

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALZENNA® Cápsulas 0,1 mg TALZENNA® Cápsulas 0,25 mg TALZENNA® Cápsulas 1 mg (Talazoparib)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

## Talzenna 0,1 mg cápsulas

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

## Talzenna 0,25 mg cápsulas

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

#### Talzenna 1 mg cápsulas

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

## Talzenna 0,1 mg cápsulas

Cápsula opaca de 14 mm × 5 mm, aproximadamente, con una tapa de color blanco (impresa con "Pfizer" en negro) y un cuerpo blanco (impreso con "TLZ 0.1" en negro).

## Talzenna 0,25 mg cápsulas

Cápsula opaca de  $14 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ , aproximadamente, con una tapa de color marfil (impresa con "Pfizer" en negro) y un cuerpo blanco (impreso con "TLZ 0.25" en negro).

#### Talzenna 1 mg cápsulas

Cápsula opaca de 14 mm × 5 mm, aproximadamente, con una tapa de color rojo claro (impresa con "Pfizer" en negro) y un cuerpo blanco (impreso con "TLZ 1" en negro).

### 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

### Cáncer de mama

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una



antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos (ver sección 5.1). Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

### Cáncer de próstata

Talzenna está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en los que la quimioterapia no está clínicamente indicada.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Talzenna se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

## Selección de pacientes

#### Cáncer de mama

Para el tratamiento del cáncer de mama con Talzenna se debe seleccionar a los pacientes en función de la presencia de mutaciones BRCA germinales deletéreas o sospechosas de ser deletéreas determinadas por un laboratorio con experiencia que utilice un método de análisis validado.

El asesoramiento genético para pacientes con mutaciones BRCA debe realizarse de acuerdo con la normativa local, según corresponda.

## Cáncer de próstata

No es necesario realizar pruebas de mutación tumoral para la determinación de para seleccionar a los pacientes con CPRCm para el tratamiento con Talzenna.

#### Posología

## Talzenna en monoterapia (cáncer de mama)

La dosis recomendada es de 1 mg de talazoparib administrado una vez al día. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

### Talzenna en combinación con enzalutamida (cáncer de próstata)

La dosis recomendada es de 0,5 mg de talazoparib en combinación con 160 mg de enzalutamida administrados una vez al día. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) debe continuar durante el tratamiento en pacientes no castrados quirúrgicamente.

Consulte el folleto de información de enzalutamida para conocer la posología recomendada.

#### Dosis olvidada

Si el paciente vomita u olvida una dosis de Talzenna, no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual.

### *Ajuste de dosis*

Para tratar las reacciones adversas al medicamento, se debe considerar, en función de la gravedad y el cuadro clínico, la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis (ver tabla 1). Los niveles de reducción de dosis recomendados para talazoparib en monoterapia (cáncer de mama) y para talazoparib cuando se utiliza en combinación con enzalutamida (cáncer de próstata) se indican en la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.



Se debe obtener un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con talazoparib y controlarse de forma mensual y cuando esté clínicamente indicado (ver tabla 1 y sección 4.4).

 Tabla 1.
 Ajustes de dosis en caso de reacciones adversas

	Suspender el tratamiento con Talzenna hasta que los niveles se recuperen	Reanudar el tratamiento con Talzenna
Hemoglobina < 8 g/dL	$\geq$ 9 g/dL	
Recuento de plaquetas < 50.000/μL	$\geq 75.000/\mu L$	Reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis
Recuento de neutrófilos < 1000/μL	$\geq 1500/\mu L$	más baja
Reacciones adversas no hematológicas Grado 3 o Grado 4	≤ Grado 1	Considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis más baja o suspender el tratamiento

Tabla 2. Niveles de reducción de dosis para talazoparib en monoterapia (cáncer de mama)

	Nivel de dosis de talazoparib (cáncer de mama)
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Tabla 3. Niveles de reducción de dosis para talazoparib cuando se utiliza en combinación con enzalutamida (cáncer de próstata)

`	Nivel de dosis de talazoparib (cáncer de próstata)
Dosis inicial recomendada	0,5 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,35 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,25 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,1 mg una vez al día

Consulte el folleto de información de enzalutamida para el ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas a enzalutamida.

El uso previsto de la cápsula de 0,1 mg es respaldar las modificaciones de la dosis y no es intercambiable con otras concentraciones.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp)

### Talzenna en monoterapia (cáncer de mama)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos. Si la administración concomitante con un inhibidor potente de la P-gp no se puede evitar, la dosis de Talzenna se debe reducir a la siguiente dosis más baja. Cuando se interrumpa la administración del inhibidor potente de la P-gp, se debe aumentar la dosis de Talzenna (tras 3–5 semividas del inhibidor de la P-gp) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente de la P-gp (ver sección 4.5).



### Talzenna en combinación con enzalutamida (cáncer de próstata)

No se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de inhibidores de la P-gp sobre la exposición a talazoparib cuando este se administra en combinación con enzalutamida. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib (ver sección 4.5).

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq 1 \times$  límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] >LSN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN y cualquier valor de AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 × LSN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3,0 × LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Talzenna en combinación con enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que no se ha establecido la farmacocinética y la seguridad en estos pacientes (ver sección 5.2).

### Insuficiencia renal

### Cáncer de mama

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (60 mL/min ≤ aclaramiento de creatinina [CLcr] < 90 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min), la dosis inicial recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (15 mL/min ≤ CLcr < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada de Talzenna es de 0,5 mg una vez al día. Talzenna no se ha estudiado en pacientes con CLcr < 15 mL/min ni en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 5.2).

### Cáncer de próstata

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (60 mL/min  $\leq$  aclaramiento de creatinina [CLcr] < 90 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (30 mL/min  $\leq$  CLcr < 60 mL/min), la dosis recomendada de Talzenna es de 0,35 mg una vez al día en combinación con enzalutamida por vía oral una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (15 mL/min  $\leq$  CLcr < 30 mL/min), la dosis recomendada de Talzenna es de 0,25 mg una vez al día en combinación con enzalutamida una vez al día. Talzenna no se ha estudiado en pacientes con CLcr < 15 mL/min ni en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 5.2).

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Talzenna en niños y adolescentes < 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Talzenna se administra por vía oral. Para evitar el contacto con el contenido de la cápsula, las cápsulas deben tragarse enteras y no se deben abrir ni disolver. Se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

### 4.3 Contraindicaciones

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

Lactancia (ver sección 4.6).



### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Mielosupresión

Se ha notificado mielosupresión que consiste en anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia en pacientes tratados con talazoparib (ver sección 4.8). No debe iniciar el tratamiento con talazoparib hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por el tratamiento previo ( $\leq$  Grado 1).

Se deben tomar precauciones para controlar de forma rutinaria los parámetros hematológicos y los signos y síntomas asociados con anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia en pacientes que reciben talazoparib. Si ocurren tales acontecimientos, se recomiendan modificaciones de la dosis (reducción o interrupción) (ver sección 4.2). Se puede usar tratamiento de apoyo con o sin transfusiones de sangre y/o plaquetas y/o la administración de factores estimulantes de colonias, según proceda.

## Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se han notificado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron inhibidores de la poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa (PARP), incluido talazoparib. En general, se ha notificado SMD/LMA en < 1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con talazoparib en estudios clínicos (ver sección 4.8). Los posibles factores que contribuyen al desarrollo de SMD/LMA incluyen la quimioterapia previa con platino, otros agentes que dañan el ADN o la radioterapia. Se deben obtener hemogramas completos al inicio del tratamiento y controlarse mensualmente para detectar signos de toxicidad hematológica durante el tratamiento. Si se confirma SMD/LMA, se debe interrumpir el tratamiento con talazoparib.

