



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Talzenna 0,25 mg

Talzenna 1 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Talzenna 0,25 mg contiene 0,25 mg de talazoparib.

Cada cápsula de Talzenna 1 mg contiene 1 mg de talazoparib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

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.

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.

Posología

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.

Dosis olvidada

Si el paciente vomita u olvida una dosis, 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 2). Las reducciones de dosis recomendadas se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de dosis por toxicidad

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

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

Tabla 2. Modificación de la dosis y tratamiento

	Suspender el tratamiento con Talzenna hasta que los niveles se recuperen	Reanudar el tratamiento con Talzenna
Hemoglobina <8 g/dl	≥9 g/dl	Reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis más baja
Recuento de plaquetas <50.000/ μ l	≥75.000/ μ l	
Recuento de neutrófilos <1.000/ μ l	≥1.500/ μ l	
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

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

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).

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 $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $3,0 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>3,0 \times$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

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 inicial recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (15 ml/min \leq 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).

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).

Este producto está contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Se ha notificado mielosupresión consistente en anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia en pacientes tratados con talazoparib (ver sección 4.8). No debe iniciarse 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 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. 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.

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 en edad fértil 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 fármacos P-gp y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) 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

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 (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) 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, entre otros, 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_{max} de talazoparib aumentó en un 37%, aproximadamente, mientras que el AUC_{inf} 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 de inducción e inhibición de la P-gp por la rifampicina bajo las condiciones de ensayo del 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, entre otros, 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 antihistamínicos H₂ u otros fármacos 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 en edad fértil no deben quedarse 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 en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Se desconoce si talazoparib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los lactantes, por lo que no se recomienda la lactancia 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 en edad fértil (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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Talzenna se basa en datos combinados de 494 pacientes que recibieron talazoparib a una dosis de 1 mg al día en estudios clínicos para tumores sólidos, incluidos 286 pacientes de un estudio en fase 3 aleatorizado con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo con mutaciones BRCA germinales (mBRCAg) y 83 pacientes de un estudio en fase 2 no aleatorizado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutaciones BRCA germinales.

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

Las modificaciones de la dosis (reducciones de la dosis o interrupciones del tratamiento) debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 62,3% de los pacientes que recibieron Talzenna. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a modificaciones de la dosis fueron anemia (33,0%), neutropenia (15,8%) y trombocitopenia (13,4%).

La interrupción permanente del tratamiento debida a una reacción adversa se produjo en el 3,6% de los pacientes que recibieron Talzenna. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,4 meses (intervalo 0,03-61,1).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas basadas en un conjunto de datos agrupados según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas basadas en los datos agrupados de 5 estudios (N = 494)

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido	Todos los grados* n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
<i>Muy frecuentes</i>			
Trombocitopenia ^a	146 (29,6)	63 (12,8)	20 (4,0)
Anemia ^b	245 (49,6)	172 (34,8)	2 (0,4)
Neutropenia ^c	149 (30,2)	77 (15,6)	9 (1,8)
Leucopenia ^d	77 (15,6)	24 (4,9)	1 (0,2)
<i>Frecuentes</i>			
Linfopenia ^e	30 (6,1)	13 (2,6)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
<i>Muy frecuentes</i>			
Apetito disminuido	100 (20,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
<i>Muy frecuentes</i>			
Mareo	69 (14,0)	1 (0,2)	N/A
Cefalea	131 (26,5)	5 (1,0)	N/A
<i>Frecuentes</i>			
Disgeusia	42 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
<i>Muy frecuentes</i>			
Vómitos	110 (22,3)	7 (1,4)	0 (0,0)
Diarrea	112 (22,7)	3 (0,6)	0 (0,0)
Náuseas	219 (44,3)	4 (0,8)	N/A
Dolor abdominal ^f	105 (21,3)	8 (1,6)	N/A
<i>Frecuentes</i>			
Estomatitis	32 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	41 (8,3)	0 (0,0)	N/A
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
<i>Muy frecuentes</i>			
Alopecia ^g	110 (22,3)	N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
<i>Muy frecuentes</i>			
Fatiga ^h	282 (57,1)	17 (3,4)	1 (0,2)

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

* No hubo reacciones adversas medicamentosas de grado 5.

a. Incluye los términos preferidos de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

b. Incluye los términos preferidos de anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

c. Incluye los términos preferidos de neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

d. Incluye los términos preferidos de leucopenia y recuento de glóbulos blancos disminuido.

e. Incluye los términos preferidos de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

f. Incluye los términos preferidos de dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, malestar abdominal y dolor en la zona inferior del abdomen.

g. Para talazoparib, hubo un 21% de grado 1 y un 2% de grado 2.

h. Incluye los términos preferidos 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 1 mg/día.

