

**Talzenna<sup>®</sup>**

**Pfizer Brasil Ltda.**

**Cápsulas Duras**

**0,1 mg / 0,25 mg / 1 mg**



**Talzenna<sup>®</sup>**  
**tosilato de talazoparibe**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Talzenna<sup>®</sup>

**Nome genérico:** tosilato de talazoparibe

**APRESENTAÇÕES**

Talzenna<sup>®</sup> 0,1 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras.

Talzenna<sup>®</sup> 0,25 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras.

Talzenna<sup>®</sup> 1 mg em frascos contendo 30 cápsulas duras.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Talzenna<sup>®</sup> 0,1 mg contém 0,145 mg de tosilato de talazoparibe que equivale a 0,1 mg de base livre de talazoparibe.

Cada cápsula de Talzenna<sup>®</sup> 0,25 mg contém 0,363 mg de tosilato de talazoparibe que equivale a 0,25 mg de base livre de talazoparibe.

Cada cápsula de Talzenna<sup>®</sup> 1 mg contém 1,453 mg de tosilato de talazoparibe que equivale a 1 mg de base livre de talazoparibe.

**Excipientes:**

0,1 mg: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, dióxido de titânio, *shellac*, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio.

0,25 mg: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, *shellac*, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio.

1 mg: celulose microcristalina silicificada, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, *shellac*, propilenoglicol, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto e hidróxido de potássio.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### **Câncer de mama**

Talzenna® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático ou localmente avançado negativo para receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), não suscetível a radiação curativa ou cirurgia, com uma mutação do gene de susceptibilidade ao câncer de mama de linha germinativa (BRCA1/2) (gBRCAm), deletéria ou suspeitamente deletéria, que foram previamente tratados com quimioterapia em ambiente neoadjuvante, adjuvante, localmente avançado ou metastático, a menos que sejam considerados inadequados para esses tratamentos.

#### **Câncer de próstata**

Talzenna® é indicado em combinação com enzalutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC)

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Tratamento do câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático**

##### **Estudo de fase 3 randomizado EMBRACA**

EMBRACA foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, paralelo e de dois braços de Talzenna® versus quimioterapia (capecitabina, eribulina, gencitabina ou vinorelbina) em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático de linha germinativa BRCA com mutação, HER2 negativo, que receberam no máximo três regimes prévios com quimioterapia citotóxica para a doença metastática ou localmente avançada. Os pacientes deveriam ter recebido tratamento com uma antraciclina e/ou um taxano (a menos que contraindicado) no cenário neoadjuvante adjuvante e/ou metastático. Pacientes com terapia prévia com platina para doença avançada deveriam comprovar ausência de progressão da doença durante a terapia com platina. Nenhum tratamento prévio com PARP foi permitido.

No total, 431 pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber cápsulas de 1 mg de Talzenna® uma vez por dia ou quimioterapia em doses padrão até progressão ou toxicidade inaceitável. Dos 431 pacientes randomizados no EMBRACA, 287 foram randomizados para o braço de Talzenna® e 144 para o braço da quimioterapia. A randomização foi estratificada de acordo com a quimioterapia prévia para doença avançada (0 versus 1, 2 ou 3), estado triplo negativo da doença (câncer de mama triplo negativo [CMTN] versus não CMTN) e histórico de metástase do sistema nervoso central (sim versus não). A maioria dos pacientes 408/431 (95%) foi selecionada utilizando o teste BRAC *Analysis* e o estado de mutação BRCA (positivo para o gene 1 de susceptibilidade ao câncer de mama [BRCA1] ou positivo para o gene 2 de susceptibilidade ao câncer de mama [BRCA2]) foi semelhante em ambos os braços de tratamento.

As características demográficas e basais do paciente foram, em geral, semelhantes nos dois braços de tratamento em estudo. A idade mediana dos pacientes tratados com Talzenna® foi de 45 anos (faixa de variação de 27 a 84) e 50 anos (faixa de variação de 24 a 88) entre pacientes tratados com quimioterapia. Notavelmente, 63% versus 47% dos pacientes tinham <50 anos nos braços de talazoparibe e quimioterapia respectivamente, 27% versus 47% tinham de 50 a <65 anos, e 9% versus 7% tinham ≥65 anos. Entre todos os pacientes randomizados, 1% versus 2% eram do sexo masculino, 66,9% versus 75,0% eram brancos; 10,8% versus 11,1% eram asiáticos e 4,2% versus 0,7% eram negros ou afro-americanos nos braços de talazoparibe e quimioterapia, respectivamente. Quase todos os pacientes (97,7%) em ambos os braços apresentavam estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Aproximadamente 55,9% dos pacientes apresentavam receptor positivo de hormônio (receptor de estrogênio [RE] positivo ou receptor de progesterona [RP] positivo); 44,1% dos pacientes tinham doença triplo negativa e as proporções estavam equilibradas entre os braços de tratamento. O tempo mediano entre o diagnóstico inicial de câncer de mama e o diagnóstico de câncer de mama avançado foi de 1,9 ano (faixa de variação de 0 a 22) no braço do talazoparibe e 2,7 anos (faixa de variação de 0 a 24) no braço de quimioterapia. O intervalo livre de doença (ILD) foi <12 meses em 37,6% dos pacientes no braço do talazoparibe e em 29,2% dos pacientes nos braços de quimioterapia. Entre todos os pacientes inscritos, o número mediano de esquemas citotóxicos anteriores para câncer de mama avançado foi um, em que 38,3% dos pacientes não receberam nenhum tratamento prévio para doença avançada ou metastática, 37,4% receberam um, 19,7% receberam dois e 4,6% receberam >3 antes dos esquemas, respectivamente. Dezesseis por cento dos pacientes no



braço do talazoparibe e 20,8% dos pacientes no braço de quimioterapia receberam tratamento prévio com platina.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1, conforme avaliado por revisão central independente cega (BICR). Os objetivos secundários foram taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida global (SG), segurança e farmacocinética (PK). Os objetivos exploratórios incluíram duração da resposta (DOR), taxa de benefício clínico em 24 semanas (CBR24), qualidade de vida (QoL) avaliada pelo Questionário de Qualidade de Vida da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer) - Núcleo 30 (QLQ-C30) / Questionário de Qualidade de Vida EORTC - Módulo de Câncer de Mama (QLQ-BR23) e pesquisa de biomarcador.

O estudo atingiu seu objetivo primário ao demonstrar melhora estatisticamente significativa na SLP com Talzenna® em comparação à quimioterapia (razão de riscos [RR] 0,54; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,41, 0,71;  $p < 0,0001$ ). Uma análise de sensibilidade da SLP avaliada pelo investigador foi compatível com os resultados da SLP avaliados por BICR. Os dados de eficácia do EMBRACA estão resumidos na Tabela 1 e as curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG são mostradas nas Figuras 1 e 3. Resultados consistentes foram observados nos subgrupos de pacientes pré-especificados (Figura 2).

**Tabela 1. Resumo dos resultados da eficácia – estudo EMBRACA\***

	<b>Talazoparibe</b>	<b>Quimioterapia</b>
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP) por BICR</b>	N=287	N=144
Eventos, número (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (IC 95%), meses	8,6 (7,2 - 9,3)	5,6 (4,2 - 6,7)
Razão de riscos (IC 95%)	0,54 (0,41 - 0,71)	
valor de p bilateral <sup>a</sup>	p <0,0001	
<b>Sobrevida global (SG) (análise final)<sup>b</sup></b>	N=287	N=144
Eventos, número (%)	216 (75,3%)	108 (75,0%)
Mediana (IC 95%), meses	19,3 (16,6 - 22,5)	19,5 (17,4 - 22,4)
Razão de riscos** (IC 95%)	0,85 (0,67 - 1,07) <sup>b</sup>	
valor de p bilateral <sup>a</sup>	p = 0,1693	
<b>Probabilidade de sobrevida - 24 meses, (IC 95%)</b>	42 (36 - 47)	38 (30 - 47)
<b>Probabilidade de sobrevida - 36 meses, (IC 95%)</b>	27 (22 - 33)	21 (14 - 29)
<b>Resposta objetiva determinada pelo investigador<sup>c,d</sup></b>	N=219	N=114
TRO, % (IC 95%)	62,6 (55,8 - 69,0)	27,2 (19,3 - 36,3)
Razão de chances (IC 95%)	5,0 (2,9 - 8,8)	
valor de p bilateral <sup>e</sup>	p <0,0001	
<b>Duração da resposta (DR) de acordo com o investigador<sup>c</sup></b>	N=137	N=31
Mediana (IQR), meses	5,4 (2,8 - 11,2)	3,1 (2,4 - 6,7)

Abreviações: RCIC = revisão central independente cega; IC = intervalo de confiança; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = resposta completa; IQR = faixa de variação interquartil; ITT = intenção de tratar; TRO = taxa de resposta objetiva; PARP = inibidores da polimerase poli (adenosina difosfato [ADP] ribose); RP = resposta parcial; RECIST 1.1 = Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos versão 1.1.

\* A SLP, TRO e DR são baseados na data de corte de dados de 15 de setembro de 2017. A SG é baseada na data de corte de dados de 30 de setembro de 2019 e com base em um acompanhamento médio de 44,9 meses (IC 95%: 37,9 - 47,0) no braço do talazoparibe e 36,8 meses (IC 95%: 34,3 - 43,0) no braço da quimioterapia.

\*\* A razão de riscos foi baseada no modelo de regressão estratificada de Cox com tratamento como única covariável (fatores de estratificação: regimes de quimioterapia citotóxica prévios, status triplo negativo, histórico de metástase no sistema nervoso central) e foi relativo à quimioterapia geral com <1 favorável ao talazoparibe.

a. Teste log-rank estratificado.

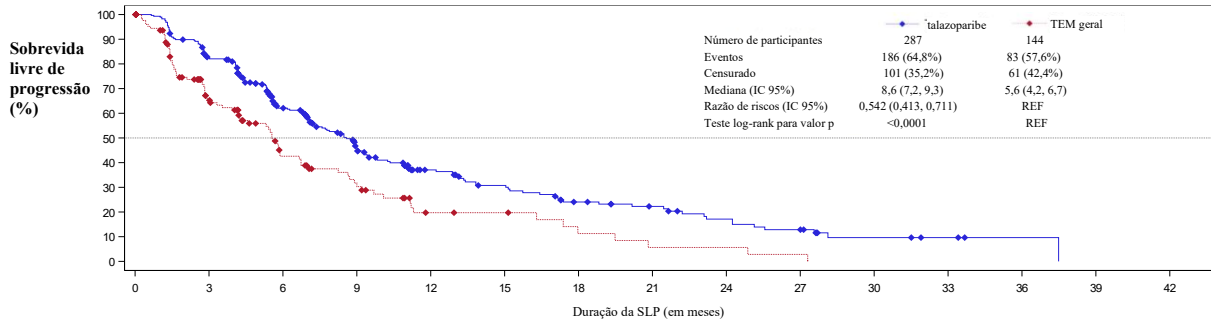
b. No momento da análise final da SG 46,3% versus 41,7% dos pacientes randomizados nos braços de talazoparibe e quimioterapia, respectivamente, receberam subsequentemente uma terapia com platina e 4,5% versus 32,6% receberam subsequentemente um tratamento com inibidor da PARP.

c. Conduzido em ITT com população de doença mensurável que teve uma resposta objetiva. A taxa de resposta completa foi de 5,5% para talazoparibe em comparação a 0% para o braço de quimioterapia.

d. Por RECIST 1.1, a confirmação de CR/RP não foi necessária.

e. Teste CMH estratificado.