### Acontecimientos tromboembólicos venosos

En pacientes con CPRCm se observó una mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos con Talzenna en combinación con enzalutamida en comparación con enzalutamida en monoterapia. Se debe vigilar a los pacientes por si se produjeran signos y síntomas clínicos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y tratarlos según proceda desde el punto de vista médico (ver sección 4.8).

### Anticoncepción en mujeres en edad fértil

Talazoparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y en un ensayo *in vivo* de los micronúcleos de médula ósea en ratas, pero no mutagénico en la prueba de Ames (ver sección 5.3), y puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6). Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras reciben Talzenna y no deben estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Se debe realizar una prueba de embarazo en todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento.

Se requiere un método anticonceptivo altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con Talzenna y durante al menos 7 meses tras finalizar el tratamiento. Dado que no está recomendado el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con cáncer de mama, se deben utilizar dos métodos anticonceptivos no hormonales y complementarios (ver sección 4.6).

Se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (incluso tras la vasectomía) durante el tratamiento con Talzenna y durante al menos 4 meses tras la dosis final.



## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Talazoparib es un sustrato de los transportadores de medicamentos P-gp y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) que se elimina principalmente por aclaramiento renal como compuesto inalterado.

Agentes que pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de talazoparib

Inhibidores de la P-gp

#### Efecto de enzalutamida

La administración concomitante con 160 mg de enzalutamida aumenta aproximadamente 2 veces la exposición a talazoparib. La administración de talazoparib 0,5 mg al día en combinación con enzalutamida alcanza aproximadamente la misma concentración mínima en estado estacionario (C<sub>min</sub>) que con talazoparib 1 mg al día (ver sección 5.2). Cuando Talzenna se administra concomitantemente con enzalutamida, la dosis inicial de Talzenna es de 0,5 mg (ver sección 4.2). No se ha cuantificado el efecto de la interacción de dosis distintas de 160 mg de enzalutamida con talazoparib.

No se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de otros inhibidores de la P-gp sobre la exposición a talazoparib cuando este se administra en combinación con enzalutamida. Si no se puede evitar la administración concomitante de inhibidores de la P-gp, cuando Talzenna se administra con enzalutamida, se debe vigilar al paciente por si se produjera un posible aumento de las reacciones adversas.

## Efecto de otros inhibidores de la P-gp

Los datos de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados indicaron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de un inhibidor de la P-gp, itraconazol 100 mg dos veces al día, con una dosis única de talazoparib 0,5 mg, aumentó la exposición total a talazoparib (ABC $_{\rm inf}$ ) y la concentración máxima ( $C_{\rm máx}$ ) en aproximadamente un 56% y un 40%, respectivamente, en relación con una dosis única de talazoparib 0,5 mg administrada en monoterapia. El análisis farmacocinético (FC) poblacional también ha mostrado que el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp aumentó la exposición a talazoparib en un 45%, en relación con la administración de talazoparib en monoterapia.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp (incluidos, pero no limitados a, amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistat, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir y verapamilo). Si la administración concomitante con un inhibidor potente de la P-gp no se puede evitar, se debe reducir la dosis de Talzenna (ver sección 4.2).

#### Inductores de la P-gp

Los datos de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados indicaron que la administración concomitante de una dosis única de talazoparib 1 mg con múltiples dosis diarias de un inductor de la P-gp, rifampicina 600 mg, administrado de forma concomitante 30 minutos antes de talazoparib en el día de administración de talazoparib, la C<sub>máx</sub> de talazoparib aumentó en un 37%, aproximadamente, mientras que el ABC<sub>inf</sub> no se vio afectado en relación a una dosis única de talazoparib 1 mg administrado en monoterapia. Este hecho se debe probablemente al efecto neto tanto de la inducción como de la inhibición de la P-gp por la rifampicina bajo las condiciones de probadas en el estudio de interacción farmacológica. No se requieren ajustes de dosis de talazoparib cuando se administra de forma concomitante con rifampicina. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de otros inductores de la P-gp sobre la exposición a talazoparib. Otros inductores de la P-gp (incluidos, entre otros, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a talazoparib.

### Inhibidores de la BCRP

El efecto de los inhibidores de la BCRP en la FC de talazoparib no se ha estudiado *in vivo*. La administración concomitante de talazoparib con inhibidores de la BCRP puede aumentar la exposición



a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la BCRP (incluidos, pero no limitados a, curcumina y ciclosporina). Si no se puede evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de la BCRP, se debe controlar al paciente para detectar un potencial aumento de las reacciones adversas.

### Efecto de los agentes reductores de ácido

El análisis FC poblacional indica que la administración concomitante de agentes reductores de ácido, incluidos los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas del receptor 2 de histamina (H<sub>2</sub>RA, por sus siglas en inglés) u otros medicamentos reductores de ácido no tuvo un impacto significativo en la absorción de talazoparib.

### Anticoncepción hormonal sistémica

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica entre talazoparib y anticonceptivos orales.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

## Mujeres en edad fértil/Anticoncepción masculina y femenina

Las mujeres con potencial reproductivo no deben quedar embarazadas mientras reciben Talzenna y no deben estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento (ver sección 4.4).

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver sección 4.4) antes de comenzar el tratamiento con talazoparib, durante el tratamiento y durante 7 meses tras interrumpir el tratamiento con talazoparib. Dado que no está recomendado el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con cáncer de mama, se deben utilizar dos métodos anticonceptivos no hormonales y complementarios. Se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil o parejas embarazadas que usen un método anticonceptivo efectivo (incluso tras la vasectomía) durante el tratamiento con Talzenna y durante al menos 4 meses tras la dosis final (ver sección 4.4).

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Talzenna en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). Talzenna puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se recomienda utilizar Talzenna durante el embarazo, ni en mujeres con potencial reproductivo que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver sección 4.4).

### Lactancia

Se desconoce si talazoparib se excreta en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en los lactantes, por lo que la lactancia esta contraindicada durante el tratamiento con Talzenna y durante al menos 1 mes tras la dosis final.

#### **Fertilidad**

No hay información sobre la fertilidad en los pacientes. Según los hallazgos preclínicos en los testículos (parcialmente reversibles) y los ovarios (reversibles), Talzenna puede afectar a la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Talzenna sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir fatiga/astenia o mareos tras la administración de talazoparib.



Cuando Talzenna se administre en combinación con enzalutamida, consulte también la información del producto completa acerca de los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### 4.8 Reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Talzenna se basa en datos combinados de 1088 pacientes, incluidos 690 pacientes que recibieron talazoparib en monoterapia a una dosis de 1 mg al día en estudios clínicos para tumores sólidos y 398 pacientes con CPRCm que recibieron talazoparib 0,5 mg en combinación con enzalutamida 160 mg en el estudio TALAPRO-2.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq$  20%) en pacientes que recibieron talazoparib en estos estudios clínicos fueron anemia (55,6%), fatiga (52,5%), náuseas (35,8%), neutropenia (30,3%), trombocitopenia (25,2%) y apetito disminuido (21,1%). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq$  10%) de Grado  $\geq$  3 de talazoparib fueron anemia (39,2%), neutropenia (16,5%) y trombocitopenia (11,1%).

