

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Talzenna 0,1 mg cápsulas duras
Talzenna 0,25 mg cápsulas duras
Talzenna 0,35 mg cápsulas duras
Talzenna 0,5 mg cápsulas duras
Talzenna 1 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Talzenna 0,1 mg cápsulas duras

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

Talzenna 0,25 mg cápsulas duras

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

Talzenna 0,35 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene tosilato de talazoparib equivalente a 0,35 mg de talazoparib.

Talzenna 0,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene tosilato de talazoparib equivalente a 0,5 mg de talazoparib.

Talzenna 1 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura 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 dura (cápsula).

Talzenna 0,1 mg cápsulas duras

Cápsula dura 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 duras

Cápsula dura opaca de 14 mm × 5 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 0,35 mg cápsulas duras

Cápsula dura opaca de 14 mm × 5 mm, aproximadamente, con una tapa de color marfil (impresa con “Pfizer” en negro) y un cuerpo marfil (impreso con “TLZ 0.35” en negro).

Talzenna 0,5 mg cápsulas duras

Cápsula dura opaca de 14 mm × 5 mm, aproximadamente, con una tapa de color rosa claro (impresa con “Pfizer” en negro) y un cuerpo de color blanco (impreso con “TLZ 0.5” en negro).

Talzenna 1 mg cápsulas duras

Cápsula dura 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 genómicas para la determinación de alteraciones 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 la información del producto completa 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	≥ 9 g/dl	Reanudar el tratamiento con Talzenna a la siguiente dosis más baja
Recuento de plaquetas < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Recuento de neutrófilos < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
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 la información del producto completa de enzalutamida para el ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas a enzalutamida.

Se considera que la cápsula de 0,1 mg se utilizará para 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 $1,5 \times$ 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). 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 ($60 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina [CLcr] $< 90 \text{ ml/min}$). En pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$), la dosis inicial recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), la dosis inicial recomendada de Talzenna es de 0,5 mg una vez al día. Talzenna no se ha estudiado en pacientes con $\text{CLcr} < 15 \text{ ml/min}$ 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 ($60 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina [CLcr] $< 90 \text{ ml/min}$). En pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$), 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 ($15 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), 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 $\text{CLcr} < 15 \text{ ml/min}$ 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 consistente 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 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

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_{min}) 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 (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 sección 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 la lactancia está contraindicada (ver sección 4.3) 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.

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 1 088 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 (≥ 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 (≥ 10 %) de grado ≥ 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 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 $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$). 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 = 1 088)

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Frecuencia	n (%)	n (%)	n (%)
Término preferente			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			
<i>Poco frecuentes</i>	2 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia Término preferente	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i>			
Trombocitopenia ^b	274 (25,2)	88 (8,1)	33 (3,0)
Anemia ^c	605 (55,6)	411 (37,8)	16 (1,5)
Neutropenia ^d	330 (30,3)	163 (15,0)	17 (1,6)
Leucopenia ^e	195 (17,9)	52 (4,8)	2 (0,2)
<i>Frecuentes</i>			
Linfopenia ^f	88 (8,1)	37 (3,4)	4 (0,4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i>			
Apetito disminuido	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes</i>			
Mareo	157 (14,4)	4 (0,4)	1 (< 0,1)
Cefalea	207 (19,0)	8 (0,7)	N/A
<i>Frecuentes</i>			
Disgeusia	68 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos vasculares <i>Frecuentes</i>			
Tromboembolismo venoso* ^g	36 (3,3)	23 (2,1)	2 (0,2)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i>			
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 ^h	162 (14,9)	12 (1,1)	N/A
<i>Frecuentes</i>			
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 <i>Muy frecuentes</i>			
Alopecia	189 (17,4)	N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Muy frecuentes</i>			
Fatiga ⁱ	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

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

* Se notificaron reacciones adversas de grado 5.

^a Ver también la sección 4.4.

^b Incluye los términos preferentes de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

^c 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.

^e 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.

^h Incluye los términos preferentes de dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, malestar abdominal y dolor en la zona inferior del abdomen.