Se notificaron acontecimientos relacionados con la mielosupresión de grado 3 y grado 4 para anemia (34,8% y 0,4%), neutropenia (15,6% y 1,8%) y trombocitopenia (12,8% y 4,0%). No se notificaron muertes debidas a las reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión. Se notificaron acontecimientos adversos relacionados con la mielosupresión asociados a modificaciones de la dosis en hasta el 30% de los pacientes del grupo de talazoparib 1 mg/día, aproximadamente, mientras que los acontecimientos asociados a la suspensión permanente del medicamento del estudio se notificaron en menos del 1% de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

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 y PARP2. 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 γ H2AX, 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. En este modelo de XDP, talazoparib redujo el crecimiento del tumor y aumentó el nivel de γ H2AX y la apoptosis en los tumores.

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 clínicamente recomendada de 1 mg una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo en fase 3 aleatorizado 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 un inhibidor de PARP.

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[®]. 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 4).

Tabla 4. Características demográficas, basales y de la enfermedad – estudio EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Quimioterapia (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 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 (%)		

Tabla 4. Características demográficas, basales y de la enfermedad – estudio EMBRACA

	Talazoparib (N = 287)	Quimioterapia (N = 144)
HER2-positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triple negativo	130 (45,3%)	60 (41,7%)
Receptor hormonal positivo (RE positivo o RPg positivo)	157 (54,7%)	84 (58,3%)
Estado de BRCA según la evaluación del laboratorio central o local, n (%)	287 (100,0%)	144 (100,0%)
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 de cáncer de mama avanzado (años)		
n	286	144
Mediana	1,9	2,7
Mínimo, máximo	0, 22	0, 24
Categorías de tiempo desde el diagnóstico inicial de cáncer de mama hasta el diagnóstico de cáncer de mama avanzado		
<12 meses	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥12 meses	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Número de tratamientos citotóxicos previos para el cáncer localmente avanzado o metastásico		
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 citotóxicos previos para el cáncer localmente avanzado o metastásico, n (%)		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)
≥4	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Número de pacientes que recibieron tratamientos previos, 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 estrogénico; HER2 = receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; N = número de pacientes; n = número de pacientes en la categoría; RPg = receptor progesterónico.

La variable principal 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 principal 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 5. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG se muestran en la figura 1 y la figura 3, respectivamente.

Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia – estudio EMBRACA*

	Talazoparib N = 287	Quimioterapia N = 144
SLP según la BICR		

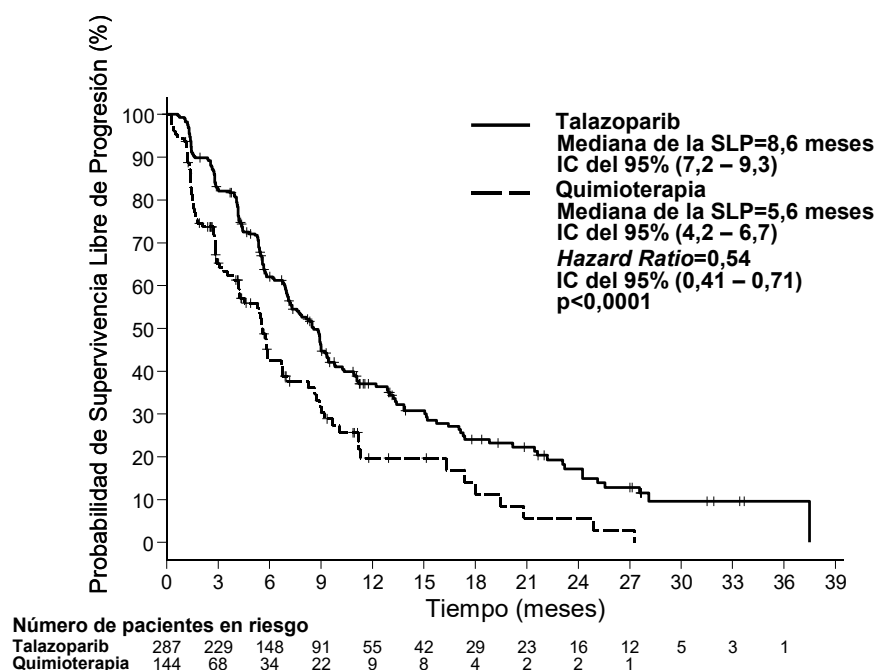
Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia – estudio EMBRACA*