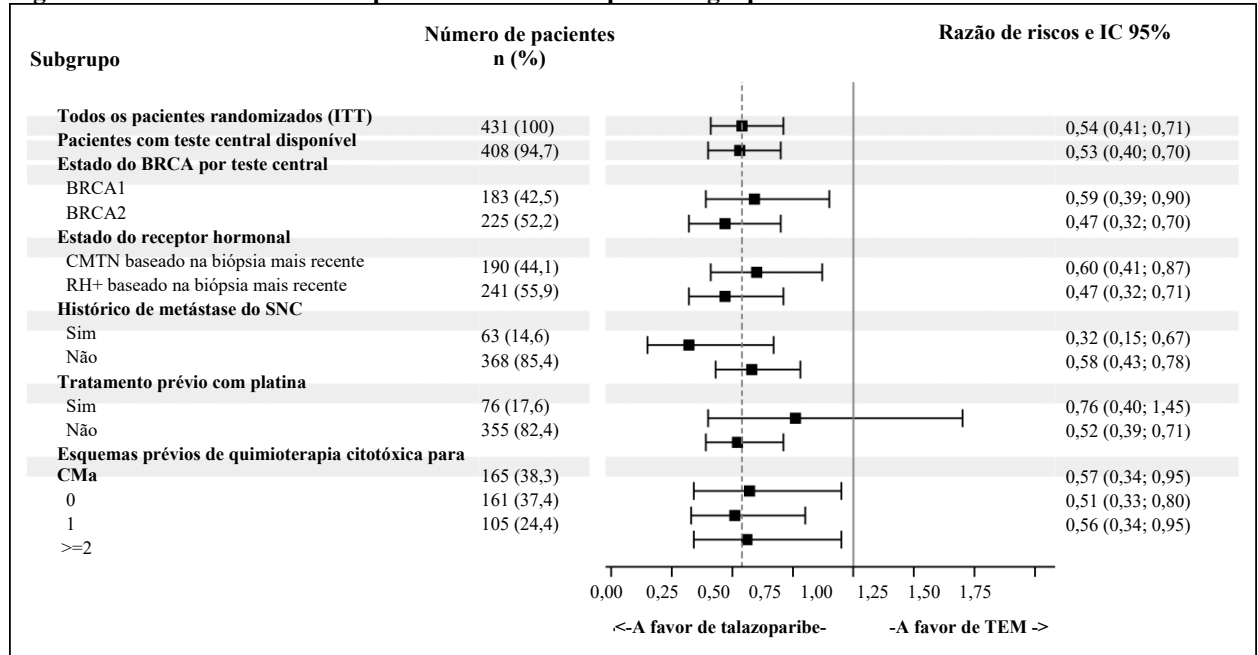
**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP – estudo EMBRACA**



Talazoparibe: Evt/Cum.	0/0	50/50	53/103	34/137	17/154	9/163	9/172	2/174	5/179	4/183	2/185	0/185	0/185	1/186	0/186
Pacientes em risco:	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1	0	0
TEM geral: Evt/Cum.	0/0	41/41	20/61	8/69	7/76	0/76	3/79	2/81	0/81	1/82	1/83	0/83	0/83	0/83	0/83
Pacientes em risco:	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1	0	0	0	0	0

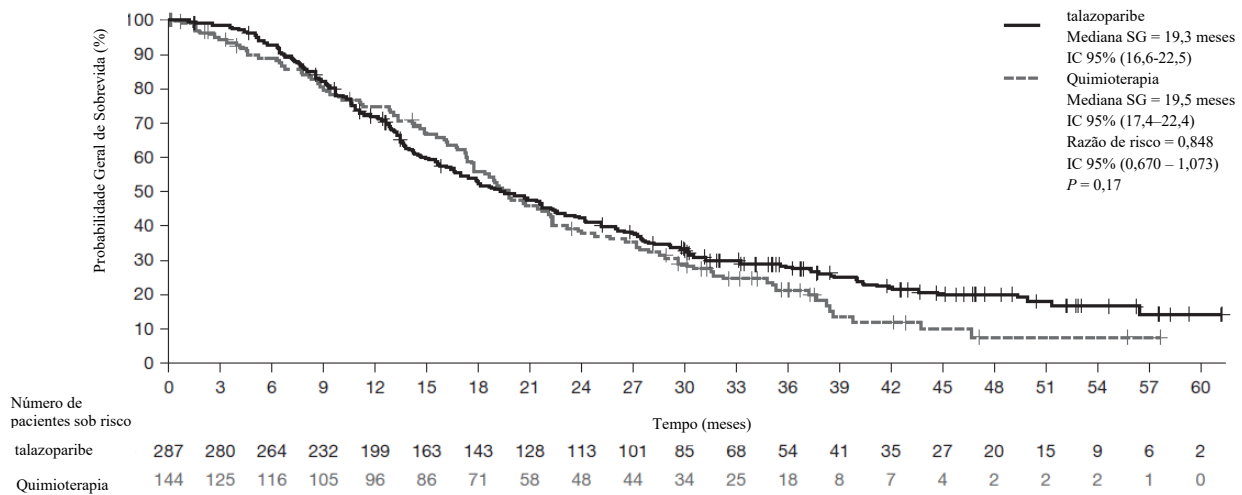
Abreviações: IC = intervalo de confiança; Cum = cumulativo; Evt = evento; SLP = sobrevida livre de progressão; TEM = tratamento de escolha do médico (quimioterapia); REF = grupo de tratamento de referência. A análise primária do valor de p foi baseada em um teste log-rank estratificado.

**Figura 2. Gráfico de floresta para análise de SLP para subgrupos-chave – estudo EMBRACA**



Abreviações: CMa = câncer de mama avançado; BRCA = gene de susceptibilidade ao câncer de mama; IC = intervalo de confiança; SNC = sistema nervoso central; RH+ = receptor hormonal positivo; ITT = intenção de tratar; TEM = tratamento de escolha do médico (quimioterapia); SLP = sobrevida livre de progressão; CMTN = câncer de mama triplo negativo.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SG - estudo EMBRACA**



Abreviações: IC = intervalo de confiança; SG = sobrevida global.  
A análise primária do valor de p foi baseada em um teste log-rank estratificado.

### Câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC)

#### Estudo TALAPRO-2

TALAPRO-2 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo no qual pacientes (N=1035) com mCPRC foram randomizados 1:1 para receber Talzenna® 0,5 mg uma vez ao dia em combinação com enzalutamida 160 mg uma vez ao dia, *versus* um braço comparador de placebo em combinação com enzalutamida 160 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram não selecionados (Coorte 1, N = 805) ou selecionados (Coorte 2, N = 399, incluindo 169 da Coorte 1) para alterações genéticas associadas à deficiência de HRR. O estado de mutação dos genes de HRR foi determinado prospectivamente usando testes de sequenciamento de última geração baseados em tecido tumoral sólido ou DNA tumoral circulante (ctDNA). Todos os pacientes da Coorte 2 apresentaram mutação em pelo menos um dos 12 genes envolvidos direta ou indiretamente na via de HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 ou RAD51C). Todos os pacientes receberam um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou tiveram orquiectomia bilateral prévia e precisavam ter progredido na terapia de privação androgênica anterior. O tratamento prévio com abiraterona ou quimioterapia à base de taxano para câncer de próstata metastático sensível à castração (mCPSC) foi permitido.

A randomização foi estratificada por tratamento anterior com abiraterona ou quimioterapia à base de taxano *versus* nenhum tratamento anterior (Coorte 1 e 2); e por status de mutação do gene HRR tumoral: pacientes com mutações no gene HRR tumoral *versus* pacientes com tumores sem mutações no gene HRR ou com status desconhecido (apenas Coorte 1).

Na Coorte 1, a idade média foi de 71 anos (intervalo de 36 a 91) em ambos os braços; 62% eram brancos, 31% eram asiáticos e 2% eram negros. A maioria dos pacientes (66%) em ambos os braços teve um status de desempenho ECOG de 0. Em pacientes tratados com Talzenna®, a proporção de pacientes com doença mensurável RECIST 1.1 na linha de base por BICR foi de 30%. Vinte e oito por cento dos pacientes receberam abiraterona ou quimioterapia à base de taxano. Com base em testes prospectivos, na Coorte 1, 21% dos pacientes tinham tumores com mutações no gene HRR e 79% tinham tumores sem mutações no gene HRR ou com status desconhecido.

Na Coorte 2, a idade mediana foi de 70 anos (variação de 41 a 90) em ambos os braços; 68% eram Brancos, 21% eram Asiáticos e 3% eram Negros. A maioria dos pacientes (62%) em ambos os braços tinha um status de desempenho ECOG de 0. Em pacientes tratados com Talzenna®, a proporção de pacientes com doença mensurável RECIST 1.1 no início do estudo por BICR foi de 36%. Trinta e sete por cento dos pacientes haviam

recebido quimioterapia anterior à base de abiraterona ou taxano. Na Coorte 2, os genes HRR mais comumente mutados (>5%), incluindo mutações concomitantes, foram BRCA2 (34%), ATM (22%), CDK12 (19%), CHEK2 (18%) e BRCA1 (6%).

O principal resultado de eficácia foi SLPr avaliada de acordo com RECIST versão 1.1 e Critérios do Grupo de Trabalho de Ensaios Clínicos de Câncer de Próstata 3 (PCWG3) (osso), conforme avaliado por BICR. Os principais resultados de eficácia incluíram SG e TRO avaliados por BICR, que foram desfechos secundários avaliados no estudo. Os desfechos secundários adicionais de eficácia incluíram resposta ao antígeno específico da próstata (PSA) (proporção de pacientes com resposta de PSA  $\geq 50\%$ ), tempo para progressão do PSA, tempo para início da quimioterapia citotóxica, tempo para início da terapia antineoplásica e PFS2 (tempo desde a randomização à progressão da doença na primeira terapia antineoplásica subsequente para câncer de próstata ou morte).

Uma melhora estatisticamente significativa em SLPr e SG avaliada por BICR foi demonstrada para Talzenna® em combinação com enzalutamida em comparação com placebo em combinação com enzalutamida. Uma análise de sensibilidade de SLPr avaliada pelo investigador foi consistente com os resultados de SLPr avaliados por BICR. Um efeito de tratamento consistente favorecendo o Talzenna® em combinação com enzalutamida foi observado para SLPr e SG em subgrupos de pacientes, definidos por fatores de estratificação do estudo (pacientes que receberam ou não receberam anteriormente abiraterona ou quimioterapia à base de taxano; e pacientes com tumores com mutações no gene HRR ou sem mutações no gene HRR ou status desconhecido) bem como fatores prognósticos e características basais.

Os resultados de eficácia para a Coorte 1 e a Coorte 2 são apresentados abaixo.

#### Coorte 1 (mCRPC não selecionado)

Talzenna® em combinação com enzalutamida demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLPr e na SG em comparação com o placebo em combinação com enzalutamida em pacientes com mCRPC. Um efeito consistente do tratamento favorecendo o Talzenna® em combinação com enzalutamida foi observado para a SLPr e a SG em pacientes que receberam ou não tratamento prévio com quimioterapia à base de abiraterona ou taxano e em pacientes com tumores, com ou sem mutações no gene HRR. Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 2 e nas Figuras 4, 5, 6 e 7.

**Tabela 2. Resumo dos resultados de eficácia - TALAPRO-2\* (Coorte 1 mCRPC não selecionado)**

	<b>talazoparibe + enzalutamida</b>	<b>Placebo + enzalutamida</b>
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) por BICR</b>	<b>N=402</b>	<b>N=403</b>
Eventos, números (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana meses (IC 95%)	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
Razão de risco (IC 95%) <sup>a</sup> Valor de p <sup>b</sup>	0,627 (0,506; 0,777) p<0,0001	
<b>Sobrevida global (SG)</b>		
Eventos, número (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Mediana meses (IC 95%)	45,8 (39,4; 50,8)	37 (34,1; 40,4)
Razão de risco (IC 95%) Valor de p <sup>b</sup>	0,796 (0,661; 0,958) p=0,0155	
% vivos aos 36 meses (IC 95%) <sup>c</sup>	57,9 (52,7; 62,7)	51,1 (45,9; 56,0)
<b>Resposta objetiva por BICR<sup>d</sup></b>		
Pacientes com doença mensurável N (%)	120 (29,8)	132 (32,7)
TRO, % (IC 95%) <sup>e</sup>	61,7 (52,4; 70,4)	43,9 (35,3; 52,8)
CR, %	45 (37,5)	24 (18,2)
<b>Duração da resposta (DOR)</b>		
Pacientes com CR ou PR confirmados, N	74	58
Mediana <sup>f</sup> meses (IC 95%)	20,4 (16,1; NR)	19,8 (12,9; NR)

Abreviações: BICR=revisão central independente cega; IC=intervalo de confiança; CR=resposta completa; CPRC=câncer de próstata resistente à castração; HRR=reparação por recombinação homóloga; ITT=intenção

de tratar; N=número de pacientes; NHT=nova terapia hormonal; NR=não atingido; TRO=taxa de resposta objetiva; PR=resposta parcial.

\* Com base na data de corte dos dados de 16 de agosto de 2022 e um acompanhamento mediano para SLPr de 24,9 meses (IC 95%: 24,7; 25,3) no braço talazoparibe mais enzalutamida e 24,6 meses (IC 95%: 22,1; 24,9) no braço placebo mais enzalutamida. A SG é baseada na data de corte dos dados de 3 de setembro de 2024 e um acompanhamento mediano para SG de 52,5 meses (IC 95%: 49,9; 53,4) no braço talazoparibe mais enzalutamida e 53,0 meses (IC 95%: 50,6; 54,0) no braço placebo mais enzalutamida.