Las modificaciones de la dosis (reducciones de la dosis o interrupciones del tratamiento) debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 58,7% de los pacientes que recibieron Talzenna 1 mg en monoterapia. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a modificaciones de la dosis fueron anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) y trombocitopenia (9,9%). La interrupción permanente del tratamiento debida a una reacción adversa se produjo en el 2,9% de los pacientes que recibieron Talzenna; la más frecuente fue la anemia (0,6%). La mediana de la duración de la exposición fue de 5,6 meses (intervalo de 0,0 a 70,2).

Las interrupciones de la dosis de Talzenna debidas a reacciones adversas se produjeron en el 62,1% de los pacientes con CPRCm que recibieron Talzenna en combinación con enzalutamida; la más frecuente fue la anemia (44%). Las reducciones de las dosis de Talzenna debidas a reacciones adversas se produjeron en el 52,8% de los pacientes; la más frecuente fue la anemia (43,2%). La interrupción permanente de Talzenna debida a reacciones adversas se produjo en el 18,8% de los pacientes; la más frecuente fue la anemia (8,3%). La mediana de la duración de la exposición a talazoparib fue de 86 semanas (intervalo de 0,29 a 186,14).

### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas basadas en un conjunto de datos agrupados según la clasificación por órganos y sistemas y por categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ) a < 1/100) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas basadas en los datos agrupados de 8 estudios (N = 1088)

1 abia 4. Reactiones adversas basadas en los datos agrupados de o estudios (11 – 1000)				
Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia Término preferente	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	, ,			
(incluyendo quistes y pólipos)				
Poco frecuentes				
Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	
agudaª				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Muy frecuentes				
Trombocitopenia <sup>b</sup>	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)	
Anemia <sup>c</sup>	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)	



Clasificación por órganos y sistemas	Todos los	Grado 3	Grado 4
Frecuencia	grados	n (%)	
Término preferente	n (%)	H (70)	n (%)
Neutropenia <sup>d</sup>	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leucopenia <sup>e</sup>	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
Frecuentes			
Linfopenia <sup>f</sup>	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes			
Apetito disminuido	230 (21,1)	11 (1,0)	0(0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes			
Mareo	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Cefalea	207 (19,0)	8 (0,7)	N/A
Frecuentes			
Disgeusia	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos vasculares			
Frecuentes			
Tromboembolismo venoso*g	36 (3,3)	23 (2,1)	2 (0,2)
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes			
Vómitos	167 (15,3)	9 (0,8)	0(0,0)
Diarrea	205 (18,8)	4 (0,4)	0(0,0)
Náuseas	389 (35,8)	10 (0,9)	N/A
Dolor abdominal <sup>h</sup>	162 (14,9)	12 (1,1)	N/A
Frecuentes			
Estomatitis	54 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	69 (6,3)	0 (0,0)	N/A
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes			
Alopecia	189 (17,4)	N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar			
de administración			
Muy frecuentes			
Fatiga <sup>i</sup> Abreviaturas: $n = n$ úmero de pacientes: $N/A = n$ o anlicable	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Abreviaturas: n = número de pacientes; N/A = no aplicable.

- \* Se notificaron reacciones adversas de Grado 5.
  - <sup>a</sup> Ver también la sección 4.4.
  - b Incluye los términos preferentes de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.
  - <sup>c</sup> Incluye los términos preferentes de anemia, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida y recuento de glóbulos rojos disminuido.
  - d Incluye los términos preferentes de neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.
  - <sup>e</sup> Incluye los términos preferentes de leucopenia y recuento de glóbulos blancos disminuido.
  - f Incluye los términos preferentes de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.
  - g Incluye los términos preferentes de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia venosa y trombosis venosa. Ver también la sección 4.4.
  - <sup>h</sup> Incluye los términos preferentes de dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, malestar abdominal y dolor en la zona inferior del abdomen.
  - <sup>i</sup> Incluye los términos preferentes de fatiga y astenia.

# Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

## Mielosupresión

Las reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión tales como anemia, neutropenia y trombocitopenia se notificaron con mucha frecuencia en pacientes tratados con talazoparib. Se notificaron acontecimientos relacionados con la mielosupresión de Grado 3 y Grado 4 para anemia en



el 37,8% y el 1,5% de los pacientes, para neutropenia en el 15,0% y el 1,6% de los pacientes y para trombocitopenia en el 8,1% y el 3,0% de los pacientes. No se notificaron muertes debidas a las reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión.

En los estudios en monoterapia (población de 1 mg/día), los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con la mielosupresión asociados a modificaciones de la dosis fueron anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) y trombocitopenia (9,9%), que se notificaron en hasta el 30% de los pacientes del grupo de talazoparib 1 mg/día, aproximadamente, y el que se asoció a la suspensión permanente del medicamento del estudio fue la anemia, que se notificó en el 0,6% de los pacientes.

En los pacientes con CPRCm tratados con talazoparib en combinación con enzalutamida, la anemia provocó la interrupción de la dosis de talazoparib en el 44,0% de los pacientes, la disminución del recuento de neutrófilos en el 13,6% de los pacientes y la disminución del recuento de plaquetas en el 7,8% de los pacientes. En total, el 42,5% de los pacientes necesitaron transfusiones de sangre. La transfusión de sangre más frecuente fue el concentrado de glóbulos rojos, que se transfundió en el 39,2% de los pacientes. La suspensión por anemia, neutropenia y trombocitopenia se produjo en el 8,3%, el 3,3% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente.

### 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Subdepartamento Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile a través del sistema SVI, en el siguiente enlace: <a href="https://svi.ispch.gob.cl/isp/index">https://svi.ispch.gob.cl/isp/index</a>, en la opción notificación profesional.

Si cualquiera de estos efectos secundarios persiste o se torna molesto, por favor informe a su médico. Si nota usted algún efecto secundario que no se mencione en este prospecto, por favor consulte a su médico o al farmacéutico.

### 4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con talazoparib es limitada. No se notificaron reacciones adversas en un paciente que de forma accidental se tomó treinta cápsulas de 1 mg de talazoparib el día 1 y que fue tratado de manera inmediata con descontaminación gástrica. Los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con talazoparib y los médicos deben considerar el lavado gástrico, seguir las medidas de soporte generales y tratamiento sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK04.

#### Mecanismo de acción

Talazoparib es un inhibidor de las enzimas PARP, PARP1 (CI<sub>50</sub> = 0,7 nM) y PARP2 (CI<sub>50</sub> = 0,3 nM). Las enzimas PARP (por sus siglas en inglés) participan en las vías de señalización de la respuesta celular al daño del ADN, como la reparación del ADN, la transcripción de genes y la muerte celular. Los inhibidores de PARP (iPARP) ejercen efectos citotóxicos en las células cancerosas por medio de 2 mecanismos, la inhibición de la actividad catalítica de PARP y la captura de PARP, por lo que la proteína PARP unida a un iPARP no se disocia fácilmente de un daño en el ADN, evitando así la reparación, replicación y transcripción del ADN, lo que finalmente da lugar a una apoptosis y/o muerte celular. El tratamiento de líneas celulares cancerosas con anomalías en los genes de reparación del ADN con talazoparib como único agente conlleva un aumento de los niveles de γH2AX, un marcador de roturas del ADN bicatenario, y da lugar a una disminución de la proliferación celular y un aumento de



la apoptosis. También se observó actividad antitumoral de talazoparib en un modelo de cáncer de mama con mutaciones BRCA de xenotrasplante derivado de paciente (XDP), donde el paciente se había tratado previamente con una pauta basada en platino, así como en un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata positivo para receptores de andrógenos (RA). En estos modelos de XDP, talazoparib redujo el crecimiento del tumor y aumentó el nivel de γH2AX y la apoptosis en los tumores.

