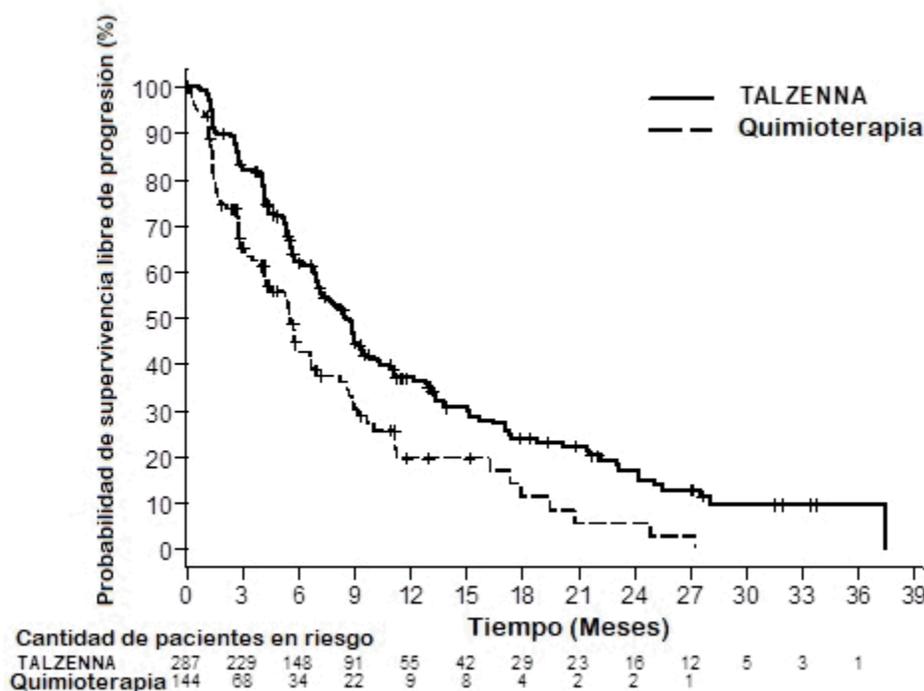
Tabla 5. Resumen de Resultados de Eficacia: Estudio EMBRACA

	TALZENNA	Quimioterapia
--	----------	---------------

Abreviaciones: BICR = Revisión Central Independiente Ciega; IC = Intervalo de Confianza.

- a. El cociente de riesgo se estimó de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por uso previo de quimioterapia para enfermedad metastásica (0 comparado con 1, 2 o 3), por estado triple negativo de la enfermedad (cáncer de mama triple negativo [TNBC] comparado con cáncer de mama no TNBC) e historia de metástasis en sistema nervioso central (sí o no).
- b. Valores P de la prueba de rangos logarítmicos estratificada (bilateral).
- c. Conducido en la población con intención de tratar (ITT) con enfermedad cuantificable en el periodo inicial.
- d. Tasa de respuesta en base a respuestas confirmadas.
- e. Mediana estimada por probabilidades de Kaplan-Meier.

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



16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de Excipientes

Celulosa microcristalina siliconada (tipo 50) y celulosa microcristalina siliconada (tipo 90).

16.2 Incompatibilidades

No conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No exceda la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

16.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Consulte las condiciones de almacenamiento que se indican en el empaque.

16.5 Precauciones Especiales para Desecho y Otras Manipulaciones

Todo residuo o medicamento que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Teléfono: +511 615-2100 (Perú)