ⁱ 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 (grupo 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK04

Mecanismo de acción

Talazoparib es un inhibidor de las enzimas PARP, PARP1 ($CI_{50} = 0,7$ nM) y PARP2 ($CI_{50} = 0,3$ 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 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, 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 γ H2AX 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 estudios 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 5).

Tabla 5. 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 (%)		
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 (%)		
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 %)

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

	Talazoparib (N = 287)	Quimioterapia (N = 144)
≥ 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 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*

	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)
<i>Hazard ratio</i> ^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)
<i>Hazard ratio</i> ^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)

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

	Talazoparib	Quimioterapia
--	-------------	---------------

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; 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.

a. El *hazard ratio* 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.

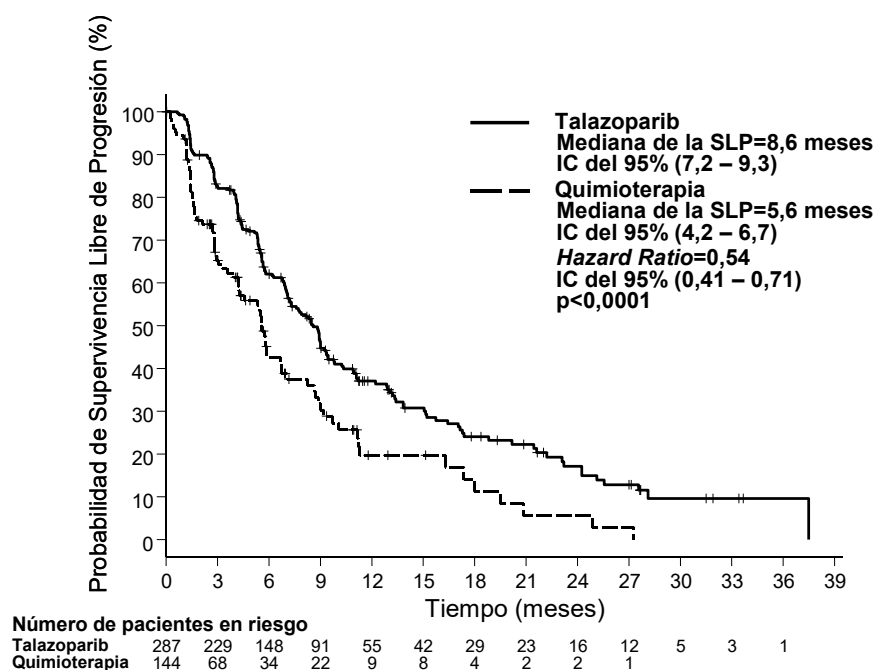
c. En el momento del análisis final de la SG, el 46,3 % frente al 41,7 % de los pacientes aleatorizados a los grupos de talazoparib y quimioterapia, respectivamente, recibieron posteriormente un tratamiento con platino, y el 4,5 % frente al 32,6 % recibieron posteriormente un tratamiento con inhibidores 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.

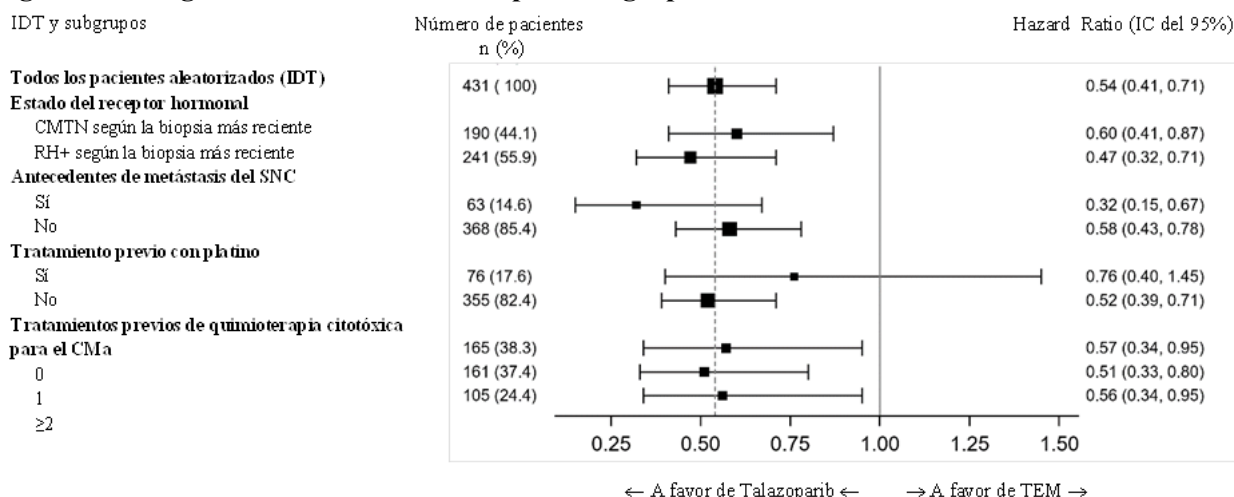
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP – estudio EMBRACA



