

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pf}**TALZENNA**^{MD}

Capsules de talazoparib

Capsules de talazoparib (sous forme de tosylate de talazoparib), dosées à 0,25 et à 1 mg, pour administration orale

Antinéoplasique

M.D. de Wyeth LLC
Pfizer Canada SRI, licencié

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
30 septembre 2020

Date de révision :
2 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 250258

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 2021-01

14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude 2021-01

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	14
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES S	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15

9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	22
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
14	ÉTUDES CLINIQUES	24
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	24
14.2	Résultats de l'étude.....	25
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TALZENNA (talazoparib) est indiqué :

en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé (cas ne se prêtant pas à la radiothérapie ni à la chirurgie curative) ou métastatique HER2- (absence de récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain) avec mutation germinale délétère ou soupçonnée d'être délétère d'un gène de prédisposition au cancer du sein *BRCA*, qui ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante ou visant une atteinte métastatique, à moins d'avoir été jugés inadmissibles à de tels traitements.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TALZENNA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 494 patients qui ont reçu TALZENNA, 85 avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de TALZENNA entre ces sujets et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

TALZENNA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par TALZENNA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux (voir 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Des cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë ont été signalés chez des patients exposés à TALZENNA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse).
- TALZENNA peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle – Reproduction).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par TALZENNA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- La détection des mutations héréditaires délétères ou soupçonnées d'être délétères du gène *BRCA* liées au cancer (*BRCA1* et *BRCA2*) doit être effectuée par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée avant l'instauration du traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de TALZENNA est de 1 capsule à 1 mg, 1 fois par jour, par voie orale.

TALZENNA est également offert en capsules à 0,25 mg pour permettre une réduction de la dose.

Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie, à moins d'effets toxiques inacceptables.

Modifications de la dose

En cas d'effets indésirables, envisager l'interruption du traitement ou une réduction de la dose, selon la sévérité de l'effet et le tableau clinique. Les recommandations quant à la réduction de la dose figurent au tableau 1.

Tableau 1 – Modification recommandée de la dose en cas d'effet toxique

Niveau	Dose
Dose initiale recommandée	1 mg (1 capsule à 1 mg), 1 fois par jour
Première réduction de la dose	0,75 mg (3 capsules à 0,25 mg), 1 fois par jour
Deuxième réduction de la dose	0,5 mg (2 capsules à 0,25 mg), 1 fois par jour
Troisième réduction de la dose	0,25 mg (1 capsule à 0,25 mg), 1 fois par jour

Tableau 2 – Modification de la dose et prise en charge

Effectuer un hémogramme tous les mois au cours des 12 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, et lorsque c'est indiqué sur le plan clinique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Effet indésirable (EI)	Suspendre TALZENNA jusqu'à l'atteinte des taux suivants :	Reprendre TALZENNA
Hémoglobine < 8 g/dL	≥ 9 g/dL	Reprendre TALZENNA à une dose réduite
Plaquettes < 50 000/μL	≥ 50 000/μL	
Neutrophiles < 1000/μL	≥ 1500/μL	
EI non hématologique de grade 3 ou 4	≤ grade 1	Envisager de reprendre TALZENNA à une dose réduite ou de cesser le traitement

Pendant le traitement avec la dose de 1 mg, il n'est pas recommandé de passer de l'administration de

1 capsule à 1 mg à celle de 4 capsules à 0,25 mg.

Traitement concomitant par des inhibiteurs ou des inducteurs de la glycoprotéine P

L'administration d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) peut entraîner une exposition accrue au talazoparib. L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la P-gp doit donc être évité pendant le traitement par le talazoparib.

Si l'administration d'un inhibiteur puissant de la P-gp est inévitable, la dose de TALZENNA doit être réduite à la dose inférieure la plus proche. À l'arrêt de l'administration d'inhibiteurs puissants de la P-gp (après une période de sevrage thérapeutique équivalent à 3 à 5 demi-vies), la dose de TALZENNA doit être augmentée jusqu'à la dose utilisée avant l'administration des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

L'administration concomitante de rifampine, un inducteur puissant de la P-gp, n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au talazoparib. Aucun ajustement de la dose de talazoparib n'est nécessaire lorsque celui-ci est administré en concomitance avec la rifampine. Cependant, les effets d'autres inducteurs de la P-gp sur l'exposition au talazoparib n'ont pas été étudiés.