	Talazoparib	Quimioterapia
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 ^a (IC del 95%)	0,54 (0,41 - 0,71)	
Valor p bilateral ^b	p < 0,0001	
SG (análisis final) ^c	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 ^a (IC del 95%)	0,85 (0,67 - 1,07) ^c	
Valor p bilateral ^b	p = 0,1693	
Respuesta objetiva según el investigador ^{d,e}	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 ^f	p < 0,0001	
Duración de la respuesta según el investigador ^d	N = 137	N = 31
Mediana (IIC), meses	5,4 (2,8 - 11,2)	3,1 (2,4 - 6,7)

Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; IC = intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; RC = respuesta completa; IIC = intervalo intercuartil; IDT = intención de tratar; 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.
- ^a. 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) en relación con la quimioterapia global con <1 a favor de talazoparib.
- ^b. Prueba del orden logarítmico estratificado.
- ^c. 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.
- ^d. 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.
- ^e. Según RECIST 1.1, no fue necesaria la confirmación de RC/RP.
- ^f. Prueba de CMH estratificada.

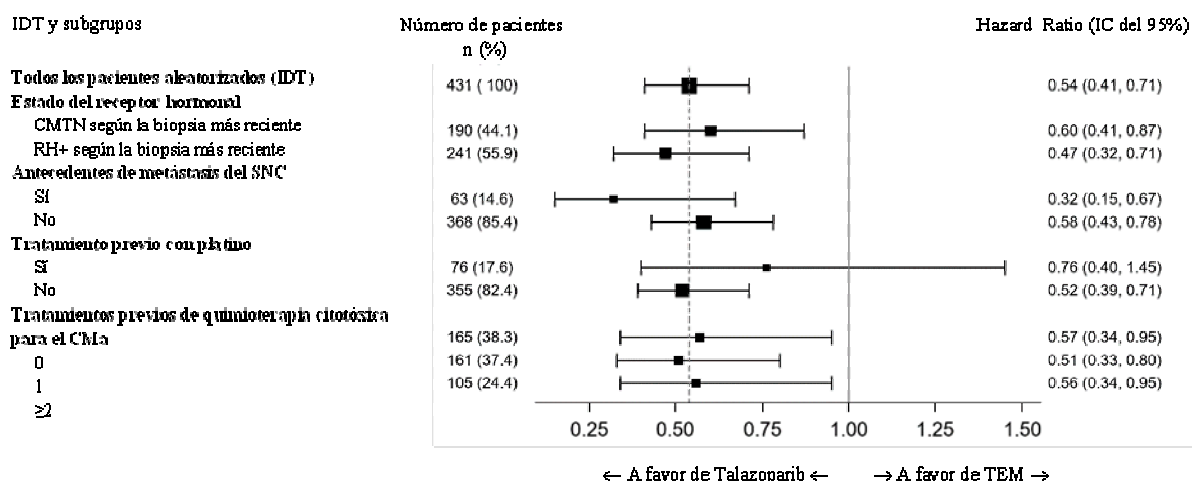
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP – estudio EMBRACA