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

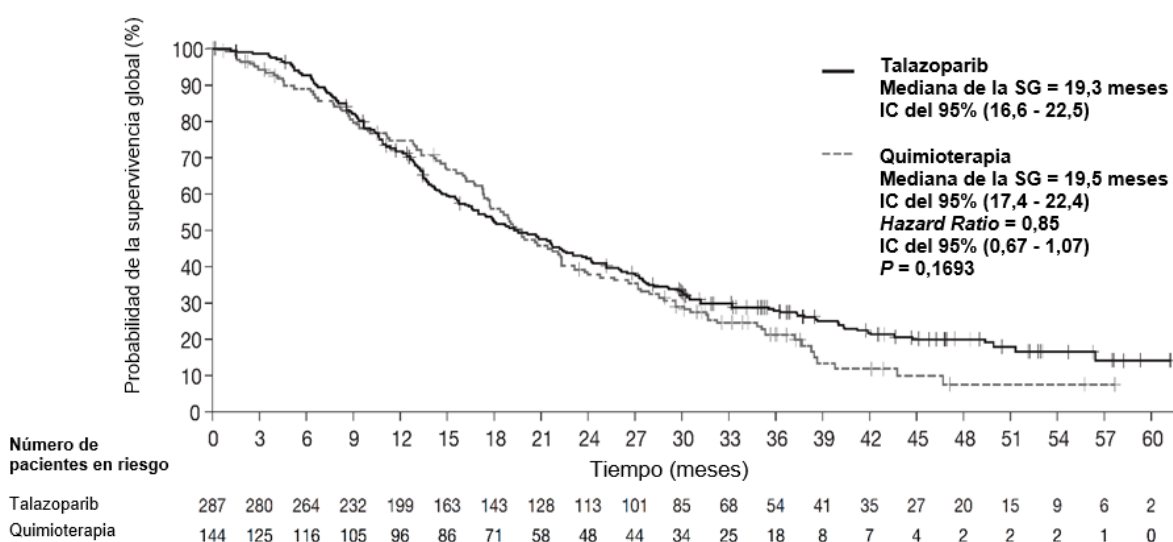
Se realizaron una serie de análisis de la SLP de subgrupos preespecificados según los factores pronósticos y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. De acuerdo con los resultados globales, se observó una reducción en el riesgo de progresión del 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.

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 CDx o ADN tumoral circulante (ctDNA, por sus siglas en inglés) con

FoundationOne Liquid 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 pacientes (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 y en la SG 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 las tablas 7 y 8 y las figuras 4, 5, 6 y 7.