Los efectos antitumorales de la inhibición combinada de la actividad de PARP y el RA se basan en los siguientes mecanismos: la inhibición de la señalización del RA suprime la expresión de los genes de reparación de la recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), incluido BRCA1, lo que provoca sensibilidad a la inhibición de PARP. Se ha demostrado que la actividad de PARP1 es necesaria para la función máxima del RA, por lo que la inhibición de PARP puede reducir la señalización del RA y aumentar la sensibilidad a los inhibidores de la señalización del RA. La resistencia clínica al bloqueo del RA se asocia a veces a la codeleción de RB1 y BRCA2, que a su vez se asocia a la sensibilidad a la inhibición de PARP.

## Electrofisiología cardíaca

El efecto de talazoparib en la repolarización cardíaca se evaluó mediante el uso de electrocardiogramas (ECG) sincrónicos para evaluar la relación entre el cambio del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) desde el inicio del estudio y las concentraciones plasmáticas correspondientes de talazoparib en 37 pacientes con tumores sólidos avanzados. Talazoparib no tuvo un efecto clínicamente relevante en la prolongación del QTc a la dosis máxima en monoterapia clínicamente recomendada de 1 mg una vez al día.

### Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutaciones BRCA germinales (gBRCAm) HER2 negativo

### Estudio EMBRACA

EMBRACA fue un estudio abierto, aleatorizado, paralelo y multicéntrico de 2 grupos de Talzenna frente a quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorelbina) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutaciones BRCA germinales HER2 negativo que no habían recibido más de 3 tratamientos de quimioterapia citotóxica previos para su enfermedad metastásica o localmente avanzada. Los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina y/o un taxano (a menos que estuvieran contraindicados) en el ámbito neoadyuvante, adyuvante y/o metastásico. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con platino para el cáncer avanzado no debían presentar indicios de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. No se permitió ningún tratamiento previo con iPARP.

De los 431 pacientes aleatorizados en el estudio EMBRACA, se confirmó centralmente que 408 (95%) tenían mutaciones BRCA germinales deletéreas o sospechosas de ser deletéreas mediante tests en ensayos clínicos; de los cuales 354 (82%) se confirmaron usando el BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>. El estado de la mutación BRCA (gen de susceptibilidad al cáncer de mama 1 [BRCA1] positivo o gen de susceptibilidad al cáncer de mama 2 [BRCA2] positivo) fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Un total de 431 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Talzenna 1 mg cápsulas una vez al día o quimioterapia a dosis estándar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. De los 431 pacientes aleatorizados en EMBRACA, 287 fueron aleatorizados al grupo de Talzenna y 144 al grupo de quimioterapia. La aleatorización se estratificó según el uso previo de quimioterapia para el cáncer metastásico (0 frente a 1, 2 o 3), estado de la enfermedad triple negativa (cáncer de mama triple negativo [CMTN] frente a no CMTN) y antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central (sí frente a no).

En general, las características demográficas, basales y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento del estudio (ver tabla 5).



Tabla 5. Características demográficas, basales y de la enfermedad – estudio EMBRACA

Tabla 5. Características demograficas, basales y o	Talazoparib	Quimioterapia
	(N = 287)	(N = 144)
Mediana de edad (a [intervalo])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Categoría de edad (a), n (%)		
< 50	182 (63,4%)	67 (46,5%)
50 a < 65	78 (27,2%)	67 (46,5%)
≥ 65	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Sexo, n (%)		
Femenino	283 (98,6%)	141 (97,9%)
Masculino	4 (1,4%)	3 (2,1%)
Raza, n (%)		
Asiática	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Negra o afroamericana	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Blanca	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Otra	5 (1,7%)	1 (0,7%)
No notificada	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo	17 (10,170)	10 (12,570)
de la Costa Este (ECOG, por sus siglas en inglés), n		
(%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Ausente	1 (0,3%)	1 (0,7%)
Estado del receptor hormonal, n (%)	(-)-	(-)-
HER2-positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triple negativo	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Receptor hormonal positivo (RE positivo o RPg	157 (54,7%)	84 (58,3%)
positivo) Estado de BRCA según la evaluación del laboratorio	287 (100,0%)	144 (100,0%)
central o local, n (%)		
Mutación BRCA1 positiva	133 (46,3%)	63 (43,8%)
Mutación BRCA2 positiva	154 (53,7%)	81 (56,3%)
Tiempo desde el diagnóstico inicial de cáncer de mama	hasta el diagnóstico d	le cáncer de mama
avanzado (años)	206	144
n No. 11	286	144
Mediana	1,9	2,7
Mínimo, máximo	0, 22	0, 24
Categorías de tiempo desde el diagnóstico inicial de cár	ncer de mama hasta el	diagnóstico de
cáncer de mama avanzado	100 (27 (0))	1 (20.20)
< 12 meses	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 meses	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Número de tratamientos citotóxicos previos para el cán		
Media (DE)	0,9 (1,01)	0,9 (0,89)
Mediana	1	1
Mínimo, máximo	0, 4	0, 3
Número de pacientes que recibieron tratamientos citotó	xicos previos para el c	áncer localmente
avanzado o metastásico, n (%)	1	
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%)



Tabla 5. Características demográficas, basales y de la enfermedad – estudio EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Quimioterapia (N = 144)
Número de pacientes que recibieron tratamientos previos	s, n (%)	
Taxano	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Antraciclina	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Platino	46 (16,0%)	30 (20,8%)

Abreviaturas: BRCA = gen de susceptibilidad al cáncer de mama; RE = receptor de estrógenos; HER2 = receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; N = número de pacientes; n = número de pacientes en la categoría; RPg = receptor de progesterona.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluado mediante una revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés) según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1. Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia global (SG), la seguridad y la FC.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP, la variable primaria de eficacia, para Talzenna en comparación con la quimioterapia. No hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la SG en el momento del análisis final de la SG. Los datos de eficacia para EMBRACA se resumen en la tabla 6. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG se muestran en la figura 1 y la figura 3, respectivamente.

Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia – estudio EMBRACA\*

Tabla 0: Resumen de los resultados de encacia estudio Entido Cr		
	Talazoparib	Quimioterapia
SLP según la BICR	N = 287	N = 144
Acontecimientos, número (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (IC del 95%), meses	8,6 (7,2 - 9,3)	5,6 (4,2 - 6,7)
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,54 (0,	,41 - 0,71)
Valor p bilateral <sup>b</sup>	p <	0,0001
SG (análisis final) <sup>c</sup>	N = 287	N = 144
Acontecimientos, número (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (IC del 95%), meses	19,3 (16,6 - 22,5)	19,5 (17,4 - 22,4)
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,85 (0,	67 - 1,07) <sup>c</sup>
Valor p bilateral <sup>b</sup>	p =	0,1693
Respuesta objetiva según el investigador <sup>d,e</sup>	N = 219	N = 114
TRO, % (IC del 95%)	62,6 (55,8 - 69,0)	27,2 (19,3 - 36,3)
Cociente de probabilidades (IC del 95%)	4,99 (2,93 - 8,83)	
Valor p bilateral <sup>f</sup>	p < 0,0001	
Duración de la respuesta según el investigador <sup>d</sup>	N = 137	N = 31
Mediana (IIC), meses	5,4 (2,8 - 11,2)	3,1 (2,4 - 6,7)



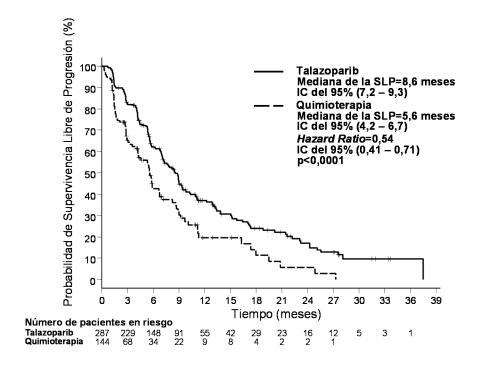
Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia – estudio EMBRACA

	Talazoparib	Quimioterapia
eviaturas: BICR = revisión central independiente y	v ciega; IC = intervalo de o	confianza; CMH = Cochran-
stal Haamaral, DC = magninasta, aammilata, HC =	intervale interespentile	IDT = intensión de tuetem

Abre Mantel-Haenszel; RC = respuesta completa; IIC = intervalo intercuartil; IDT = intención de tratar; N = número de pacientes; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; PARP = poli (adenosina difosfato-ribosa) polimerasa; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; RECIST 1.1 = criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, versión 1.1.

- La SLP, la TRO y la duración de la respuesta se basan en la fecha de corte de los datos del 15 de septiembre de 2017 y una mediana de seguimiento de la SLP de 13,0 meses (IC del 95%: 11,1; 18,4) para el grupo de talazoparib y de 7,2 meses (IC del 95%: 4,6; 11,1) para el grupo de quimioterapia. La SG se basa en la fecha de corte de los datos del 30 de septiembre de 2019 y una mediana de seguimiento de 44,9 meses (IC del 95%: 37,9; 47,0) para el grupo de talazoparib y de 36,8 meses (IC del 95%: 34,3; 43,0) para el grupo de quimioterapia.
- El cociente de riesgo se basó en el modelo de regresión de Cox estratificado con el tratamiento como la única covariable (factores de estratificación: número de tratamientos con quimioterapia citotóxica previos, estado de triple negativo, antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central) y fue relativo a la quimioterapia global con < 1 a favor de talazoparib.
- Prueba del orden logarítmico estratificado.
- En el momento del análisis final de la SG, el 46,3% frente al 41,7% de los pacientes aleatorizados a los grupos de talazoparib y quimioterapia, respectivamente, recibieron posteriormente un tratamiento con platino, y el 4,5% frente al 32,6% recibieron posteriormente un tratamiento con inhibidores de la PARP.
- Realizado en IDT con una población con cáncer cuantificable que tuvo una respuesta objetiva. La tasa de respuesta completa fue del 5,5% para talazoparib en comparación con un 0% para el grupo de quimioterapia.
- Según RECIST 1.1, no fue necesaria la confirmación de RC/RP.
- Prueba de CMH estratificada.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP – estudio EMBRACA

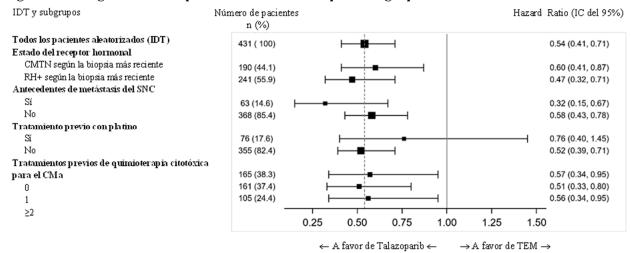


Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión.

Se realizaron una serie de análisis de la SLP de subgrupos preespecificados según los factores pronósticos y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. De acuerdo con los resultados globales, se observó una reducción en el riesgo de progresión del cáncer o muerte en favor del grupo de talazoparib en todos los subgrupos de pacientes individuales (figura 2).

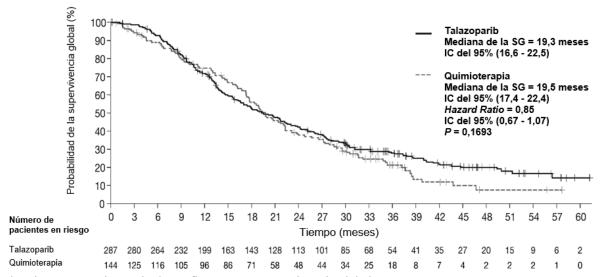


Figura 2. Diagrama de bosque del análisis de SLP para subgrupos clave – estudio EMBRACA



Abreviaturas: CMa = cáncer de mama avanzado; IC = intervalo de confianza; SNC = sistema nervioso central; RH+ = receptor hormonal positivo; IDT = intención de tratar; TEM = tratamiento de elección del médico (quimioterapia); SLP = supervivencia libre de progresión; CMTN = cáncer de mama triple negativo.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global – estudio EMBRACA



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global.

El valor p del análisis principal se basó en una prueba del orden logarítmico estratificado.

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm)

### Estudio TALAPRO-2

TALAPRO-2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes (N = 805) con CPRCm fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir Talzenna 0,5 mg una vez al día en combinación con enzalutamida 160 mg una vez al día, frente a un grupo comparativo de placebo en combinación con enzalutamida 160 mg una vez al día. Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa y debían haber progresado con el tratamiento previo de privación androgénica. Se permitió el tratamiento previo con abiraterona o quimioterapia con taxanos para el cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (CPSCm).

La aleatorización se estratificó por (1) tratamiento previo con abiraterona o quimioterapia con taxanos en comparación con ningún tratamiento previo; y por (2) estado de mutación de los genes HRR, que se comprobó prospectivamente mediante secuenciación de nueva generación de tejido tumoral con



FoundationOne Liquid<sup>®</sup> CDx o ADN tumoral circulante (ctDNA, por sus siglas en inglés) con FoundationOne Liquid<sup>®</sup> CDx; según los pacientes presentaban mutaciones de los genes HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 o RAD51C) en comparación con los pacientes sin mutaciones de los genes HRR o con estado desconocido.

La mediana de edad fue de 71 años (intervalo de 36 a 91) en ambos grupos; el 62% eran blancos, el 31% asiáticos y el 2% negros. La mayoría de los participantes (66%) de ambos grupos tenían un estado funcional ECOG de 0. En los pacientes tratados con Talzenna, la proporción de pacientes con enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1 al inicio del estudio según la BICR fue del 30%. El 28% de los pacientes habían recibido previamente abiraterona o quimioterapia con taxanos. El 20% tenía tumores con mutaciones en los genes HRR y el 80% tenía tumores sin mutaciones en los genes HRR o un estado desconocido.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) evaluada según los criterios RECIST 1.1 y los del Grupo de trabajo de ensayos clínicos sobre el cáncer de próstata 3 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria 3*, PCWG3) (hueso) evaluados según la BICR. La SG fue una variable secundaria controlada para el error alfa.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLPr evaluada según la BICR para Talzenna en combinación con enzalutamida en comparación con placebo en combinación con enzalutamida. Un análisis de sensibilidad de la SLPr evaluada por el investigador fue coherente con los resultados de la SLPr evaluada según la BICR.