<sup>a</sup>. Taxa de risco baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tratamento anterior com NHT (abiraterona) ou quimioterapia à base de taxano para CRPC (sim *versus* não) e pelo estado mutacional de HRR (deficiente *versus* não deficiente/desconhecido), com < 1 favorecendo o talazoparibe.

<sup>b</sup>. Valores de p (2 lados) do teste de log-rank estratificado por tratamento anterior com NHT (abiraterona) ou quimioterapia à base de taxano para CRPC e por estado mutacional HRR.

<sup>c</sup>. Calculado usando a técnica de Kaplan-Meier.

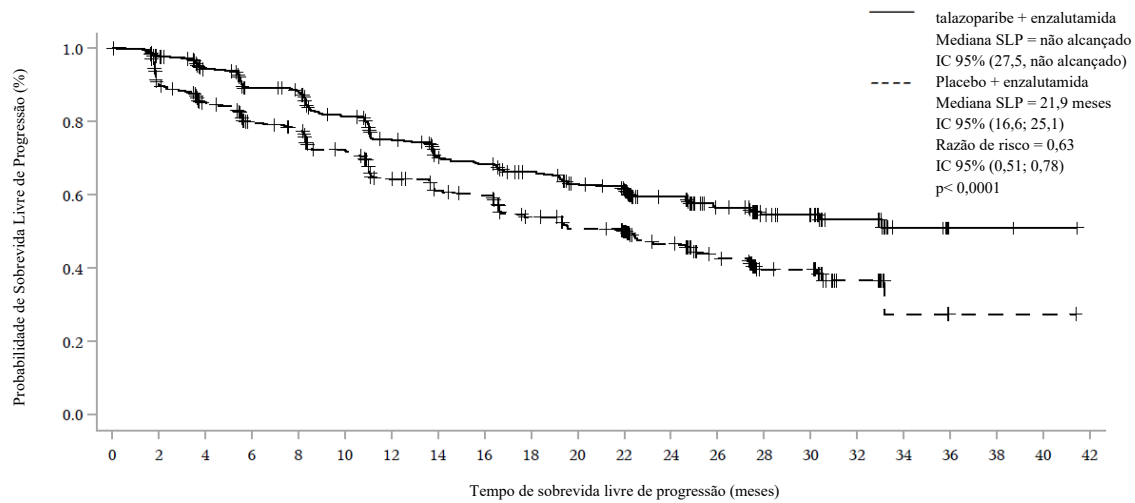
<sup>d</sup>. Conduzido na população ITT com doença mensurável na linha de base.

<sup>e</sup>. Taxa de resposta baseada em respostas confirmadas.

<sup>f</sup>. Mediana estimada a partir das probabilidades de Kaplan-Meier.

No momento da análise final da SG, a SLPr mediana foi de 33,1 meses (IC 95%: 27,4; 39,0) para pacientes que receberam Talzenna<sup>®</sup> em combinação com enzalutamida e 19,5 meses (IC 95%: 16,6; 24,7) para pacientes que receberam placebo em combinação com enzalutamida (razão de risco = 0,667, IC 95%: 0,551; 0,807).

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr—TALAPRO-2 (Coorte 1, mCPRC não selecionado)**

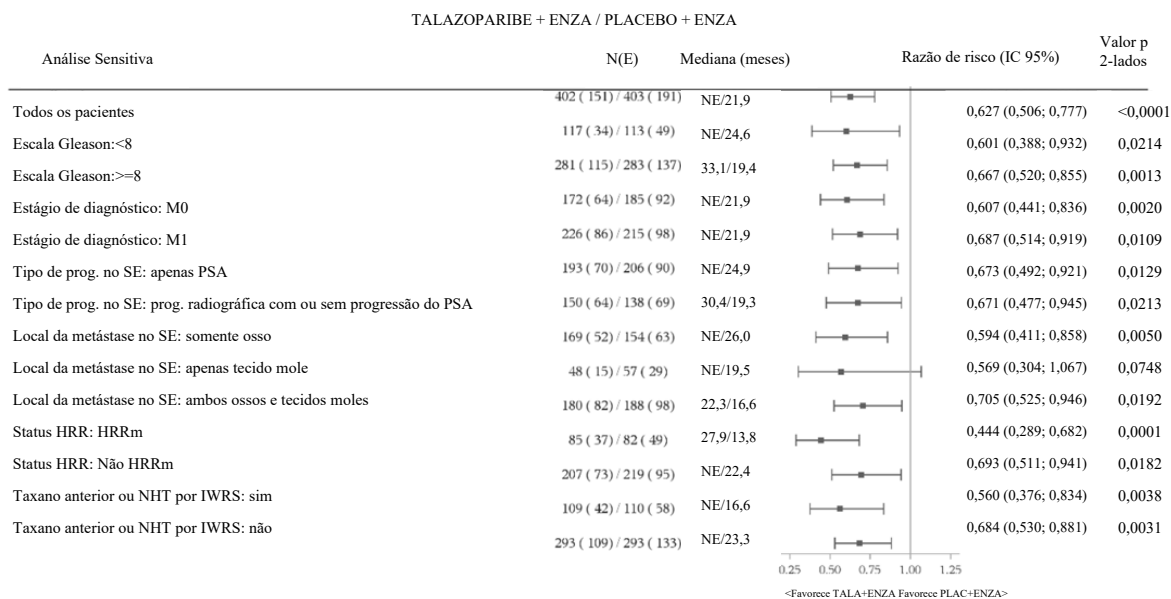


Número de pacientes sob risco

talazoparibe + 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

Abreviações: IC=intervalo de confiança; SLPr =sobrevida livre de progressão radiográfica.

**Figura 5. Gráfico de floresta de análises de SLPr para subgrupos-chave — TALAPRO-2 (Coorte 1, mCPRC não selecionado)**



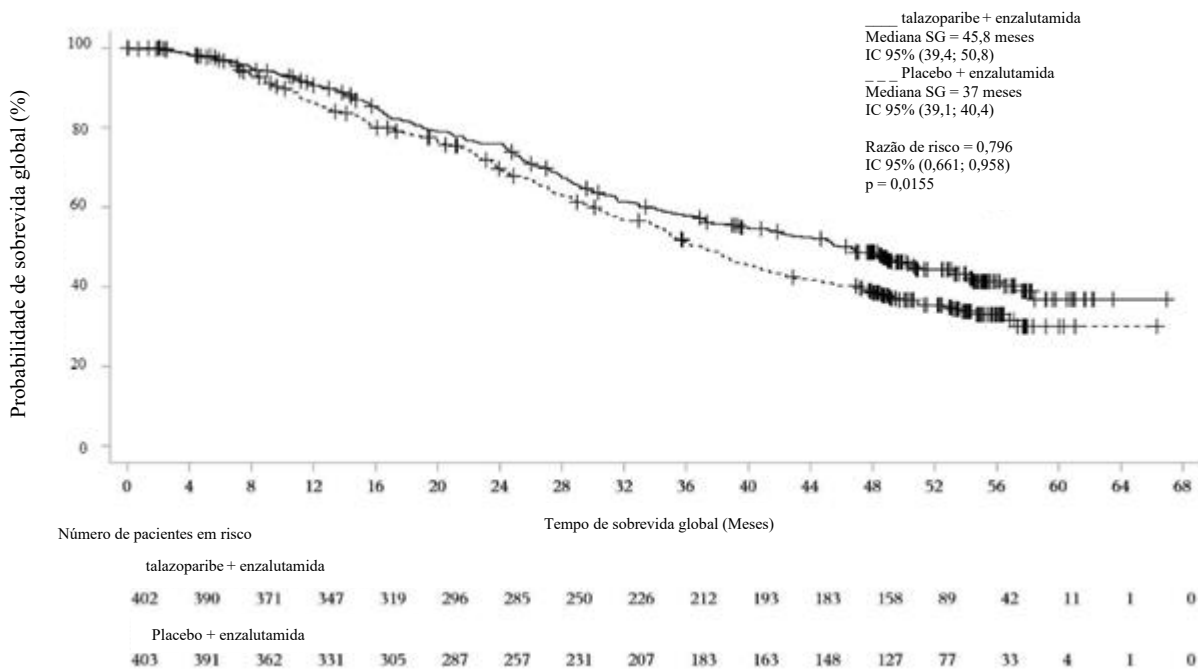
Abreviações: IC = intervalo de confiança; E = número de eventos; ENZA = enzalutamida; HRR = reparação por recombinação homóloga; HRRm = gene mutado para reparação por recombinação homóloga; IWRS = Sistema Interativo de Resposta Web; mCRPC = câncer de próstata metastático resistente à castração; N = número de pacientes; NHT = nova terapia hormonal; PLAC = placebo; PSA = antígeno prostático específico; SLPr = sobrevida livre de progressão radiográfica; SE = entrada no estudo; TALA = talazoparibe.

A razão de risco para todos os pacientes foi baseada em um modelo de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da randomização. Para todos os subgrupos, a razão de risco foi baseada em um modelo de Cox não estratificado com o tratamento como única covariável.

Porcentagens calculadas com base em N, o número de pacientes no conjunto de análise completo em cada grupo de tratamento.

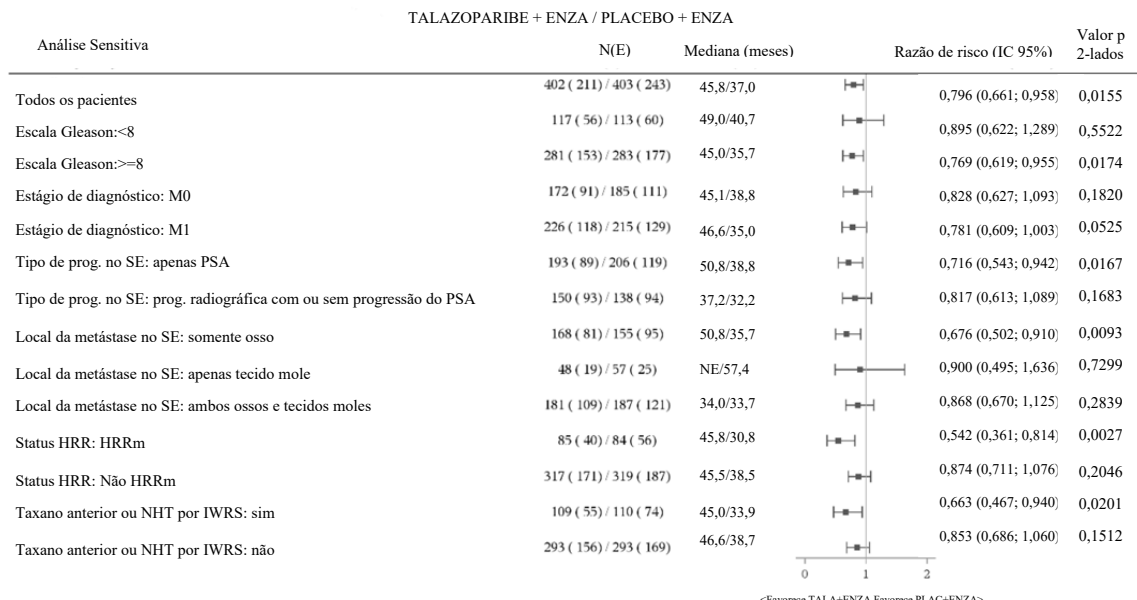


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de SG - TALAPRO-2 (Coorte 1, mCPRC não selecionado)



Abreviações: IC=intervalo de confiança; mCPRC=câncer de próstata metastático resistente à castração; SG=sobrevida global.

Figura 7. Gráfico de floresta de análises de SG para subgrupos-chave - TALAPRO-2 (Coorte 1, mCPRC não selecionado)



Abreviações: IC = intervalo de confiança; E = número de eventos; ENZA = enzalutamida; HRR = reparação por recombinação homóloga; HRRm = gene mutado para reparação por recombinação homóloga; IWRS = Sistema Interativo de Resposta Web; mCPRC = câncer de próstata metastático resistente à castração; N = número de pacientes; NHT = nova terapia hormonal; SG = sobrevivida global; PLAC = placebo; PSA = antígeno prostático específico; SE = entrada no estudo; TALA = talazoparibe.

A razão de risco para todos os pacientes foi baseada em um modelo de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da randomização. Para todos os subgrupos, a razão de risco foi baseada em um modelo de Cox não estratificado com o tratamento como única covariável.

Porcentagens calculadas com base em N, o número de pacientes no conjunto de análise completo em cada grupo de tratamento.