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

Resumen de los resultados de la eficacia – estudio TALEN RO-2 (CTRCM)		
	Talazoparib + enzalutamida N = 402	Placebo + enzalutamida N = 403
SLPr según la BICR		
Acontecimientos, número (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana (IC del 95 %), meses	NA (27,5; NA)	21,9 (16,6; 25,1)
Hazard ratio ^a (IC del 95 %)	0,627 (0,506, 0,777)	
Valor p ^b	p < 0,0001	
SG		
Acontecimientos, número (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Mediana (IC del 95 %), meses	45,8 (39,4; 50,8)	37 (34,1; 40,4)
Hazard ratio ^a (IC del 95 %)	0,796 (0,661; 0,958)	
Valor p ^b	p = 0,0155	

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 se basa en la fecha de corte de los datos del 3 de septiembre de 2024 y una mediana de seguimiento para la SG de 52,5 meses (IC del 95 %: 49,9; 53,4) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y de 53,0 meses (IC del 95 %: 50,6; 54,0) para el grupo de placebo más enzalutamida.

^a. El *hazard ratio* 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.

^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.

En el momento del análisis final de la SG, la mediana de SLPr fue de 33,1 meses (IC del 95 %: 27,4; 39,0) para los pacientes que recibieron Talzenna en combinación con enzalutamida y de 19,5 meses (IC del 95 %: 16,6; 24,7) para los pacientes que recibieron placebo en combinación con enzalutamida (*hazard ratio* = 0,667; IC del 95 %: 0,551; 0,807).

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

	Talazoparib + enzalutamida	Placebo + enzalutamida
Análisis de subgrupos según estado mutacional en los genes HRRm ^a		
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)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,424 (0,275; 0,653)	
SG		
Acontecimientos, número (%)	41 (48,2)	55 (67,1)
Mediana (IC del 95 %), meses	45,8 (36,4; NA)	30,1 (25,6; 38,2)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,524 (0,348; 0,787)	
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)
Hazard ratio ^b (IC del 95%)	0,695 (0,511; 0,944)	
SG		
Acontecimientos, número (%)	112 (54,1)	133 (60,7)
Mediana (IC del 95 %), meses	45 (34,7; 53,3)	37,4 (31,8; 41,4)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,817 (0,635; 1,053)	
Análisis de subgrupos en pacientes BRCAm ^a		
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)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,232 (0,101; 0,529)	
SG		
Acontecimientos, número (%)	14 (51,9)	23 (71,9)
Mediana (IC del 95 %), meses	36,9 (24,9; NA)	26,1 (15,2; 35,4)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,556 (0,285; 1,085)	

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 = genes de 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.

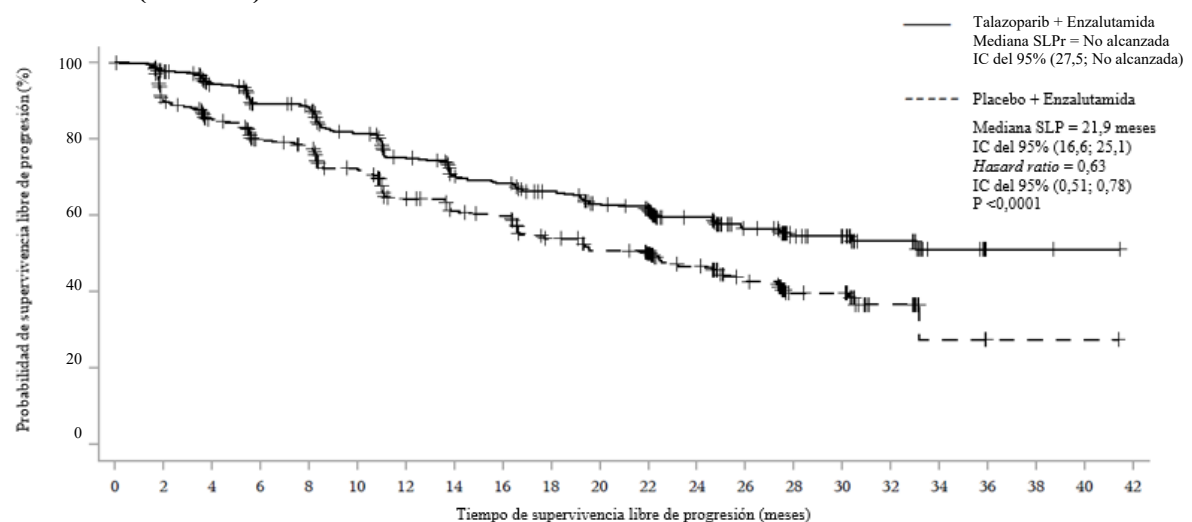
* Basado en la fecha de corte de los datos del 16 de agosto de 2022 y una mediana de seguimiento de la SLPr de 24,9 meses (IC del 95 %: 24,7; 25,3) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y de 24,6 meses (IC del 95 %: 22,1; 24,9) para el grupo de placebo más enzalutamida. La SG se basa en la fecha de corte de los datos del 3 de septiembre de 2024 y una mediana de seguimiento de la SG de