Los resultados de eficacia de TALAPRO-2 se presentan en la tabla 7 y la figura 4.

Tabla 7. Resumen de los resultados de la eficacia – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)\*

	Talazoparib + enzalutamida	Placebo + enzalutamida	
SLPr según la BICR	N = 402	N = 403	
Acontecimientos, número (%)	151 (37,6)	191 (47,4)	
Mediana (IC del 95%), meses	NA (27,5; NA)	21,9 (16,6; 25,1)	
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,627 (	(0,506, 0,777)	
Valor p <sup>b</sup>	p	< 0,0001	
SG en el segundo análisis intermedio			
Acontecimientos, número (%)	156 (38,8)	174 (43,2)	
Mediana (IC del 95%), meses	NA (37,3; NA)	38,2 (34,1; 43,1)	
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,837 (	0,837 (0,674; 1,040)	

Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; IC = intervalo de confianza; CPSC = cáncer de próstata sensible a la castración; HRR = reparación de la recombinación homóloga; CPRCm = cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; N = número de pacientes; THN = terapia hormonal de nueva generación; NA = no alcanzada; SG = supervivencia global; SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica.

- \* La SLPr se basa en la fecha de corte de los datos del 16 de agosto de 2022 y una mediana de seguimiento de la SLPr de 24,9 meses (IC del 95%: 24,7; 25,3) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y de 24,6 meses (IC del 95%: 22,1; 24,9) para el grupo de placebo más enzalutamida. La SG en el segundo análisis intermedio se basa en la fecha de corte de los datos del 28 de marzo de 2023 y una mediana de seguimiento de 35,8 meses (IC del 95%: 33,6; 35,9) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y de 34,6 meses (IC del 95%: 32,7; 35,9) para el grupo de placebo más enzalutamida.
- a. El cociente de riesgo se basó en el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado por tratamiento previo con THN (abiraterona) o quimioterapia con taxanos para el CPSC (sí frente a no) y por estado mutacional de los genes HRR (deficiente frente a no deficiente/desconocido) con < 1 a favor de talazoparib.</p>
- b. Valores de p (bilateral) de la prueba del orden logarítmico estratificada por tratamiento previo con THN (abiraterona) o quimioterapia con taxanos para el CPSC y por estado mutacional de los genes HRR.



Tabla 8. Resumen de los resultados de eficacia para el análisis de subgrupos — estudio TALAPRO-2 (CPRCm)\*

TALAI RO-2 (CI RCIII)	Talazoparib + enzalutamida	Placebo + enzalutamida	
Análisis de subgrupos según estado mutacional en los genes HRRª			
HRRm	N = 85	N = 82	
SLPr según la BICR			
Acontecimientos, número (%)	37 (43,5)	49 (59,7)	
Mediana (IC del 95%), meses	27,9 (16,8; NA)	13,8 (10,9; 19,5)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%)	0,424 (0,2	75; 0,653)	
SG en el segundo análisis intermedio			
Acontecimientos, número (%)	30 (35,3)	41 (50,0)	
Mediana (IC del 95%), meses	41,9 (36,4; NA)	30,8 (25,6; 38,8)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%)	0,516 (0,3	20; 0,831)	
No HRRm	N = 207	N = 219	
SLPr según la BICR			
Acontecimientos, número (%)	73 (35,3)	95 (43,4)	
Mediana (IC del 95%), meses	NA (25,8; NA)	22,4 (16,6; NA)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%)	0,695 (0,5	11; 0,944)	
SG en el segundo análisis intermedio			
Acontecimientos, número (%)	82 (39,6)	96 (43,8)	
Mediana (IC del 95%), meses	NA (33; NA)	38 (33,9; NA)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%)	0,880 (0,6	54; 1,182)	
Análisis de subgrupos en pa	acientes BRCAm <sup>a</sup>		
BRCAm	N = 27	N = 32	
SLPr según la BICR			
Acontecimientos, número (%)	8 (29,6)	22 (68,7)	
Mediana (IC del 95%), meses	NA (16,8; NA)	11 (7,4; 24,6)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%)	0,232 (0,1	0,232 (0,101; 0,529)	
SG en el segundo análisis intermedio			
Acontecimientos, número (%)	12 (44,4)	18 (56,3)	
Mediana (IC del 95%), meses	41,9 (24,9; NA)	26,1 (15,2; NA)	
Cociente de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95%) 0,558 (0,263; 1,187)		63; 1,187)	

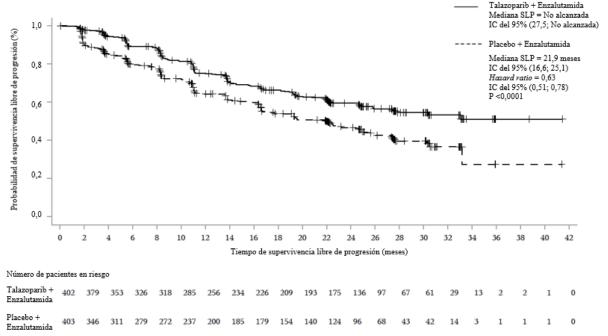
Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; BRCAm = gen del cáncer de mama mutado; IC = intervalo de confianza; CPSC = cáncer de próstata sensible a la castración; ctDNA = ADN tumoral circulante; HRRm = reparación de la recombinación homóloga mutado; CPRCm = cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; N = número de pacientes; THN = terapia hormonal de nueva generación; NA = no alcanzada; SG = supervivencia global; SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica.

<sup>\*</sup> Basado en la fecha de corte de los datos del 16 de agosto de 2022 y una mediana de seguimiento de la SLPr de 24,9 meses (IC del 95%: 24,7; 25,3) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y de 24,6 meses (IC del 95%: 22,1; 24,9) para el grupo de placebo más enzalutamida. La SG en el segundo análisis intermedio se basa en la fecha de corte de los datos del 28 de marzo de 2023 y una mediana de seguimiento de



- 35,8 meses (IC del 95%: 33,6; 35,9) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y 34,6 meses (IC del 95%: 32,7; 35,9) para el grupo de placebo más enzalutamida.
- a. Obtenido a partir de resultados prospectivos basados en tejido tumoral (resultados conocidos antes de la aleatorización) y resultados prospectivos basados en ctDNA en sangre (resultados conocidos antes de la aleatorización).
- b. El cociente de riesgo se basó en el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado por tratamiento previo con THN (abiraterona) o quimioterapia con taxanos para el CPSC (sí frente a no) con < 1 a favor de talazoparib.</p>

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la SLPr según la BICR – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)



Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; IC = intervalo de confianza; CPRCm = cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; SLP = supervivencia libre de progresión; SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica.