Traitement concomitant par des inhibiteurs de la protéine résistante au cancer du sein

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine résistante au cancer du sein (BCRP pour *Breast Cancer Resistance Protein*) et de TALZENNA n'a pas été étudiée. L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la BCRP doit donc être évité pendant le traitement par le talazoparib (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] $> \text{LSN}$, ou bilirubinémie totale $> 1-1,5 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT), d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale $> 1,5-3,0 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT) ou d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale $> 3,0 \text{ LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT) (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] $\geq 60 \text{ mL/min}$ et $< 90 \text{ mL/min}$). En présence d'insuffisance rénale modérée (ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$ et $< 60 \text{ mL/min}$), la dose recommandée de TALZENNA est de 0,75 mg, 1 fois par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr $\geq 15 \text{ mL/min}$ et $< 30 \text{ mL/min}$), la dose recommandée de TALZENNA est de 0,5 mg, 1 fois par jour. TALZENNA n'a pas été étudié ni chez les patients dialysés (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de TALZENNA chez les personnes âgées (≥ 65 ans; voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TALZENNA n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans

(c'est-à-dire les enfants et les adolescents). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

4.4 Administration

Il faut avaler les capsules TALZENNA entières, sans les ouvrir, les écraser, les mâcher, ni les dissoudre.

Les capsules doivent être prises environ à la même heure chaque jour; elles peuvent être prises avec ou sans nourriture.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie ou vomit une dose de TALZENNA, il doit prendre la dose suivante selon l'horaire prévu. Il ne doit pas prendre deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Aucun traitement particulier n'est recommandé en cas de surdosage de TALZENNA, et on ignore les symptômes pouvant accompagner une dose excessive. Le cas échéant, cesser le traitement par TALZENNA et envisager un lavage gastrique. Administrer les soins de soutien usuels et traiter les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule 0,25 mg : chaque capsule contient 0,363 mg de tosylate de talazoparib, équivalent à 0,25 mg de talazoparib en base libre. 1 mg : chaque capsule contient 1,453 mg de tosylate de talazoparib, équivalent à 1 mg de talazoparib en base libre.	Cellulose microcristalline silicifiée Enveloppe de la capsule à 0,25 mg : hypromellose, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune Enveloppe de la capsule à 1 mg : hypromellose, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune Encre utilisée pour l'impression : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, propylèneglycol et gomme laque.

Capsule de TALZENNA dosée à 0,25 mg

Capsule opaque d'hypromellose dure (HPMC) de taille n° 4 ayant une tête ivoire (portant l'inscription « Pfizer » en noir) et un corps blanc (portant l'inscription « TLZ 0.25 » en noir).

Capsule de TALZENNA dosée à 1 mg

Capsule opaque d'hypromellose dure (HPMC) de taille n° 4 ayant une tête rouge pâle (portant l'inscription « Pfizer » en noir) et un corps blanc (portant l'inscription « TLZ 1 » en noir).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour être admissible au traitement par TALZENNA, le patient doit être porteur d'une mutation germinale délétère ou soupçonnée d'être délétère du gène *BRCA*, dont la présence a été confirmée par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée. Lors de l'étude EMBRACA, la majorité des échantillons ont été envoyés à un laboratoire centralisé (Myriad Genetics) aux fins de confirmation de la présence d'une mutation du gène *BRCA* (BRACAnalysis).

Cancérogenèse et mutagenèse

On a signalé l'apparition de cancers primaires secondaires chez des patients traités par TALZENNA.