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

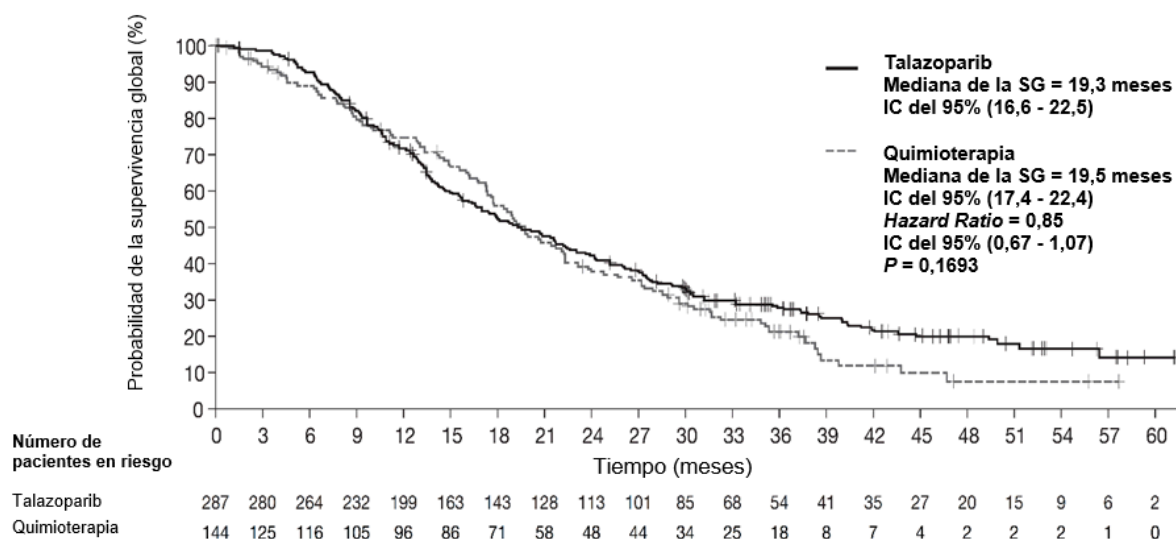
Se realizaron una serie de análisis de la SLP de subgrupos preespecificados según los factores pronósticos y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. De acuerdo con los resultados globales, se observó una reducción en el riesgo de progresión del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

Figura 2. Diagrama 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.

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 a los pacientes, la media geométrica (% del coeficiente de variación [CV%]) del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) observada de talazoparib en el estado estacionario se situó en el intervalo de 126 (107) ng•hr/ml a 208 (37) ng•hr/ml y de 11 (90) ng/ml a 19 (27) ng/ml, respectivamente. Tras la administración de dosis diarias repetidas, las concentraciones plasmáticas de talazoparib alcanzaron el estado estacionario en 2 a 3 semanas. La mediana de la tasa de acumulación de talazoparib tras la administración de dosis orales repetidas de 1 mg 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_{max} (T_{max}) 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 fármacos 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 fármacos 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_{max} media de talazoparib se redujo en un 46% aproximadamente, la mediana del T_{max} se retrasó de 1 a 4 horas y el AUC_{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_{ec}/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 μM a 1 μM . 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 [^{14}C]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%.

Edad, sexo y peso corporal

Se realizó un análisis FC poblacional utilizando datos de 490 pacientes con cáncer 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, 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 (AUC) más baja en pacientes asiáticos.

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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 (AUC_{0-24}) 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 \geq 90 ml/min). La C_{max} 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 incluyó a 490 pacientes en el que 132 pacientes sufrían insuficiencia renal leve (60 ml/min \leq CLcr <90 ml/min), 33 pacientes sufrían insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq 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 AUC, respectivamente, en comparación con los pacientes con una función renal normal (CLcr \geq 90 ml/min). La FC de talazoparib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Según un análisis FC poblacional que incluyó a 490 pacientes en el que 118 pacientes sufrían insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq 1,0 \times LSN y AST >LSN, o bilirrubina total >1,0-1,5 \times 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 \times LSN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3,0 \times 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).

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 (GI), 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 embrionario en ratas, talazoparib dio lugar a muerte embrionaria, 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 materna AUC₂₄ 0,09 veces mayor, aproximadamente, que la exposición humana relevante a la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Talzenna 0,25 mg

Núcleo: Celulosa microcristalina silificada (tipo 50), Celulosa microcristalina silificada (tipo 90).
Cubierta: Hipromelosa, Óxido de Hierro Amarillo (E172), Dióxido de Titanio (E171).

Talzenna 1 mg

Núcleo: Celulosa microcristalina silificada (tipo 50) y celulosa microcristalina silificada (tipo 90).
Cubierta: Hipromelosa, Óxido de Hierro Amarillo (E172), Dióxido de Titanio (E171), Óxido de Hierro Rojo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentaciones comerciales: Caja x 1 frasco x 30 cápsulas + inserto

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.

Fabricado por: Excella GmbH & Co. KG, Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht – Alemania

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador

LLD_Ecu_EU CP SmPC II/0001_26Jun2020_EU CP SmPC II/0004_12Oct2020_EU CP SmPC
II/0009_21May2021_EU CP SmPC II/0010/G_16Nov2021_v1