Coorte 2 (mCRPC com mutação no gene HRR)

Talzenna® em combinação com enzalutamida demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLPr e na SG em comparação com placebo em combinação com enzalutamida em pacientes com mCRPC com HRR. Resultados consistentes foram observados em pacientes que receberam ou não tratamento prévio com quimioterapia à base de abiraterona ou taxano.

Os resultados de eficácia são apresentados nas Tabelas 3 e 4 e nas Figuras 8, 9, 10 e 11.

**Tabela 3. Resumo dos resultados de eficácia - TALAPRO-2\* (Coorte 2, mCRPC mutado no gene HRR)**

	<b>talazoparibe + enzalutamida</b>	<b>Placebo + enzalutamida</b>
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) por BICR</b>	<b>N=200</b>	<b>N=199</b>
Eventos, número (%)	66 (33)	104 (52)
Mediana meses (IC 95%)	NR (21,9; NR)	13,8 (11,0; 16,7)
Razão de risco (IC 95%) <sup>a</sup> Valor de p <sup>b</sup>	0,447 (0,328; 0,610) p<0,0001	
<b>Sobrevida global (SG)</b>		
Eventos, número (%)	93 (46,5)	126 (63,3)
Mediana meses (IC 95%)	45,1 (35,4; NR)	31,1 (27,3; 35,4)
Razão de risco (IC 95%) <sup>a</sup> Valor de p <sup>b</sup>	0,622 (0,475; 0,814) p=0,0005	
% vivos em 36 meses (IC 95%) <sup>c</sup>	56,7 (49,2; 63,5)	41,7 (34,4; 48,8)
<b>Resposta objetiva do BICR<sup>d</sup></b>		
Pacientes com doença mensurável N (%)	50 (69,4)	25 (38,5)
TRO, % (IC 95%) <sup>e</sup>	69,4 (57,5; 79,8)	38,5 (26,7; 51,4)
CR, %	32 (44,4)	11 (16,9)
<b>Duração da resposta (DR)</b>		
Pacientes com RC ou RP confirmada, N (%)	32 (64)	18 (72)
Mediana <sup>f</sup> meses (IC 95%)	22,1 (14,4; 32,2)	11,4 (7,1; 16,6)

Abreviações: BICR = revisão central independente cega; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; mCRPC = câncer de próstata metastático resistente à castração; HRR = reparação por recombinação homóloga; ITT = intenção de tratar; N = número de pacientes; NHT = nova terapia hormonal; NR = não alcançada; TRO = taxa de resposta objetiva; RP = resposta parcial.

\* Com base na data limite de dados de 3 de outubro de 2022 e um acompanhamento mediano para rPFS de 17,5 meses (IC 95%: 16,5; 19,5) no braço talazoparibe mais enzalutamida e 16,8 meses (IC 95%: 13,9; 19,9) no braço placebo mais enzalutamida. A sobrevida global (SG) é baseada na data limite de dados de 3 de setembro de 2024 e em um acompanhamento mediano de SG de 44,2 meses (IC 95%: 40,3; 45,4) no braço talazoparibe mais enzalutamida e 44,4 meses (IC 95%: 41,0; 46,9) no braço placebo mais enzalutamida.

<sup>a</sup>. Razão de risco baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por tratamento prévio com NHT (abiraterona) ou quimioterapia à base de taxano para CRPC (sim vs. não), com <1 favorecendo talazoparibe.

<sup>b</sup>. Valores de p (2-lados) do teste log-rank estratificado por tratamento prévio com NHT (abiraterona) ou quimioterapia à base de taxano para CRPC.

<sup>c</sup>. Calculado usando a técnica de Kaplan-Meier.

<sup>d</sup>. Realizado em população ITT com doença mensurável no início do estudo.

<sup>e</sup>. Taxa de resposta baseada em respostas confirmadas.

<sup>f</sup>. Mediana estimada a partir das probabilidades de Kaplan-Meier.

**Tabela 4. Resumo dos resultados de eficácia - TALAPRO-2 (Coorte 2, mCPRC com mutação do gene HRR)**

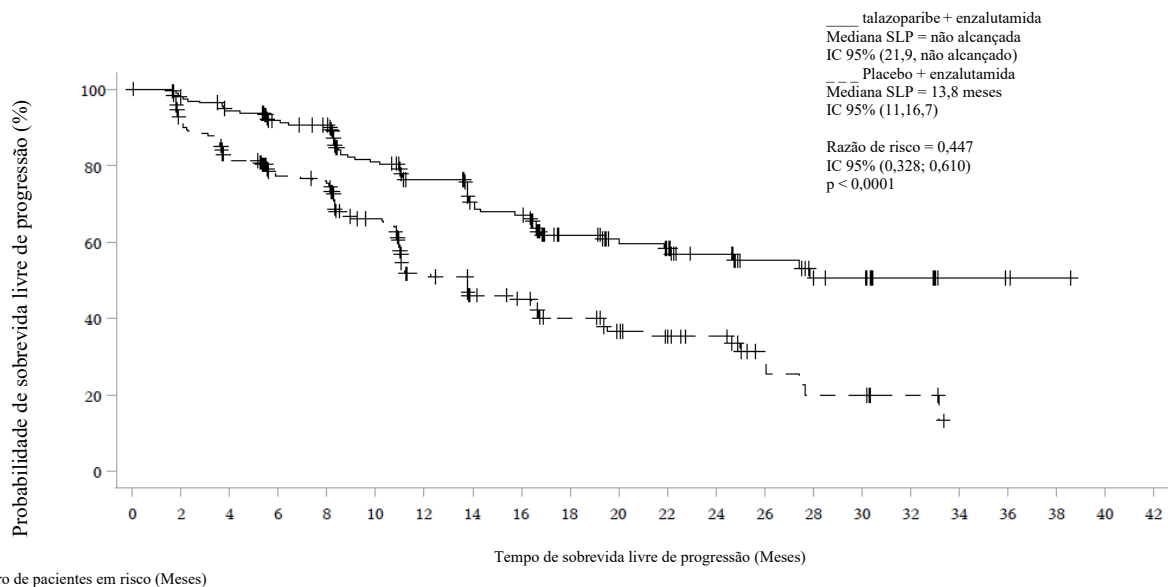
	Análises de subgrupos <sup>a</sup>			
	BRCAm		Não-BRCAm	
	talazoparibe com enzalutamida N=71	Placebo com enzalutamida N=84	talazoparibe com enzalutamida N=129	Placebo com enzalutamida N=115
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) por BICR</b>				
Eventos, números (%)	15 (21)	54 (64)	51 (40)	50 (43)
Mediana meses (IC 95%)	NR (NR; NR)	11,0 (8,3; 11,1)	24,7 (16,4; NR)	16,7 (13,8; 27,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,203 (0,114; 0,361)		0,721 (0,487; 1,068)	
<b>Sobrevida global (SG)</b>				
Eventos, números (%)	30 (42)	56 (67)	63 (49)	70 (61)
Mediana meses (IC 95%)	NR (35,4; NR)	28,5 (24,5; 34,4)	42,4 (34,2; NR)	32,6 (28; 42,2)
Razão de risco (IC 95%) <sup>b</sup>	0,497 (0,318; 0,776)		0,727 (0,516; 1,024)	

Abreviações: BICR = revisão central independente cega; BRCAm = gene de suscetibilidade ao câncer de mama mutado; IC = intervalo de confiança; CSPC = câncer de próstata sensível à castração; ctDNA = DNA tumoral circulante; mCPRC = câncer de próstata metastático resistente à castração; N = número de pacientes; NR = não atingido.

<sup>a</sup>. Status BRCAm definido por meio de testes prospectivos de tumor e/ou ctDNA.

<sup>b</sup>. A razão de risco e o IC são baseados no modelo de Cox PH estratificado por tratamento prévio para CSPC.

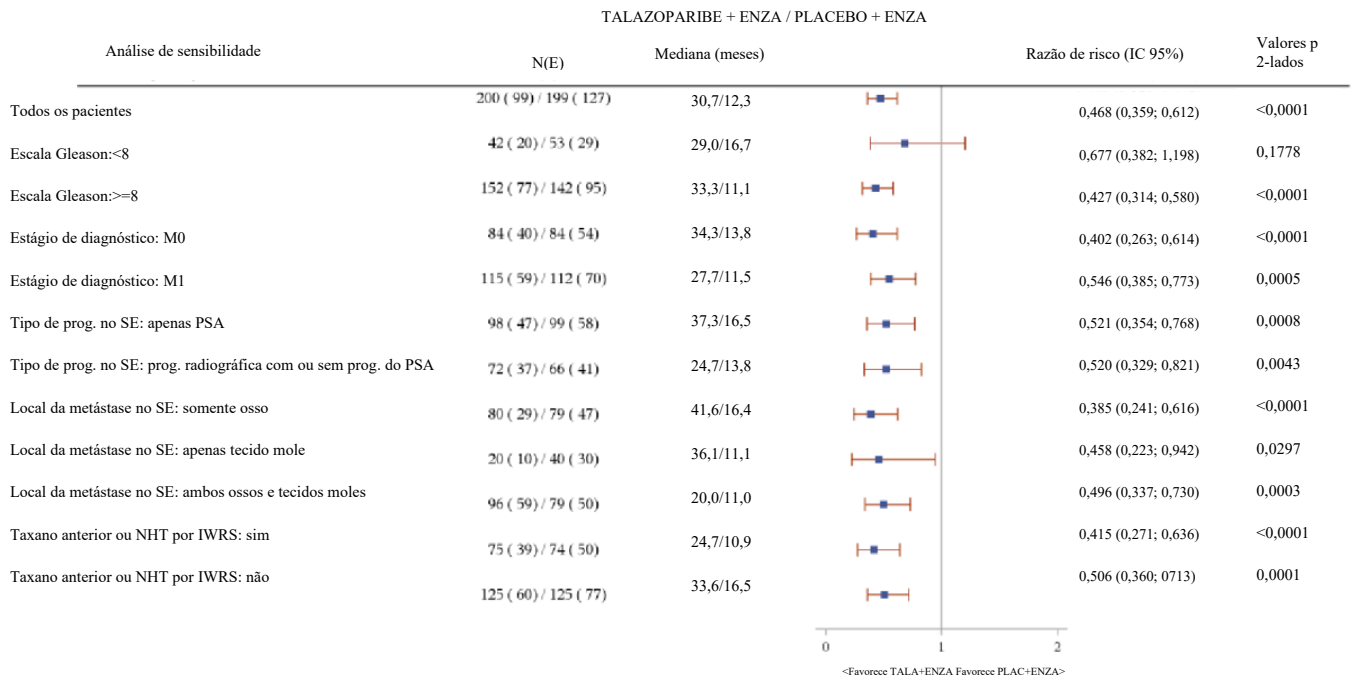
**Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr - TALAPRO-2 (Coorte 2, mCPRC mutado no gene HRR)**



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42
talazoparibe + enzalutamida	200	191	180	168	163	131	107	86	82	60	49	45	34	26	21	19	9	4	2	1	0	
placebo + enzalutamida	199	171	149	131	126	96	67	51	47	38	29	25	21	11	7	7	4	0	0	0	0	

Abreviações: IC=intervalo de confiança; HRR=reparação por recombinação homóloga; mCPRC=câncer de próstata metastático resistente à castração; SLPr=sobrevida livre de progressão radiográfica.