Des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA) sont survenus chez des patients traités par TALZENNA. Dans l'ensemble des études cliniques, 2 cas (0,3 %) de SMD/LMA ont été signalés parmi les 584 patients atteints de tumeurs solides traités par TALZENNA. L'un de ces patients recevait TALZENNA depuis 4 mois et l'autre, depuis 24 mois lors de l'apparition du SMD/de la LMA. Tous deux avaient déjà subi une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou d'autres traitements pouvant endommager l'ADN, y compris une radiothérapie. Les facteurs ayant pu contribuer à l'apparition de SMD/LMA comprennent des antécédents de radiothérapie, de chimiothérapie à base de sels de platine ou de traitement par d'autres agents pouvant endommager l'ADN.

Effectuer un hémogramme au départ et à intervalles mensuels pendant le traitement afin de déceler tout signe de toxicité hématologique. En cas de SMD/LMA objectivé(e), cesser le traitement par TALZENNA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'opération d'une machine potentiellement dangereuse. Aucune étude n'a évalué les effets du talazoparib sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Les patients qui se sentent fatigués, faibles ou étourdis lors du traitement par le talazoparib doivent user de prudence lors de telles activités.

Système hématopoïétique

Des cas de myélosuppression (anémie, neutropénie et/ou thrombocytopénie) ont été constatés chez des patients traités par TALZENNA. Chez les participants aux études cliniques qui ont reçu TALZENNA à raison de 1 mg par jour, ces manifestations ont été de grade ≥ 3 dans 35,2 %, 17,4 % et 16,8 % des cas, respectivement. La fréquence des modifications de la dose pour cause d'anémie, de neutropénie ou de thrombocytopénie a été respectivement de 33 %, de 15,8 % et de 13,4 %, et les taux d'abandon dû à ceux-ci, de 0,6 %, de 0,2 % et de 0,2 % (*voir* 8.1 Aperçu des effets indésirables).

Ne pas commencer le traitement par TALZENNA tant que l'effet toxique induit par le traitement antérieur n'est pas résolu (c'est-à-dire revenu à un grade ≤ 1).

Il faut surveiller les paramètres hématologiques (à l'aide d'un hémogramme) tous les mois au cours des 12 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, et demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme d'anémie, de leucopénie/neutropénie et/ou de thrombocytopénie chez les patients prenant TALZENNA. Le cas échéant, il est recommandé de réduire la dose ou d'interrompre le traitement (*voir* 8.1 Aperçu des effets indésirables).

Au besoin, administrer des soins de soutien avec ou sans transfusion de sang et/ou de plaquettes et/ou de facteurs de stimulation des colonies.

Santé sexuelle

Reproduction

L'examen du mode d'action du talazoparib et les résultats d'études menées chez l'animal ont mis en évidence, à des doses sous-thérapeutiques, une génotoxicité, une toxicité pour les organes reproducteurs et une toxicité embryofœtale (*voir* Fertilité, 7.1 Populations particulières, Femmes enceintes et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Le talazoparib ne doit donc pas être administré à une femme enceinte ou prévoyant le devenir pendant le traitement. Il faut également informer les femmes enceintes que la prise de TALZENNA durant la grossesse peut nuire au fœtus.

On doit informer les femmes en mesure de procréer qu'elles doivent éviter de devenir enceintes durant leur traitement par TALZENNA. Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace tout au long du traitement par TALZENNA, et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement.

Il faut conseiller aux hommes dont les partenaires féminines sont enceintes ou aptes à concevoir d'utiliser un moyen contraceptif efficace (même s'ils sont vasectomisés), et ce, tout au long du traitement par TALZENNA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Les hommes doivent s'abstenir de donner du sperme pendant le traitement et pendant 4 mois après leur dernière dose de TALZENNA, et les femmes doivent s'abstenir de donner des ovules pendant le traitement et pendant 7 mois après leur dernière dose de TALZENNA.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée quant à l'effet du traitement sur la fertilité humaine. D'après des données non cliniques provenant de tests effectués sur le testicule et les ovaires, la fertilité masculine et féminine pourrait être compromise pendant le traitement par TALZENNA (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dépistage de *BRCA*

Avant l'instauration du traitement, la présence de mutations germinales délétères ou soupçonnées d'être délétères du gène *BRCA* doit être confirmée par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée.