52,5 meses (IC del 95 %: 49,9; 53,4) para el grupo de talazoparib más enzalutamida y 53,0 meses (IC del 95 %: 50,6; 54,0) para el grupo de placebo más enzalutamida.

- 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).
- El *hazard ratio* 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.

En el momento del análisis final de la SG, la mediana de SLPr del subgrupo HRRm fue de 27,7 meses (IC del 95 %: 19,3; 38,4) para los pacientes que recibieron Talzenna en combinación con enzalutamida y de 13,8 meses (IC del 95 %: 10,8; 19,3) para los pacientes que recibieron placebo en combinación con enzalutamida (*hazard ratio* = 0,454; IC del 95 %: 0,305; 0,674); en el subgrupo no HRRm, la mediana de SLPr fue de 33,2 meses (IC del 95 %: 25,9; 44,2) para los pacientes que recibieron Talzenna en combinación con enzalutamida y de 22,1 meses (IC del 95 %: 16,6; 30,4) para los pacientes que recibieron placebo en combinación con enzalutamida (*hazard ratio* = 0,740; IC del 95 %: 0,565; 0,969); en el subgrupo BRCam, la mediana de SLPr no se alcanzó (IC del 95 %: 16,8; no alcanzada) para los pacientes que recibieron Talzenna en combinación con enzalutamida y fue de 11 meses (IC del 95 %: 5,9; 13,8) para los pacientes que recibieron placebo en combinación con enzalutamida (*hazard ratio* = 0,259; IC del 95 %: 0,120; 0,558).