**Figura 9. Gráfico de floresta de análises de SLPr para subgrupos-chave - TALAPRO-2 (Coorte 2, mCPRC mutado no gene HRR)**

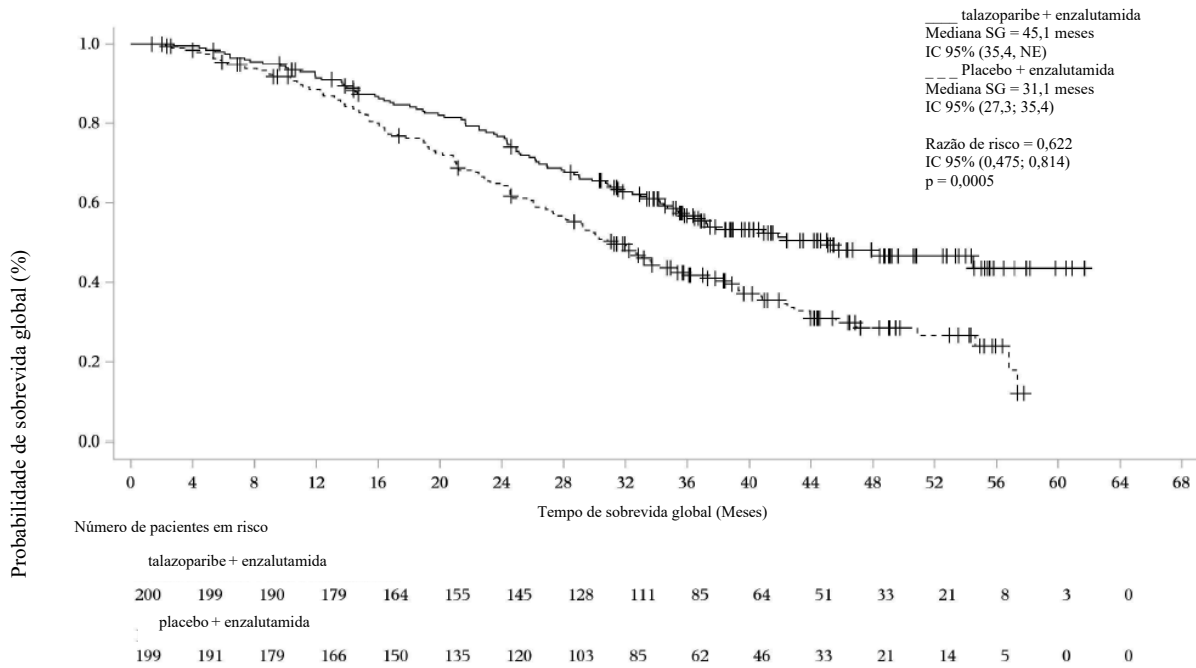


Abreviações: IC = intervalo de confiança; E = evento de sobrevida livre de progressão radiográfica; ENZA = enzalutamida; HRR = reparação por recombinação homóloga; IWRS = Sistema Interativo de Resposta Web; N = número de pacientes; NHT = nova terapia hormonal; PLAC = placebo; PSA = antígeno prostático específico; SLPr = sobrevida livre de progressão radiográfica; SE = entrada no estudo; TALA = talazoparibe.

A razão de risco para todos os pacientes foi baseada em um modelo de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da randomização. Para todos os subgrupos, a razão de risco foi baseada em um modelo de Cox não estratificado com o tratamento como única covariável.

Porcentagens calculadas com base em N, o número de pacientes no conjunto de análise completo em cada grupo de tratamento.

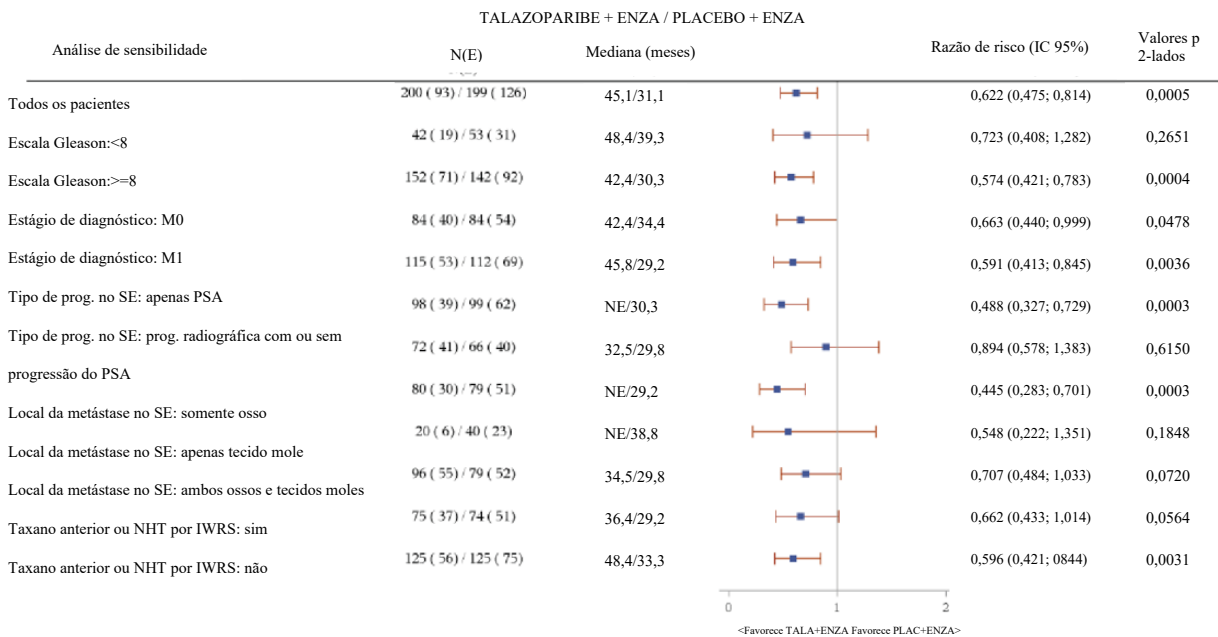
**Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de SG - TALAPRO-2 (Coorte 2, mCPRC mutado no gene HRR)**



Abreviações: IC = intervalo de confiança; HRR = reparação por recombinação homóloga; mCPRC = câncer de próstata metastático resistente à castração; NE = não estimável; SG = sobrevida global.

No momento da análise final da SG, a mediana da SLPr foi de 30,7 meses (IC 95%: 24,3; 38,5) para pacientes que receberam Talzenna® em combinação com enzalutamida e de 12,3 meses (IC 95%: 11,0; 16,5) para pacientes que receberam placebo em combinação com enzalutamida (razão de risco = 0,468; IC 95%: 0,359; 0,612).

**Figura 11. Gráfico de floresta de análises de SG para subgrupos-chave - TALAPRO-2 (Coorte 2, mCPRC mutado no gene HRR)**





Abreviações: IC = intervalo de confiança; E = evento de sobrevida global; ENZA = enzalutamida; HRR = reparação por recombinação homóloga; IWRS = Sistema Interativo de Resposta Web; mCRPC = câncer de próstata metastático resistente à castração; N = número de pacientes; NE = não estimável; NHT = nova terapia hormonal; SG = sobrevida global; PLAC = placebo; PSA = antígeno prostático específico; SE = entrada no estudo; TALA = talazoparibe.

A razão de risco para todos os pacientes foi baseada em um modelo de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da randomização. Para todos os subgrupos, a razão de risco foi baseada em um modelo de Cox não estratificado com o tratamento como única covariável.

Porcentagens calculadas com base em N, o número de pacientes no conjunto de análise completo em cada grupo de tratamento.

## REFERÊNCIAS

Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; Roché, H.; Im, Y.H.; Quek, R.G.W.; Markova, D.; Tudor, I.C.; Hannah, A.L.; Eiermann, W.; Blum, J.L. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2018, Aug 23, 379(8), 753-763.

Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; published online June 4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3)

Fizazi, K., Azad, A.A., Matsubara, N. et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 30, 257–264 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Talzenna® é um potente inibidor das enzimas PARP, PARP1 ( $IC_{50} = 0,7$  nM) e PARP2 ( $IC_{50} = 0,3$  nM). As enzimas PARP estão envolvidas nas vias de sinalização de resposta a danos no DNA celular, tais como reparo de DNA, transcrição gênica, regulação do ciclo celular e morte celular. Os inibidores de PARP (PARPi) exercem efeitos citotóxicos nas células cancerígenas por dois mecanismos: inibição da atividade catalítica de PARP e captura de PARP, já que a proteína PARP ligada a uma PARPi não se dissocia facilmente de uma lesão de DNA, impedindo, assim, a reparação, a replicação e a transcrição do DNA e, finalmente, levando à apoptose e/ou morte celular. O tratamento de linhagens celulares cancerígenas portadoras de defeitos em genes de reparo de DNA com talazoparibe como agente único leva ao aumento de  $\gamma$ H2AX, que é um marcador da quebra da cadeia dupla de DNA, que está associado com a diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose. A potente citotoxicidade observada com talazoparibe em múltiplas linhagens celulares tumorais contendo mutações nas vias de resposta a danos no DNA (RDD) pode ser atribuída à sua inibição da atividade catalítica de PARP e à captura robusta de PARP. A atividade antitumoral do talazoparibe também foi observada em câncer de mama por modelo de xenoinxerto derivado de pacientes (XDP) com mutação de BRCA previamente tratado com esquema à base de platina, bem como em um modelo de xenoinxerto de câncer de próstata positivo para receptor de androgênio. Nestes modelos XDP talazoparibe diminuiu o crescimento do tumor e aumentou o nível de  $\gamma$ H2AX e a apoptose nos tumores.

A combinação de um PARPi e um inibidor de sinalização do receptor de andrógeno (ARSi) foi identificada como uma interação baseada em mecanismo que expande o estado funcional de sensibilidade para uma inibição mais ampla dos mecanismos de reparo de DNA de recombinação homóloga. A inibição da sinalização de AR suprime a expressão de genes de reparação por recombinação homóloga (HRR), incluindo BRCA1, resultando em sensibilidade à inibição de PARP. A atividade de PARP1 demonstrou ser necessária para a função máxima de AR e, portanto, a inibição de PARP pode reduzir a sinalização de AR e aumentar a sensibilidade aos inibidores de sinalização de AR. A resistência clínica ao bloqueio de AR às vezes está associada à co-deleção de RB1 e BRCA2, que por sua vez está associada à sensibilidade à inibição de PARP.



### **Deteção de mutação de BRCA**

Os pacientes serão elegíveis para o tratamento com Talzenna® se tiverem uma mutação de linha germinativa BRCA deletéria confirmada ou suspeita, (ou seja, uma mutação que interrompe a função normal do gene). Esta deteção da mutação deve ser realizada por um laboratório experiente, utilizando um método validado.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

No geral, a exposição ao talazoparibe aumentou proporcionalmente com a dose na faixa de variação de 0,025 mg a 2 mg após administração diária de doses múltiplas. Após a dosagem diária repetida de monoterapia de 1 mg de talazoparibe em pacientes com câncer de mama, a área geométrica média (% coeficiente de variação [CV%]) sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) de talazoparibe no estado de equilíbrio estava na faixa de variação de 126 (107) ng•h/mL a 208 (37) ng•h/mL e 11 (90) ng/mL a 19 (27) ng/mL, respectivamente.

Após a administração oral de 0,5 mg de talazoparibe uma vez ao dia em combinação com enzalutamida em pacientes com mCPRC, a média geométrica (CV%)  $C_{vale}$  no estado estacionário entre as visitas variou de 3,29 a 3,68 ng/mL (45 a 48%), o que é semelhante aos valores observados de 3,53 (61%) ng/mL quando a monoterapia com talazoparibe foi administrada na dose de 1 mg uma vez ao dia em pacientes com câncer de mama.

Após a dosagem diária repetida, a concentração plasmática de talazoparibe atingiu o estado de equilíbrio entre 2 e 3 semanas quando administrado isoladamente, e dentro de 9 semanas quando coadministrado com enzalutamida. A razão de acúmulo mediana de talazoparibe após administração oral repetida de 1 mg de monoterapia uma vez por dia estava na faixa de variação de 2,3 a 5,2. O talazoparibe é um substrato dos transportadores P-gp e PRCM.

### **Absorção**

Após a administração oral de talazoparibe, o tempo mediano para a  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) foi geralmente entre 1 e 2 horas após a administração. O estudo de biodisponibilidade absoluta não foi realizado em humanos. No entanto, com base nos dados de excreção urinária, a biodisponibilidade absoluta é de pelo menos 54,6%, com fração absorvida de pelo menos 68,7% (ver Eliminação).

### **O efeito de alimentos**

A ingestão de alimentos diminuiu a taxa, mas não a extensão da absorção de talazoparibe. Após uma dose oral única de talazoparibe com alimentos ricos em gorduras e altamente calóricos (aproximadamente 827 calorias, 57% de gordura), a  $C_{max}$  média do talazoparibe diminuiu cerca de 46% e a  $T_{max}$  mediana foi atrasada de 1 a 4 horas, ao passo que a  $AUC_{inf}$  não foi afetada. Com base nesses resultados, Talzenna® pode ser administrado com ou sem alimentos.

### **Distribuição**

A média populacional do volume de distribuição aparente ( $V_{ss}/F$ ) de talazoparibe foi de 420 L. *In vitro*, o talazoparibe é ligado aproximadamente 74% às proteínas plasmáticas, sem dependência da concentração na faixa de variação de concentração de 0,01  $\mu$ M a 1  $\mu$ M. O comprometimento renal ou hepático não parece impactar a ligação proteica de talazoparibe, uma vez que não havia tendências óbvias na fração média de talazoparibe do fármaco não ligado ( $f_u$ ) no plasma humano *in vivo* com piora da função renal ou hepática.