Figura 5. Diagrama de bosque de los análisis de SLPr para subgrupos clave – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)

TALAZAPORIB + ENZA / PLACEBO + ENZA Mediana Hazard ratio valor p Análisis de sensibilidad N(E) (IC del 95%) (meses) 402 (151) / 403 (191) NE / 21,9 Todos los pacientes 0,627 (0,506; 0,777) < 0,0001 Puntuación de Glesson: <8 117 (34) / 113 (49) NE / 24,6 0,601 (0,388; 0,932) 0,0214 281 (115) / 283 (137) 33,1 / 19,4 Puntuación de Gleason: >=8 0,667 (0,520; 0,855) 0,0013 172 (64) / 185 (92) NE / 21.9 Estadio en el momento del diagnóstico: M0 0.607 (0.441: 0.836) 0.0020 Estadio en el momento del diagnóstico: MI 226 (86) / 215 (98) NE / 21.9 0.687 (0.514; 0.919) 0.0109 Tipo de progresión en la EE: solo APE 193 (70) / 206 (90) NE / 24,9 0,673 (0,492; 0,921) 0,0129 Tipo de progresión en la EE: progresión radiográfica con o sin progresión EPA 150 (64) / 138 (69) 30,4 / 19,3 0,671 (0,477; 0,945) 0,0213 Localización de la metástasis en la EE: solo huesos 169 (52) / 154 (63) NE / 26.0 0.594 (0.411: 0.858) 0.0050 Localización de la metástasis en la EE: solo partes blandas 48 (15) / 57 (29) NE / 19,5 0,569 (0,304; 1,067) 0,0748 Localización de la metástasis en la EE: tanto en huesos como en partes blandas 180 (82) / 188 (98) 22,3 / 16,6 0,705 (0,525; 0,946) 0,0192 Estado de HRR: HRRm 85 (37) / 82 (49) 27,9 / 13,8 0,444 (0,289; 0,682) 0,0001 Estado de HRR: no HRRm 207 (73) / 219 (95) NE / 22,4 0,693 (0,511; 0,941) 0,0182 Taxanos o THN previa según el IWRS: SÍ 109 (42) / 110 (58) NE / 16,6 0,560 (0,376; 0,834) 0,0038 Taxanos o THN previa según el IWRS: NO 293(109) / 293 (133) NE / 23,3 0,684 (0,530; 0,881) 0,0031 0.25 0.50 0.75 1.00 1.25

-A favor de TALA + ENZA A favor de PHO+ ENZA->



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ctDNA = ADN tumoral circulante; ENZA = enzalutamida; HRR = reparación de la recombinación homóloga; HRRm = reparación de la recombinación homóloga mutado; IWRS = sistema de respuesta web interactiva; CPRCm = cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; N = número de pacientes; NE = no evaluable/no alcanzada; THN = terapia hormonal de nueva generación; PBO = placebo; APE = antígeno prostático específico; SLPr = supervivencia libre de progresión radiográfica; EE = entrada al estudio; TALA = talazoparib.

El cociente de riesgo para todos los pacientes se basó en un modelo de Cox estratificado por los factores de estratificación de la aleatorización. Para todos los subgrupos, el cociente de riesgo se basó en un modelo de Cox no estratificado con el tratamiento como única covariable. Un cociente de riesgo < 1 favorece a talazoparib.

El estado de mutación de los genes HRR se basa en los resultados prospectivos del tejido tumoral y en los resultados prospectivos del ctDNA en sangre.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con talazoparib en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama y el cáncer de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

En general, la exposición a talazoparib aumentó de forma proporcional a la dosis, en el intervalo de 0,025 mg a 2 mg, tras la administración diaria de dosis múltiples. Tras la administración de dosis diarias repetidas de 1 mg de talazoparib en monoterapia a los pacientes con cáncer de mama, la media geométrica (% del coeficiente de variación [CV%]) del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) observada de talazoparib en el estado estacionario se situó en el intervalo de 126 (107) ng•h/mL a 208 (37) ng•h/mL y de 11 (90) ng/mL a 19 (27) ng/mL, respectivamente. Tras la administración oral de 0,5 mg de talazoparib una vez al día en combinación con enzalutamida en pacientes con CPRCm, la media geométrica (CV%) de la C<sub>min</sub> en estado estacionario en todas las visitas osciló entre 3,29 y 3,68 ng/mL (del 45% al 48%), que es similar a los valores observados de 3,53 (61%) ng/mL cuando se administró talazoparib en monoterapia a una dosis de 1 mg una vez al día en pacientes con cáncer de mama. Tras la administración de dosis diarias repetidas, las concentraciones plasmáticas de talazoparib alcanzaron el estado estacionario en 2 a 3 semanas cuando se administró solo, y aproximadamente en 9 semanas cuando se administró concomitantemente con enzalutamida. La mediana de la tasa de acumulación de talazoparib tras la administración de dosis orales repetidas de 1 mg en monoterapia una vez al día se situó en el intervalo de 2,3 a 5,2. Talazoparib es un sustrato de los transportadores de la P-gp y la BCRP.

## **Absorción**

Tras la administración oral de talazoparib, la mediana de tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue generalmente de 1 a 2 horas tras la administración. El estudio de biodisponibilidad absoluta no se ha realizado en humanos. Sin embargo, según los datos de excreción urinaria, la biodisponibilidad absoluta es de al menos el 41%, con una fracción absorbida de al menos el 69% (ver Eliminación). No se espera ningún efecto significativo de los medicamentos reductores de ácido en la exposición a talazoparib dada la solubilidad suficiente de talazoparib a todos los pH entre 1 y 6,8. El veintiocho por ciento (28%) de los pacientes del estudio pivotal tomaban medicamentos reductores de ácido, principalmente inhibidores de la bomba de protones.

#### *Efecto de los alimentos*

La ingesta de alimentos disminuyó la tasa, pero no el grado de absorción de talazoparib. Tras la administración oral de una dosis única de talazoparib con alimentos con alto contenido en grasa y en calorías (aproximadamente 827 calorías, 57% de grasa), la  $C_{m\acute{a}x}$  media de talazoparib se redujo en un 46% aproximadamente, la mediana del  $T_{m\acute{a}x}$  se retrasó de 1 a 4 horas y el AB $C_{inf}$  no se vio afectado. Según estos resultados, Talzenna puede administrarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).



### **Distribución**

El volumen aparente medio de distribución ( $V_{ee}$ /F) de la población de talazoparib fue de 420 L. *In vitro*, talazoparib se une en un 74%, aproximadamente, a proteínas plasmáticas, con independencia de la concentración en el intervalo de concentración de 0,01  $\mu$ M a 1  $\mu$ M. La insuficiencia renal o hepática no parece afectar a la unión de talazoparib a proteínas ya que no hubo una tendencia clara en la fracción libre (fl) media de talazoparib en plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función renal o de la función hepática.

## **Biotransformación**

En seres humanos, talazoparib sufre un metabolismo hepático mínimo. Tras la administración oral de una dosis única de 1 mg de [¹⁴C] talazoparib a humanos, no se identificaron en plasma metabolitos principales circulantes, y talazoparib fue la única entidad derivada del medicamento circulante identificada. En la orina o en las heces, no se recuperaron metabolitos que representaran individualmente más del 10% de la dosis administrada.

*In vitro*, talazoparib no fue un inhibidor del citocromo (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a las concentraciones clínicamente relevantes.

*In vitro*, talazoparib no inhibió ninguno de los principales transportadores de membrana intestinal, hepática o renal (P-gp, BCRP, polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos [OCT]1, OCT2, transportador de aniones orgánicos [OAT]1, OAT3, bomba de exportación de sales biliares [BSEP], proteína de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE]1 y MATE2-K) a concentraciones clínicamente relevantes.

*In vitro*, talazoparib no inhibió ninguna de las principales isoformas de la uridina-difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 y 2B15) a concentraciones clínicamente relevantes.