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

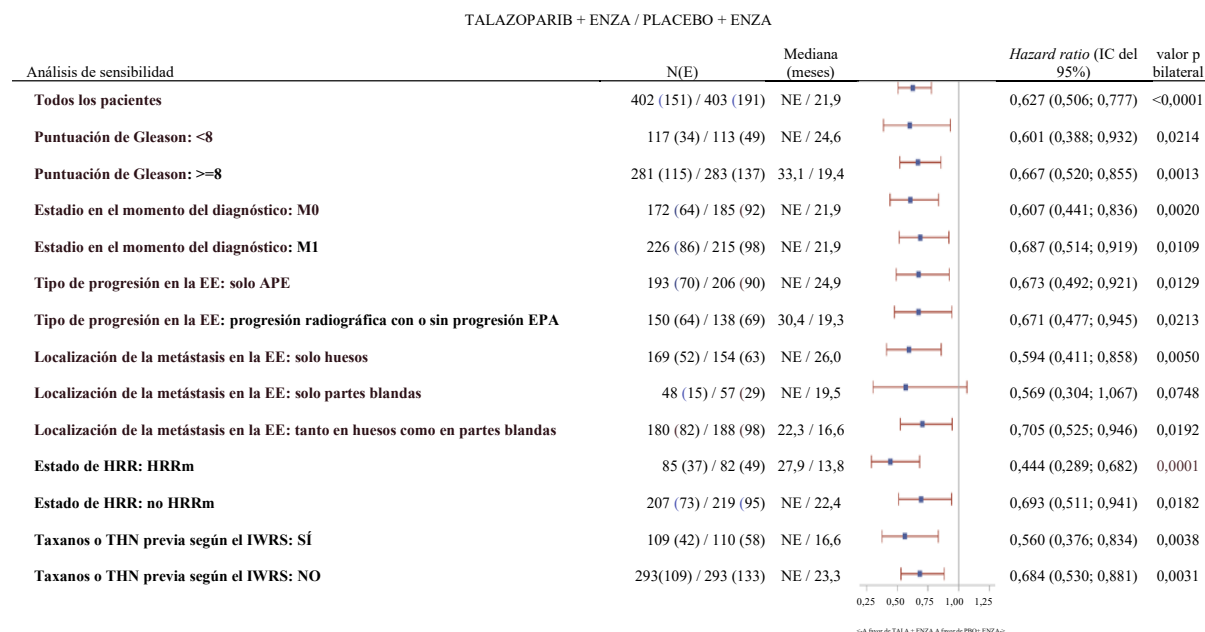


Número de pacientes en riesgo

Talazoparib + Enzalutamida	402	379	353	326	318	285	256	234	226	209	193	175	136	97	67	61	29	13	2	2	1	0
Placebo + Enzalutamida	403	346	311	279	272	237	200	185	179	154	140	124	96	68	43	42	14	3	1	1	1	0

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. Forest plot de los análisis de SLPr para subgrupos clave – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)

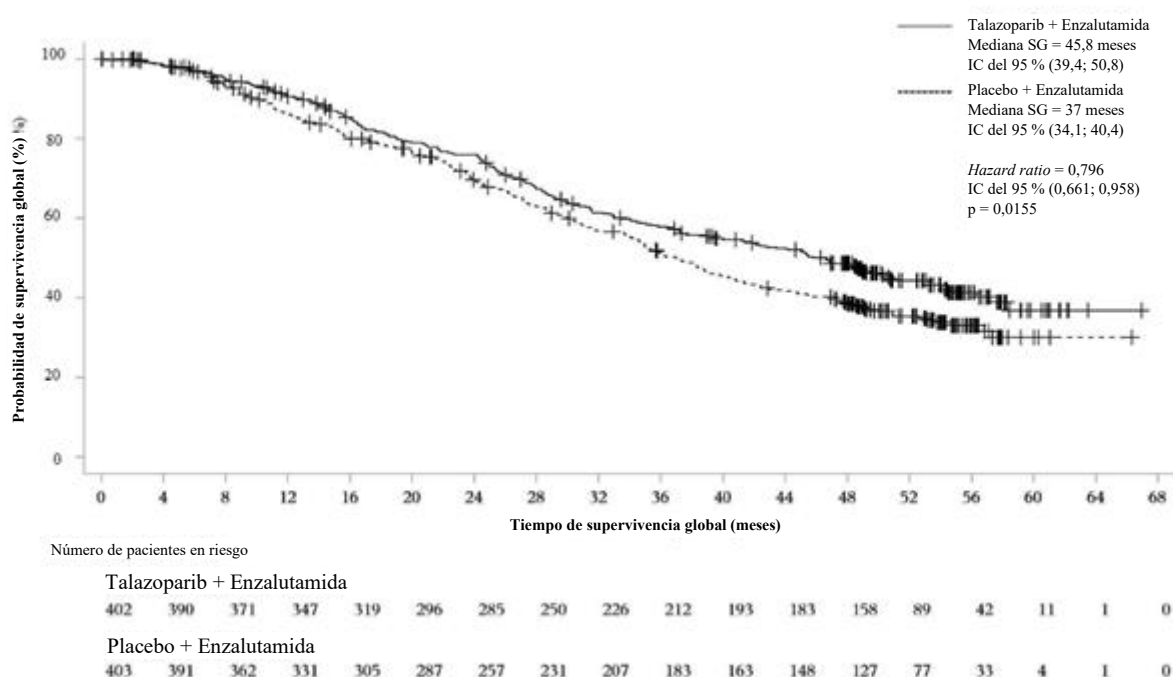


Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ctDNA = ADN tumoral circulante; E = número de eventos; ENZA = enzalutamida; HRR = reparación de la recombinación homóloga; HRRm = genes de reparación de la recombinación homóloga mutado; IWRS = sistema de respuesta web interactiva; CPRCm = cáncer de próstata 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 *hazard ratio* 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 *hazard ratio* se basó en un modelo de Cox no estratificado con el tratamiento como única covariable. Un *hazard ratio* < 1 favorece a talazoparib.