### **Metabolismo**

O talazoparibe passa por metabolismo hepático mínimo em humanos. Após a administração oral de uma dose única de 1 mg de talazoparibe [ $^{14}C$ ] a humanos, não foram identificados metabólitos circulantes importantes no plasma, e o talazoparibe foi a única entidade derivada do medicamento identificada. Nenhum metabólito que representasse individualmente mais de 10% da dose administrada foi recuperado na urina ou nas fezes. As vias metabólicas identificadas do talazoparibe em humanos incluem: 1) mono-oxidação; 2) desidrogenação; 3) conjugação de cisteína de mono-desfluoro-talazoparibe; e 4) conjugação com glucuronida.

*In vitro*, o talazoparibe não é um inibidor de citocromo (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 ou indutor de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

*In vitro*, o talazoparibe não inibiu nenhum dos principais transportadores de membrana intestinal, hepática ou renal (P-gp, PRCM, polipeptídeo transportador de ânion orgânico [OATP]1B1, OATP1B3, transportador catiônico orgânico [OCT]1 OCT2, transportador de ânion orgânico [OAT]1, OAT3, bomba de exportação de sais



biliares [BSEP] e extrusão de toxinas e vários medicamentos [MATE] 1 e MATE2-K) em concentrações clinicamente relevantes.

*In vitro*, o talazoparibe não inibiu nenhuma das principais isoformas de uridina-difosfato glucuronosiltransferase (UGT) (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15) em concentrações clinicamente relevantes.

### **Eliminação**

A meia-vida plasmática terminal média de talazoparibe foi de 89,8 horas e o clearance oral aparente médio da população (CL/F) foi de 6,45 L/h em pacientes com câncer. Em seis pacientes do sexo feminino com tumores sólidos avançados que receberam uma dose oral única de talazoparibe [<sup>14</sup>C], uma média de 68,7% e 19,7% da dose radioativa total administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. A excreção de talazoparibe inalterado na urina foi a principal via de eliminação responsável por 54,6% da dose administrada, enquanto o talazoparibe inalterado recuperado nas fezes foi responsável por 13,6%.

### **Populações especiais**

#### **Idade, sexo, raça e peso corporal**

A análise farmacocinética populacional foi realizada usando dados de 490 pacientes com câncer que receberam talazoparibe 1 mg diariamente em monoterapia para avaliar o impacto da idade (variando de 18 a 88 anos), sexo (53 homens e 437 mulheres), raça (361 brancos, 41 asiáticos, 16 negros, 9 outros e 63 não relatada) e peso corporal (variando de 35,7 kg a 162 kg) na PK de talazoparibe. Os resultados mostraram que idade, sexo, raça e peso corporal não tiveram efeito clinicamente relevante na PK de talazoparibe.

#### **População pediátrica**

A farmacocinética do talazoparibe não foi avaliada em pacientes <18 anos.

#### **População idosa**

Foi feita uma análise combinada de 494 pacientes que receberam Talzenna<sup>®</sup>, 85 pacientes tinham ≥65 anos de idade. Não foi observada nenhuma diferença global na segurança ou efetividade de Talzenna<sup>®</sup> entre esses pacientes e os pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade em alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

### **Insuficiência renal**

#### **Monoterapia de talazoparibe**

Dados de um estudo de farmacocinética em pacientes com câncer avançado com graus variáveis de insuficiência renal indicam que a exposição total ao talazoparibe (AUC<sub>0-24</sub>), após doses múltiplas de talazoparibe uma vez ao dia, aumentou 12%, 43% e 163% em pacientes com insuficiência renal leve (TFG [Taxa de Filtração Glomerular] 60 - 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (TFG 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e severa (TFG 15 - 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, em relação aos pacientes com função renal normal (TFG ≥90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A C<sub>máx</sub> do talazoparibe aumentou 11%, 32% e 89% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e severa, respectivamente, em relação aos pacientes com função renal normal. Consistente com essas descobertas, uma análise de PK populacional que incluiu 490 pacientes, em que 132 pacientes apresentavam insuficiência renal leve (60 mL/min ≤ ClCr [Clearance de Creatinina] <90 mL/min), 33 pacientes apresentavam insuficiência renal moderada (30 mL/min ≤ ClCr <60 mL/min), e um paciente apresentava insuficiência renal grave (ClCr <30 mL/min), demonstrou que a CL/F de talazoparibe diminuiu 14,4% e 37,1% em pacientes com insuficiência renal leve e moderada, correspondente a 17% e 59% de aumento na ASC, respectivamente, quando comparados com pacientes com função renal normal (ClCr ≥90 mL/min). A PK do talazoparibe não foi estudada em pacientes que necessitam de hemodiálise.

#### **Talazoparibe coadministrado com enzalutamida**

Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 412 pacientes com mCPRC que receberam talazoparibe coadministrado com enzalutamida, onde 152 pacientes apresentaram insuficiência renal leve (60 mL/min ≤ ClCr <90 mL/min), 72 pacientes apresentaram insuficiência renal moderada (30 mL/min ≤ ClCr <60 mL/min) e 2 pacientes tiveram insuficiência renal grave (ClCr <30 mL/min). O talazoparibe previsto CL/F foi reduzido em 8,0%, 27,1% e 46,7% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, correspondendo a aumentos de 9%, 37% e 88% na AUC, respectivamente, em comparação com pacientes com função renal normal. A farmacocinética de talazoparibe não foi estudada em pacientes que necessitam de hemodiálise (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).



### **Insuficiência hepática**

Com base em análise de farmacocinética populacional com 490 pacientes que receberam monoterapia de talazoparibe 1 mg diariamente, em que 118 pacientes tiveram insuficiência hepática leve (bilirrubina total  $\leq 1,0 \times$  LSN e AST  $> \text{LSN}$  ou bilirrubina total  $> 1,0$  a  $1,5 \times$  LSN e qualquer AST), a insuficiência hepática leve não teve efeito na PK de talazoparibe. A PK do talazoparibe em pacientes com função hepática normal, insuficiência hepática leve, insuficiência hepática moderada (bilirrubina total  $> 1,5$  a  $3,0 \times$  LSN e qualquer AST) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina total  $> 3,0 \times$  LSN e qualquer AST) foi estudada em um teste de PK. A análise PK populacional usando dados deste teste de PK indicou que o comprometimento hepático leve, moderado ou grave não teve impacto significativo na PK do talazoparibe.

### **Talazoparibe coadministrado com enzalutamida**

A farmacocinética de talazoparibe em combinação com enzalutamida não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Eletrofisiologia cardíaca**

O efeito de talazoparibe na repolarização cardíaca foi avaliado por eletrocardiogramas (ECGs) de tempo para avaliar a relação entre a mudança do intervalo QT corrigido para frequência cardíaca (QTc) de valor basal e as correspondentes concentrações plasmáticas de talazoparibe em 37 pacientes com tumores sólidos avançados. O talazoparibe não teve um efeito clinicamente relevante no prolongamento do intervalo QTc na dose máxima clinicamente recomendada de 1 mg uma vez por dia.

### **Dados de Segurança Pré-Clinicos**

#### **Carcinogenicidade**

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com talazoparibe.

#### **Genotoxicidade**

O talazoparibe não foi mutagênico no teste de mutação bacteriana reversa (Ames). O talazoparibe foi clastogênico em um ensaio de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano e em ensaio de micronúcleos *in vivo* em ratos, com exposições semelhantes àqueles alcançados em humanos com as doses clinicamente relevantes. Essa clastogenicidade é compatível com a instabilidade genômica resultante da farmacologia primária de talazoparibe, indicando o potencial de genotoxicidade em humanos.

#### **Toxicidade de dose repetida**

Em estudos de toxicidade repetida de até 13 semanas, talazoparibe foi clinicamente tolerado em ratos a 0,04 mg/kg/dia e em cães a 0,01 mg/kg/dia, e as margens de exposição da AUC<sub>24</sub> ao nível de ausência de efeitos adversos são 0,2 vez a exposição humana relevante. Os principais achados em exposições subterapêuticas incluíram hipocelularidade da medula óssea com diminuição da dose dependente de células hematopoiéticas, depleção de tecido linfóide em múltiplos órgãos e atrofia e/ou alterações degenerativas nos testículos, epidídimo e túbulos seminíferos. Achados adicionais em exposições mais altas incluíram aumento dependente da dose em apoptose/necrose no trato gastrointestinal (GI), fígado e ovário. A maioria dos achados histopatológicos foi geralmente reversível, enquanto os achados dos testículos foram parcialmente reversíveis após quatro semanas de interrupção da dosagem. Esses achados de toxicidade são compatíveis com a farmacologia do talazoparibe e seu padrão de distribuição tecidual.

#### **Toxicologia reprodutiva**

Em um estudo de desenvolvimento embrionário em ratos, o talazoparibe resultou em morte embrionária, malformação fetal (depressão do bulbo ocular, olhos pequenos, estérnebra dividida, arco vertebral cervical fundido) e variações estruturais nos ossos na exposição materna sistêmica à AUC<sub>24</sub> de aproximadamente 0,09 vezes a exposição humana relevante na dose recomendada.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Talzenna<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidades ao talazoparibe ou a qualquer componente da fórmula.



## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### **Mielossupressão**

Foi relatada mielossupressão, que consiste em anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia, em pacientes tratados com talazoparibe (vide item 9. Reações Adversas). Não inicie talazoparibe até que os pacientes tenham se recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapia anterior ( $\leq$  Grau 1).

Devem ser tomadas precauções para monitorar rotineiramente os parâmetros hematológicos e os sinais e sintomas associados à anemia, leucopenia/neutropenia e/ou trombocitopenia em pacientes que recebem talazoparibe. Na ocorrência de tais eventos, modificações de dose (redução ou interrupção) são recomendadas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Tratamento de suporte com ou sem transfusões de sangue e/ou plaquetas e/ou administração de fatores estimulantes de colônias podem ser usados conforme apropriado.

### **Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda**

Foi relatada síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) em pacientes que receberam inibidores da polimerase poli (adenosina difosfato [ADP] ribose) (PARP). No geral, foi relatada SMD/LMA em  $< 1\%$  dos pacientes com tumores sólidos tratados com talazoparibe em estudos clínicos. Os potenciais fatores que contribuem para o desenvolvimento de SMD/LMA incluem quimioterapia anterior contendo platina, outros agentes prejudiciais ao DNA ou radioterapia. Deve ser realizado um hemograma completo na avaliação inicial e monitorado mensalmente quanto a sinais de toxicidade hematológica durante o tratamento. Se SMD/LMA forem confirmadas, o talazoparibe deverá ser descontinuado.

### **Toxicidade embriofetal**

Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal, e talazoparibe foi clastogênico em ensaios *in vitro* e *in vivo* (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). O talazoparibe não deve ser administrado a pacientes grávidas ou que pretendam engravidar durante o tratamento. Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o uso de Talzenna<sup>®</sup>. Talzenna<sup>®</sup> pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida. Oriente pacientes grávidas sobre o risco potencial para o feto (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, gravidez e lactação).

Um método altamente efetivo de contracepção é necessário para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Talzenna<sup>®</sup> e por, pelo menos, sete meses após o término da terapia. Oriente pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo e parceiras grávidas a usar contracepção efetiva (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna<sup>®</sup> por pelo menos 4 meses após a dose final.

### **mCPRC**

#### **Doença cardiovascular recente**

O estudo TALAPRO-2 excluiu pacientes com infarto do miocárdio recente ou isquemia cardíaca sintomática (nos últimos 6 meses), insuficiência cardíaca congestiva Classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), história de arritmias ventriculares clinicamente significativas (nos últimos 12 meses), História de bloqueio cardíaco Mobitz II de segundo ou terceiro grau, a menos que um marcapasso permanente estivesse colocado, hipotensão, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isto deve ser levado em consideração se talazoparibe em combinação com enzalutamida for prescrito nestes pacientes.

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Mulheres em idade fértil/contracepção em homens e mulheres**

Mulheres em idade fértil não devem engravidar enquanto recebem Talzenna<sup>®</sup> e não devem estar grávidas no início do tratamento. Um teste de gravidez deve ser realizado em todas as mulheres em idade fértil antes do tratamento (vide item 5. Advertência e Precauções).

Um método altamente efetivo de contracepção é necessário para pacientes do sexo feminino durante o tratamento com Talzenna<sup>®</sup> e por, pelo menos, sete meses após o término da terapia. Oriente pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo e parceiras grávidas a usar preservativo (mesmo após vasectomia) durante o tratamento com Talzenna<sup>®</sup> por pelo menos 4 meses após a dose final (vide item 5. Advertência e Precauções).