### Eliminación

La eliminación renal del medicamento inalterado (filtración pasiva y secreción activa) es la vía principal de eliminación de talazoparib. La P-gp probablemente está involucrada en la secreción renal activa de talazoparib. La semivida plasmática terminal media ( $\pm$  desviación estándar) de talazoparib fue de 90 ( $\pm$  58) horas y la media poblacional (variabilidad entre los sujetos) del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue de 6,5 (31%) L/h en pacientes con cáncer. En 6 mujeres que recibieron una dosis oral única de [ $^{14}$ C] talazoparib, se recuperó una media del 69% ( $\pm$  8,6%) y 20% ( $\pm$  5,5%) de la dosis radiactiva total administrada en orina y heces, respectivamente. La excreción de talazoparib inalterado en la orina fue la principal vía de eliminación que representó el 55% de la dosis administrada, mientras que el talazoparib inalterado recuperado en las heces representó el 14%.

### Poblaciones especiales

### Edad, sexo y peso corporal

Se realizó un análisis FC poblacional utilizando datos de 490 pacientes con cáncer que recibieron talazoparib 1 mg al día en monoterapia para evaluar el impacto de la edad (de 18 a 88 años), sexo (53 hombres y 437 mujeres) y peso corporal (de 35,7 kg a 162 kg) en la FC de talazoparib. Los resultados han demostrado que la edad, el sexo y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la FC de talazoparib.

#### Raza

Según un análisis FC poblacional que incluyó a 490 pacientes que recibieron talazoparib 1 mg al día en monoterapia, de los cuales 41 eran asiáticos y 449 no asiáticos (361 blancos, 16 negros, 9 de otra raza y 63 no notificados), el CL/F de talazoparib fue más alto en pacientes asiáticos en comparación con



pacientes no asiáticos, lo que lleva a un 19% de exposición (ABC) más baja en pacientes asiáticos.

### Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

### Talazoparib en monoterapia

Los datos de un ensayo de FC en pacientes con cáncer avanzado con diversos grados de insuficiencia renal indicaron que la exposición total a talazoparib (ABC<sub>0-24</sub>) tras la administración de dosis múltiples de talazoparib una vez al día aumentó en un 92% y un 169% en pacientes con insuficiencia renal moderada (Tasa de Filtración Glomerular estimada, TFGe, entre 30 y < 60 mL/min) y grave (TFGe < 30 mL/min), respectivamente, en relación con pacientes con una función renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min). La C<sub>máx</sub> de talazoparib aumentó en un 90% y un 107% en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, en relación con pacientes con función renal normal. La exposición a talazoparib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe entre 60 y < 90 mL/min) y aquellos con función renal normal. Además, según un análisis FC poblacional que a 490 pacientes en el que 132 pacientes sufrían insuficiencia renal  $(60 \text{ mL/min} \le \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}),$ 33 pacientes sufrían insuficiencia (30 mL/min ≤ CLcr < 60 mL/min ) y 1 paciente sufría insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), el CL/F de talazoparib disminuyó en un 14% y un 37% en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, correspondiente a un aumento del 17% y del 59% en el ABC, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal (CLcr ≥ 90 mL/min). La FC de talazoparib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

## <u>Talazoparib administrado concomitantemente con enzalutamida</u>

Según un análisis FC poblacional que incluyó a 412 pacientes con CPRCm que recibieron talazoparib administrado concomitantemente con enzalutamida, en el que 152 pacientes tenían insuficiencia renal leve (60 mL/min  $\leq$  CLcr < 90 mL/min), 72 pacientes tenían insuficiencia renal moderada (30 mL/min  $\leq$  CLcr < 60 mL/min) y 2 pacientes tenían insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), el CL/F de talazoparib disminuyó en un 8% y un 27%, lo que corresponde a aumentos del 9% y del 37% en el ABC, en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal. La FC de talazoparib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

### Talazoparib en monoterapia

Según un análisis FC poblacional que incluyó a 490 pacientes que recibieron talazoparib 1 mg al día en monoterapia, en el que 118 pacientes sufrían insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  1,0 × LSN y AST > LSN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LSN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la FC de talazoparib. La FC de talazoparib en pacientes con función hepática normal, insuficiencia hepática leve, insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 × LSN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3,0 × LSN y cualquier valor de AST) se estudió en un ensayo de FC. El análisis de FC poblacional utilizando datos de este ensayo de FC indicó que la insuficiencia hepática leve, moderada o grave no tuvo un impacto significativo en la FC de talazoparib (ver sección 4.2).

#### Talazoparib administrado concomitantemente con enzalutamida

La FC de talazoparib en combinación con enzalutamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

# Carcinogenicidad



No se han realizado estudios de carcinogenicidad con talazoparib.

### Genotoxicidad

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

## Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y en perros, los hallazgos principales a exposiciones subterapéuticas incluyeron hipocelularidad de la médula ósea con disminución dependiente de la dosis en células hematopoyéticas, disminución del tejido linfoide en múltiples órganos y atrofia y/o cambios degenerativos en los testículos, epidídimo y túbulos seminíferos. Los hallazgos adicionales a exposiciones más altas incluyeron un aumento dependiente de la dosis en la apoptosis/necrosis en el tracto gastrointestinal, el hígado y el ovario. En general, la mayoría de los hallazgos histopatológicos fueron reversibles, mientras que los hallazgos de los testículos fueron parcialmente reversibles tras 4 semanas de suspensión del tratamiento. Estos datos de toxicidad son coherentes con la farmacología de talazoparib y su patrón de distribución tisular.

## Toxicología del desarrollo

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, talazoparib dio lugar a muerte embriofetal, malformación fetal (disminución de la prominencia ocular, ojo pequeño, esternebras divididas, arco vertebral cervical fusionado) y variaciones estructurales en los huesos a una exposición sistémica maternal ABC<sub>24</sub> 0,09 veces mayor, aproximadamente, que la exposición humana relevante a la dosis recomendada.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina silicificada

# Composición de la cápsula:

Cuerpo de color blanco:

Hipromelosa, dióxido de titanio.

Tapa de color blanco (Talzenna 0,1 mg):

Hipromelosa, dióxido de titanio.

Tapa de color marfil (Talzenna 0,25 mg):

Hipromelosa, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

Tapa de color rojo (Talzenna 1 mg):

Hipromelosa, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

Composición de la tinta de impresión color negro, TekPrint SW-9008:

Goma laca, propilenglicol, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio.

Materia prima utilizada y posteriormente eliminada en el proceso:

Agua purificada, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, amoniaco.



### 6.2 Incompatibilidades

No aplica.

#### 6.3 Periodo de validez

<u>Talzenna 0,1 mg Cápsulas</u> 36 meses.

Talzenna 0,25 mg Cápsulas 48 meses.

Talzenna 1 mg Cápsulas 48 meses.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

<u>Talzenna 0,1 mg Cápsulas</u> Almacenar a no más de 25°C.

Talzenna 0,25 mg Cápsulas Almacenar a no más de 30°C.

<u>Talzenna 1 mg Cápsulas</u> Almacenar a no más de 30°C.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

## Talzenna 0,1 mg Cápsulas

Estuche de cartulina impreso, que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y tapa de polipropiteno (PP), termosellado con foil de aluminio/PET/PE.

## Talzenna 0,25 mg Cápsulas

Estuche de cartulina impreso, que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y tapa de polipropiteno (PP), termosellado con foil de aluminio/PET/PE.

#### Talzenna 1 mg Cápsulas

Estuche de cartulina impreso, que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y tapa de polipropiteno (PP), termosellado con foil de aluminio/PET/PE.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Documento de referencia utilizado para la actualización: EU SmPC 05Ene2024

### Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A. Departamento Médico Teléfono: 800392348