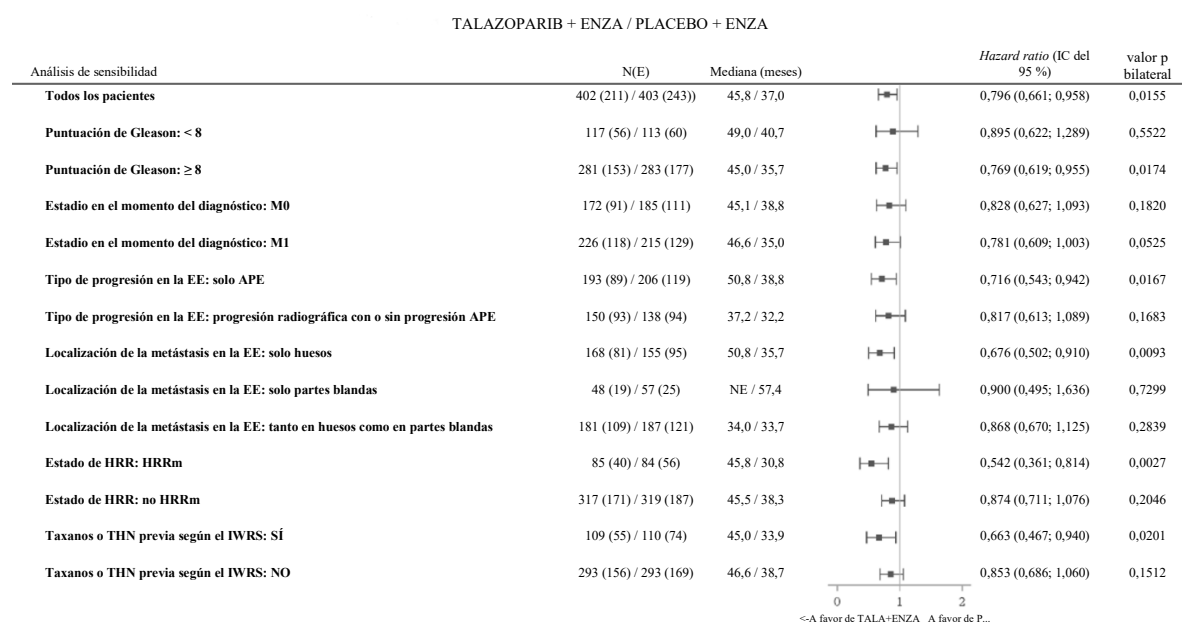
El estado de mutación de los genes HRR se basa en los resultados prospectivos del tejido tumoral y en los resultados prospectivos del ctDNA en sangre.

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de la SG – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CPRCm = cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; SG = supervivencia global.

Figura 7. Forest plot de los análisis de SG para subgrupos clave – estudio TALAPRO-2 (CPRCm)



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; E = número de eventos; ENZA = enzalutamida; HRR = reparación de la recombinación homóloga; HRRm = genes de 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; THN = terapia hormonal de nueva generación; SG = supervivencia global; APE: antígeno prostático específico; EE = entrada al estudio; TALA = talazoparib.

El *hazard ratio* 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 *hazard ratio* se basó en un modelo de Cox no estratificado con el tratamiento como única covariable.

Los porcentajes se calculan en base a N, el número de pacientes del conjunto de análisis completo establecido en cada grupo de tratamiento.

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 (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 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_{min} 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 $C_{\max}$ ($T_{\max}$) 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 $T_{\max}$ media 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_{e}/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 %.

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 (AUC) 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 estudio 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 ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$), 33 pacientes sufrían insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$) y 1 paciente sufría insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), 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 ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$). La FC de talazoparib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 4.2).