### **Gravidez**

Não há dados sobre o uso da Talzenna<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos). Talzenna<sup>®</sup> pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida. Talzenna<sup>®</sup> não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos (vide item 5. Advertência e Precauções).

**Talzenna<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Amamentação**

Não se sabe se Talzenna<sup>®</sup> é excretado no leite humano. Não pode ser excluído um risco para recém-nascidos/lactentes e, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Talzenna<sup>®</sup> e por pelo menos 1 mês após a dose final.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **Fertilidade**

Não há informações sobre a fertilidade em pacientes. Com base em achados não clínicos em testículos e ovários, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com Talzenna<sup>®</sup> (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-clínicos).

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre o efeito do talazoparibe na habilidade para dirigir e operar máquinas. Entretanto, os pacientes que apresentarem fadiga/astenia ou tontura com o uso de Talzenna<sup>®</sup> deverão ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

**Talzenna<sup>®</sup> 0,1 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.**

**Talzenna<sup>®</sup> 0,25 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro amarelo.**

**Talzenna<sup>®</sup> 1 mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro preto, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O talazoparibe é um substrato para os transportadores de medicamento P-gp e PRCM e é principalmente eliminado por depuração renal como composto inalterado.



## Agentes que podem afetar a concentração plasmática de talazoparibe

### Efeito da enzalutamida

A coadministração com enzalutamida aumenta a exposição ao talazoparibe aproximadamente 2 vezes. A administração de talazoparibe 0,5 mg diariamente em combinação com enzalutamida atinge aproximadamente a mesma concentração mínima no estado de equilíbrio ( $C_{\text{vale}}$ ) relatada para talazoparibe 1 mg diariamente como monoterapia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Quando Talzenna<sup>®</sup> é coadministrado com enzalutamida, a dose inicial de Talzenna<sup>®</sup> é de 0,5 mg (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

### Efeito dos inibidores de P-gp

Dados de um estudo de interação medicamentosa realizado em pacientes com tumores sólidos avançados, indicaram que a coadministração de doses diárias múltiplas de um inibidor de P-gp, itraconazol 100 mg duas vezes ao dia com uma dose única de talazoparibe 0,5 mg aumentou a exposição total do talazoparibe (AUCinf) e o pico de concentração ( $C_{\text{máx}}$ ) em aproximadamente 56% e 40%, respectivamente, em relação a uma dose única de 0,5 mg de talazoparibe administrada isoladamente.

A análise farmacocinética (PK) populacional demonstrou que o uso concomitante de inibidores potentes da P-gp com o Talzenna<sup>®</sup> aumentou a exposição de talazoparibe em 44,7% em comparação com o Talzenna<sup>®</sup> administrado isoladamente. Se os pacientes precisarem de administração concomitante com um inibidor potente de P-gp, aqueles que resultam em aumento de  $\geq 2$  vezes na exposição de um substrato da amostra P-gp *in vivo*, (incluindo, entre outros, amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistate, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lapatinibe, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, valsopodar e verapamil), reduza a dose de Talzenna<sup>®</sup> (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A análise farmacocinética (PK) populacional em estudos clínicos demonstrou que a coadministração com inibidores relativamente fracos da P-gp (incluindo azitromicina, atorvastatina, diltiazem, felodipina, fluvoxamina e quercetina), não tiveram efeitos significativos na exposição ao talazoparibe.

O efeito da coadministração de inibidores da P-gp na exposição ao talazoparibe quando talazoparibe é administrado em combinação com enzalutamida não foi estudado. Se a coadministração de inibidores da P-gp não puder ser evitada, quando Talzenna<sup>®</sup> for administrado com enzalutamida, o paciente deve ser monitorado quanto ao aumento potencial de reações adversas.

### Efeito dos indutores de P-gp

Dados de um estudo de interação medicamentosa em pacientes com tumores sólidos avançados indicaram que a coadministração de um indutor P-gp (rifampicina 600 mg uma vez ao dia), com uma dose única de talazoparibe 1 mg, aumentou a  $C_{\text{máx}}$  do talazoparibe em 37%, sem afetar a exposição ao talazoparibe.

### Efeito dos inibidores de PRCM

O efeito dos inibidores de PRCM na PK do talazoparibe não foi estudado. O uso concomitante de inibidores potentes de PRCM (incluindo, entre outros, curcumina, ciclosporina e elacridar [GF120918]) deve ser evitado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

### Efeito de agentes redutores de ácido

A análise de PK populacional indica que a administração concomitante de agentes redutores de ácido, incluindo inibidores da bomba de prótons (IBP), antagonistas do receptor 2 de histamina ( $H_2RA$ ) ou outros agentes redutores de ácido não tiveram impacto significativo na absorção do talazoparibe.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Talzenna<sup>®</sup> deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 48 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



### Características físicas e organolépticas:

Talzenna® 0,1 mg: cápsulas duras de tamanho 4, com corpo branco opaco (impresso “TLZ 0,1” em preto) e tampa de cor branca (impresso “Pfizer” em preto).

Talzenna® 0,25 mg: cápsulas duras de tamanho 4, com corpo branco opaco (impresso “TLZ 0,25” em preto) e tampa de cor marfim (impresso “Pfizer” em preto).

Talzenna® 1 mg: cápsulas duras de tamanho 4, com corpo branco opaco (impresso “TLZ 1” em preto) e tampa de cor vermelho claro (impresso “Pfizer” em preto).

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Talzenna® deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

### Tratamento do câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático

A detecção de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 relacionados ao câncer de mama hereditário deve ser realizada por um laboratório experiente, utilizando um método de teste validado (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

### Dosagem recomendada para câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático

A dose recomendada de Talzenna® é uma cápsula de 1 mg uma vez por dia, via oral. Os pacientes devem ser tratados até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

### Tratamento de mCPRC

#### Dosagem recomendada para mCPRC

A dose recomendada de Talzenna® é de 0,5 mg administrado por via oral uma vez ao dia em combinação com enzalutamida 160 mg por via oral uma vez ao dia.

Os pacientes que recebem Talzenna® e enzalutamida também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) concomitantemente ou devem ter feito orquiectomia bilateral.

As cápsulas de 0,25 mg e 0,1 mg estão disponíveis para redução da dose.

### Dose omitida

Talzenna® pode ser tomado com ou sem alimentos. Caso o paciente apresente vômito ou deixe de tomar uma dose, ele não deve tomar uma dose adicional. A dose prescrita seguinte deve ser tomada no horário habitual.

### Modificações e reduções de dose

Para tratar reações adversas ao medicamento, considere a interrupção do tratamento ou a redução da dose com base na gravidade e na apresentação clínica. As reduções de dose recomendadas estão indicadas na Tabelas 7 e 8.

O hemograma completo deve ser obtido antes do início da terapia com Talzenna® e monitorado mensalmente e conforme indicação clínica (ver Tabela 6 e vide item 5. Advertências e Precauções).

**Tabela 6. Ajustes de dose para reações adversas**

	Suspender Talzenna® até que os níveis resolvam para	Retomar Talzenna®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Retomar Talzenna® em uma dose reduzida
Contagem de plaquetas <50.000/μL	≥75.000/μL	
Contagem de neutrófilos <1000/μL	≥1500/μL	
Reação adversa não hematológica de Grau 3 ou Grau 4	≤Grau 1	Considere retomar Talzenna® em uma dose reduzida ou interrompa

### Câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático

**Tabela 7. Níveis de redução de dose para monoterapia com talazoparibe (câncer de mama)**

	Nível de dose de talazoparibe (câncer de mama)
Dose inicial recomendada	1 mg uma vez por dia
Primeira redução de dose	0,75 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	0,5 mg uma vez por dia
Terceira redução de dose	0,25 mg uma vez por dia

#### **mCPRC**

Se talazoparibe for descontinuado, continue com enzalutamida.

**Tabela 8. Níveis de redução de dose para talazoparibe quando usado em combinação com enzalutamida (câncer de próstata)**

	Nível de dose de talazoparibe (câncer de próstata)
Dose inicial recomendada	0,5 mg uma vez por dia
Primeira redução de dose	0,35 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	0,25 mg uma vez por dia
Terceira redução de dose	0,1 mg uma vez por dia

Consulte a bula de enzalutamida para modificações de dose para reações adversas associadas à enzalutamida.

#### **Tratamento concomitante com inibidores da glicoproteína P (P-gp)**

##### **Câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático**

Inibidores potentes da P-gp podem levar ao aumento da exposição a talazoparibe. O uso concomitante de inibidores potentes da P-gp durante o tratamento com talazoparibe deve ser evitado. A administração concomitante somente deve ser considerada após avaliação cuidadosa dos possíveis benefícios e riscos. Se a administração concomitante com um inibidor potente da P-gp for inevitável, a dose de Talzenna® deve ser reduzida a próxima menor dose. Quando o inibidor potente da P-gp for descontinuado, a dose de Talzenna® deve ser aumentada (após 3 a 5 meias-vidas do inibidor da P-gp) até a dose utilizada antes do início do inibidor potente da P-gp (vide item 6. Interações Medicamentosas).

#### **mCPRC**

O efeito da coadministração de inibidores da P-gp na exposição ao talazoparibe quando talazoparibe é administrado em combinação com enzalutamida não foi estudado. Portanto, o uso concomitante de inibidores da P-gp durante o tratamento com talazoparibe deve ser evitado (vide item 6. Interações Medicamentosas).

##### **Tratamento concomitante com inibidores da Proteína Resistente ao Câncer de Mama (PRCM)**

O efeito da administração concomitante de inibidores da PRCM com o Talzenna® não foi estudado. Sendo assim, o uso concomitante de inibidores da PRCM durante o tratamento com talazoparibe deve ser evitado (vide item 6. Interações Medicamentosas).

#### **Populações especiais**

##### **Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total  $\leq 1 \times$  limite superior da normalidade [LSN] e aspartato aminotransferase (AST)  $> \text{LSN}$ , ou bilirrubina total  $> 1,0$  a  $1,5 \times \text{LSN}$  e qualquer AST), insuficiência hepática moderada (bilirrubina total  $> 1,5$  a  $3,0 \times \text{LSN}$  e qualquer AST) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina total  $> 3,0 \times \text{LSN}$  e qualquer AST) (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas). Talzenna® em combinação com enzalutamida não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh), pois a farmacocinética e a segurança não foram estabelecidas para esses pacientes (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

##### **Insuficiência renal**

##### **Câncer de mama gBRCAm HER2-negativo localmente avançado ou metastático**



Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq$  clearance de creatinina  $[\text{ClCr}] < 90 \text{ mL/min}$ ). Para pacientes com insuficiência renal moderada ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ ), a dose recomendada de Talzenna<sup>®</sup> é de 0,75 mg uma vez por dia. Para pacientes com insuficiência renal grave ( $15 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), a dose recomendada de Talzenna<sup>®</sup> é de 0,5 mg uma vez ao dia. Talzenna<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes que necessitam de hemodiálise (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas)

#### **mCPRC**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq$  clearance de creatinina  $[\text{ClCr}] < 90 \text{ mL/min}$ ). Para pacientes com insuficiência renal moderada ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ ), a dose recomendada de Talzenna<sup>®</sup> é de 0,35 mg uma vez ao dia em combinação com enzalutamida por via oral uma vez ao dia. Para pacientes com insuficiência renal grave ( $15 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), a dose recomendada de Talzenna<sup>®</sup> é de 0,25 mg uma vez ao dia em combinação com enzalutamida uma vez ao dia. Talzenna<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  ou pacientes que necessitam de hemodiálise (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedade Farmacocinéticas).

#### **População idosa**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

#### **População pediátrica**

A segurança e a eficácia de Talzenna<sup>®</sup> em crianças e adolescentes com idades  $< 18$  anos não foram estabelecidas.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O perfil de segurança global de Talzenna<sup>®</sup> é baseado em dados agrupados de 1202 pacientes, incluindo 690 pacientes que receberam monoterapia com 1 mg por dia de talazoparibe em estudos clínicos para tumores sólidos e 512 pacientes com mCPRC que receberam talazoparibe 0,5 mg em combinação com enzalutamida 160 mg no estudo TALAPRO-2.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 20\%$ ) em pacientes tratados com talazoparibe nesses estudos clínicos foram anemia (58,3%), fadiga (53,9%), náusea (35,5%), neutropenia (31,7%), trombocitopenia (26,5%) e diminuição do apetite (21,8%). As reações adversas de Grau  $\geq 3$  mais comuns ( $\geq 10\%$ ) de talazoparibe foram anemia (39,3%) e neutropenia (15,4%).