Talazoparib administrado concomitantemente con enzalutamida

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 ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$), 72 pacientes tenían insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$) y 2 pacientes tenían insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$), el CL/F de talazoparib disminuyó en un 8 % y un 27 %, lo que corresponde a aumentos del 9 % y del 37 % en el

AUC, 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 $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ y AST $> \text{LSN}$, o bilirrubina total $> 1,0 - 1,5 \times \text{LSN}$ 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 $3,0 \times \text{LSN}$ y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> 3,0 \times \text{LSN}$ y cualquier valor de AST) se estudió en un estudio de FC. El análisis de FC poblacional utilizando datos de este estudio 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 linfóide 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 tubo digestivo, 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 embrionofetal, 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 AUC₂₄ 0,09 veces mayor, aproximadamente, que la exposición humana relevante a la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina y dióxido de silicona)

Cubierta de la cápsula de 0,1 mg

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula de 0,25 mg

Hipromelosa

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula de 0,35 mg

Hipromelosa

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula de 0,5 mg

Hipromelosa

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Cubierta de la cápsula de 1 mg

Hipromelosa

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)

Propilenglicol (E1520)

Hidróxido de amonio (E527)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Talzenna 0,1 mg cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) y cierre de polipropileno (PP) con revestimiento sellado por inducción térmica. Tamaño de envase: cajas de 30 cápsulas en un frasco de HDPE.

Talzenna 0,25 mg cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno (PP) con revestimiento sellado por inducción térmica. Tamaño de envase: cajas de 30 cápsulas en un frasco de HDPE.

Blíster precortado unidosis de cloruro de polivinilo/cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC, por sus siglas en inglés) con una cubierta de aluminio desprendible. Tamaños de envase: cajas de 30 × 1 cápsulas, 60 × 1 cápsulas o 90 × 1 cápsulas en blísteres unidosis.

Talzenna 0,35 mg cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno (PP) con revestimiento sellado por inducción térmica. Tamaño de envase: cajas de 30 cápsulas en un frasco de HDPE.

Talzenna 0,5 mg cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno (PP) con revestimiento sellado por inducción térmica. Tamaño de envase: cajas de 30 cápsulas en un frasco de HDPE.

Talzenna 1 mg cápsulas duras

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y cierre de polipropileno (PP) con revestimiento sellado por inducción térmica. Tamaño de envase: cajas de 30 cápsulas en un frasco de HDPE.

Blíster precortado unidosis de cloruro de polivinilo/cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC) con una cubierta de aluminio desprendible. Tamaño de envase: cajas de 30 × 1 cápsulas en blísteres unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Talzenna 0,1 mg cápsulas duras

EU/1/19/1377/007

Talzenna 0,25 mg cápsulas duras

EU/1/19/1377/001

EU/1/19/1377/002

EU/1/19/1377/003

EU/1/19/1377/004

Talzenna 0,35 mg cápsulas duras

EU/1/19/1377/008

Talzenna 0,5 mg cápsulas duras

EU/1/19/1377/009

Talzenna 1 mg cápsulas duras

EU/1/19/1377/005

EU/1/19/1377/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2019

Fecha de la última renovación: 15/abril/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

PRESENTACIONES Y PRECIO

TALZENNA Talzenna 0,1 mg, 30 cápsulas duras PVL: 1.766,00€; PVP: 1.821,91€; PVP IVA: 1.894,79€.

TALZENNA Talzenna 0,25 mg, 30 cápsulas duras PVL: 1.766,00€; PVP: 1.821,91€; PVP IVA: 1.894,79€.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Fármaco de Dispensación Hospitalaria sin Cupón Precinto (DIHSC): se limita su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales; por lo tanto, irá desprovisto de cupón precinto.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Financiado por el Sistema Nacional de Salud mediante condiciones especiales, sin aportación. Información disponible en la web del Ministerio de Sanidad <https://www.mscbs.gob.es/home.htm>.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.

Nota relativa a la indicación para cáncer de mama:

La indicación terapéutica relativa al tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, no se encuentra actualmente financiado por el Ministerio de Sanidad, por lo que a día de hoy esta indicación no se encuentra incluida en la prestación farmacéutica del SNS.