Ocorreram modificações de dose (reduções de dose ou interrupções de dose) por alguma reação adversa em 58,7% dos pacientes que receberam monoterapia com 1 mg de Talzenna<sup>®</sup>. As reações adversas mais comuns que levaram às modificações de dose foram anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%). A descontinuação permanente por reação adversa ocorreu em 2,9% dos pacientes que receberam Talzenna<sup>®</sup>; a mais comum foi anemia (0,6%). A anemia foi o motivo principal para a descontinuação permanente do medicamento em estudo, ocorrendo em 3 pacientes (0,6%), todos os outros eventos adversos que foram o motivo principal para a descontinuação permanente do medicamento em estudo ocorreram em 1 paciente cada. A duração mediana da exposição foi de 5,6 meses (faixa de variação de 0,00 a 70,2).

Interrupções de dosagem devido a reações adversas ocorreram em 65,0% dos pacientes com mCPRC recebendo Talzenna<sup>®</sup> em combinação com enzalutamida; a mais comum foi anemia (45,9%). Reduções de dose devido a reações adversas ocorreram em 55,3% dos pacientes que receberam Talzenna<sup>®</sup>; a mais comum foi a anemia (45,1%). A descontinuação permanente de Talzenna<sup>®</sup> devido a reações adversas ocorreu em 19,9% dos pacientes; a mais comum foi a anemia (7,8%). A duração mediana da exposição ao talazoparibe foi de 86 semanas (intervalo de 0,29 a 186,14).

#### **Mielossupressão**

As reações adversas relacionadas à mielossupressão de anemia, neutropenia e trombocitopenia foram notificadas com muita frequência em pacientes tratados com talazoparibe. Eventos relacionados à mielossupressão de grau 3 e grau 4 foram relatados para anemia em 37,8% e 1,5% dos pacientes, neutropenia em 15,0% e 1,6% e

trombocitopenia em 8,1% e 3,0% 4,0%. Nenhuma morte foi relatada devido a reações adversas relacionadas à mielossupressão.

Em estudos de monoterapia (população de 1 mg/dia), os eventos adversos mais frequentes relacionados à mielossupressão associados a modificações de dose foram anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) e trombocitopenia (9,9%) relatados em até aproximadamente 30% dos pacientes na população de talazoparibe 1 mg/dia e um associado à descontinuação permanente do medicamento do estudo foi anemia relatado em 0,6% dos pacientes.

Em pacientes com mCPRC tratados com talazoparibe em combinação com enzalutamida, anemia levou a interrupção da dose de talazoparibe em 44,0% dos pacientes, redução da contagem de neutrófilos em 13,6%, e redução da contagem de plaquetas em 7,8%. No total, 42,5% dos pacientes necessitam de transfusão de sangue. A transfusão de sangue mais comum foi de concentrado de hemácias 39,2%. /descontinuação devido à anemia, neutropenia e trombocitopenia ocorreu em 8,3%, 3,3% e 0,5% dos pacientes, respectivamente.

**Tabela 9. RAMs baseadas em conjuntos de dados agrupados e frequências numéricas listadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada SOC**

**Reações adversas baseadas em conjunto de dados agrupados de 8 estudos (N=1202)**

<b>Classe de sistemas e órgãos</b> <b>Frequência</b> <b>Termo preferido</b>	<b>Todos os graus*</b> <b>N (%)</b>	<b>Grau 3</b> <b>N (%)</b>	<b>Grau 4</b> <b>N (%)</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b> <b>(incluindo cistos e pólipos)</b>			
<b>Incomum</b> Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda	2 (0,2)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>			
<b>Muito comum</b>			
Trombocitopenia <sup>a</sup>	318 (26,5)	98 (8,2)	35 (2,9)
Anemia <sup>b</sup>	701 (58,3)	472 (39,3)	19 (1,6)
Neutropenia <sup>c</sup>	381 (31,7)	185 (15,4)	19 (1,6)
Leucopenia <sup>d</sup>	231 (19,2)	61 (5,1)	2 (0,2)
<b>Comum</b>			
Linfopenia <sup>e</sup>	86 (7,2)	42 (3,5)	4 (0,3)
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>			
<b>Muito comum</b>			
Diminuição do apetite	262 (21,8)	12 (1,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
<b>Muito comum</b>			
Tontura	176 (14,6)	4 (0,3)	1 (<0,1)
Dor de cabeça	221 (18,4)	8 (0,7)	0 (0,0)
<b>Comum</b>			
Disgeusia	83 (6,9)	1 (<0,1)	0 (0,0)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
<b>Muito comum</b>			
Vômito	180 (15)	10 (0,8)	0 (0,0)
Diarreia	229 (19,1)	4 (0,3)	0 (0,0)
Náusea	427 (35,5)	11 (0,9)	0 (0,0)
Dor abdominal <sup>f</sup>	184 (15,3)	12 (1)	0 (0,0)
<b>Comum</b>			
Estomatite	56 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	76 (6,3)	0 (0,0)	N/A

<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b> <b>Muito comum</b> Alopecia	198 (16,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b> <b>Muito comum</b> Fadiga <sup>g</sup>	648 (53,9)	39 (3,2)	0 (0,0)

Abreviações: N=número de pacientes; N/A=não aplicável.

\* Não houve reações adversas ao medicamento de Grau 5.

a. Inclui termos preferenciais de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

b. Inclui termos preferenciais de anemia, diminuição de hematócrito, diminuição da hemoglobina e diminuição da contagem de hemácias.

c. Inclui termos preferenciais de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

d. Inclui termos preferenciais de leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.

e. Inclui termos preferenciais de diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia.

f. Inclui termos preferenciais de dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e dor abdominal inferior.

g. Inclui termos preferenciais de fadiga e astenia.

A Tabela 10 resume as reações adversas do conjunto de dados EMBRACA (braço talazoparibe 1 mg) e estão listadas por classe de sistemas e órgãos, categoria de frequência e frequência decrescente dentro de cada categoria de frequência e classe de sistemas e órgãos. As categorias de frequência são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabela 10. Reações adversas do estudo EMBRACA (braço talazoparibe 1 mg) (N=286)**

Classe de sistemas e órgãos Frequência Termo preferido	Todos os graus* N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>			
<b>Incomum</b> Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3%)
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b> <b>Muito comum</b> Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>b</sup> Trombocitopenia <sup>c</sup> Leucopenia <sup>d</sup>	157 (54,9) 103 (36,0) 81 (28,3) 55 (19,2)	114 (39,9) 53 (18,5) 32 (11,2) 19 (6,6)	2 (0,7) 11 (3,8) 10 (3,5) 2 (0,7)
<b>Comum</b> Linfopenia <sup>e</sup>	23 (8,0)	11 (3,8)	0 (0,0)
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b> <b>Muito comum</b> Diminuição do apetite	62 (21,7)	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b> <b>Muito comum</b> Dor de cabeça Tontura	97 (33,9) 53 (18,5)	5 (1,7) 1 (0,3)	0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Comum</b> Disgeusia	22 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b> <b>Muito comum</b> Vômito Diarreia Náusea Dor abdominal <sup>f</sup> Dispepsia	76 (26,6) 68 (23,8) 142 (49,7) 62 (21,7) 33 (11,5)	7 (2,4) 2 (0,7) 1 (0,3) 2 (0,7) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Comum</b>			

**Tabela 10. Reações adversas do estudo EMBRACA (braço talazoparibe 1 mg) (N=286)**

Classe de sistemas e órgãos Frequência Termo preferido	Todos os graus* N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)
Estomatite	24 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos</b> <b>Muito comum</b> Alopecia	78 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b> <b>Muito comum</b> Fadiga <sup>g</sup>	182 (63,6)	11 (3,8)	0 (0,0)

Abreviações: N=número de pacientes; N/A=não aplicável.

\* Não houve reações adversas ao medicamento de Grau 5.

- Inclui termos preferenciais de anemia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina e diminuição da contagem de hemácias.
- Inclui termos preferenciais de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.
- Inclui termos preferenciais de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.
- Inclui termos preferenciais de leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.
- Inclui termos preferenciais de diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia.
- Inclui termos preferenciais de dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e dor abdominal inferior.
- Inclui termos preferenciais de fadiga e astenia.

A Tabela 11 resume as reações adversas do conjunto de dados TALAPRO-2 (Coorte1 e Coorte2) e estão listadas por classe de sistemas e órgãos, categoria de frequência e frequência decrescente dentro de cada categoria de frequência e classe de sistemas e órgãos. As categorias de frequência são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabela 11. Reações adversas do estudo TALAPRO-2 (Coorte1 e Coorte2, braço talazoparibe + enzalutamida) (N=511)**

Classe de sistemas e órgãos Frequência Termo preferido	Todos os graus* N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b> <b>Incomum</b> Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b> <b>Muito comum</b> Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>b</sup> Trombocitopenia <sup>c</sup> Leucopenia <sup>d</sup> Linfopenia <sup>e</sup>	342 (66,9) 181 (35,4) 135 (26,4) 110 (21,5) 52 (10,2)	218 (42,7) 85 (16,6) 29 (5,7) 29 (5,7) 23 (4,5)	14 (2,7) 6 (1,2) 11 (2,2) 0 (0,0) 2 (0,4)
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b> <b>Muito comum</b> Diminuição do apetite	107 (20,9)	5 (1,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b> <b>Muito comum</b> Tontura <b>Comum</b> Dor de cabeça Disgeusia	60 (11,7) 45 (8,8) 41 (8,0)	3 (0,6) 1 (0,2) 0 (0,0)	1 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b> <b>Muito comum</b> Diarreia Náusea <b>Comum</b> Dor abdominal <sup>f</sup>	72 (14,1) 112 (21,9) 48 (9,4)	1 (0,2) 3 (0,6) 3 (0,6)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

**Tabela 11. Reações adversas do estudo TALAPRO-2 (Coorte1 e Coorte2, braço talazoparibe + enzalutamida) (N=511)**

<b>Classe de sistemas e órgãos</b> <b>Frequência</b> <b>Termo preferido</b>	<b>Todos os graus*</b> <b>N (%)</b>	<b>Grau 3</b> <b>N (%)</b>	<b>Grau 4</b> <b>N (%)</b>
Vômito	40 (7,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dispepsia	23 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Estomatite	15 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos</b> <b>Muito comum</b> Alopecia	42 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b> <b>Muito comum</b> Fadiga <sup>g</sup>	245 (47,9)	33 (6,5)	0 (0,0)

Abreviações: N=número de pacientes; N/A=não aplicável.

\* Não houve reações adversas ao medicamento de Grau 5.

- Inclui termos preferenciais de anemia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina e diminuição da contagem de hemácias.
- Inclui termos preferenciais de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.
- Inclui termos preferenciais de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.
- Inclui termos preferenciais de leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.
- Inclui termos preferenciais de diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia.
- Inclui termos preferenciais de dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e dor abdominal inferior.
- Inclui termos preferenciais de fadiga e astenia.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não existe tratamento específico em caso de superdosagem com talazoparibe e os sintomas de superdosagem não foram estabelecidos. Em caso de superdosagem, o tratamento com talazoparibe deve ser interrompido e os médicos devem considerar a descontaminação gástrica, seguir as medidas gerais de suporte e tratar os sintomas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0482

Produzido por:  
Excella GMBH & Co.KG  
Feucht – Alemanha

Importado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5  
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rua Alexandre Dumas, 1860  
CEP 04717-904 - São Paulo – SP  
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

TALCAP\_20

**Fale** | **0800-7701575**  
**Pfizer** | [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2025		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/11/2025		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VP/VPS	0,1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30)  0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30  1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30
24/06/2025	0829570/25-0	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/07/2023	0795197/23-3	11116 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	16/06/2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APRESENTAÇÕES</li> <li>• COMPOSIÇÃO</li> <li>• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</li> <li>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE</li> </ul>	VP/VPS	0,1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30)  0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30  1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30
			28/07/2023	0795150/23-7	11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	16/06/2025			
			28/07/2023	0795167/23-1	11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	16/06/2025			

							<p>MEDICAMENTO PODE ME CAUSR?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INDICAÇÕES</li> <li>• RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>		
24/09/2024	1311127/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2024	1311127241	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	<p>0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30</p> <p>1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30</p>
30/03/2023	031775723-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2023	031775723-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	<p>0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30</p> <p>1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30</p>



16/05/2022	2729487/22-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/12/2019	358253619-7	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	09/05/2022	• VERSÃO INICIAL	VP/VPS	0,25 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30  1 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30
------------	--------------	---	------------	-------------	---	------------	------------------	--------	---