Analyses sanguines

Un hémogramme doit être effectué au début du traitement, tous les mois au cours des 12 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, afin de déceler tout signe de toxicité hématologique.

Test de grossesse

Il est recommandé de faire passer un test de grossesse à toute femme apte à procréer avant l'amorce du traitement par TALZENNA.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas de données cliniques sur l'emploi de TALZENNA chez la femme enceinte. Cependant, les études menées chez l'animal ont mis en évidence, lors de l'administration de doses sous-thérapeutiques, une génotoxicité et une toxicité embryofœtale, donnant notamment lieu à des malformations fœtales, à une réduction du poids des fœtus, à des altérations structurales des os et à des morts embryofœtales (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Comme TALZENNA peut être nocif pour le fœtus, il ne doit pas être employé chez les femmes enceintes ou aptes à concevoir qui n'utilisent pas de méthode contraceptive.

Il faut conseiller aux hommes dont les partenaires féminines sont enceintes ou aptes à concevoir d'utiliser un moyen contraceptif efficace (même s'ils sont vasectomisés), et ce, tout au long du traitement par TALZENNA et pendant au moins 4 mois après la dernière dose. Si la partenaire d'un homme traité par TALZENNA devient enceinte, elle doit être avisée que le médicament peut nuire au fœtus et causer une fausse-couche.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si TALZENNA passe dans le lait maternel. Comme l'exposition à un risque important pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être écartée, il est déconseillé d'allaiter durant le traitement par TALZENNA ainsi que pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TALZENNA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans). Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 494 patients qui ont reçu TALZENNA, 85 avaient 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de TALZENNA entre ces sujets et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La marge d'innocuité globale de TALZENNA se fonde sur les données groupées provenant de 494 patients ayant reçu TALZENNA à 1 mg par jour (exposition médiane de 5,4 mois [de 0,03 à 61,1 mois]) lors d'études cliniques sur les tumeurs solides, dont 286 patients d'une étude de phase III à répartition aléatoire (EMBRACA), atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation germinale d'un gène *BRCA*, et 83 patients d'une étude de phase II sans répartition aléatoire (ABRAZO), atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation germinale d'un gène *BRCA*.

Les effets indésirables suivants ont été très fréquents (≥ 10 %) chez les patients sous TALZENNA lors de ces études : fatigue (57 %), anémie (50 %), nausées (44 %), neutropénie (30 %), thrombocytopénie (30 %), céphalées (27 %), diarrhée (23 %), vomissements (22 %), alopecie (22 %), douleur abdominale (21 %), diminution de l'appétit (20 %), leucopénie (16 %) et étourdissements (14 %).

La fréquence globale des effets indésirables de grade 3 et 4 a été de 66 %. Les effets indésirables de grade ≥ 3 selon les CTCAE survenus le plus souvent (≥ 10 %) ont été les suivants : anémie (35 %), neutropénie (17 %) et thrombocytopénie (17 %).

La fréquence globale des effets indésirables graves a été de 32 %, les plus fréquents ayant été l'anémie (5 %), la dyspnée (2 %) et l'épanchement pleural (2 %).

On a dû réduire la dose ou interrompre le traitement pour cause d'effets indésirables (tous types confondus) chez 62,3 % des patients recevant TALZENNA, le plus souvent (≥ 10 %) en raison d'anémie (33 %), de neutropénie (16 %) et de thrombocytopénie (13 %).

Le traitement a été abandonné définitivement en raison d'un effet indésirable par 4 % des patients recevant TALZENNA. L'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'abandon a été l'anémie (0,6 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4 % des patients sous TALZENNA, les suivants ayant causé la mort de plus de 1 patient : cancer du sein, dyspnée, détérioration de l'état de santé général, progression de la tumeur et cancer de l'ovaire.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour

l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours de l'étude de phase III à répartition aléatoire EMBRACA, menée auprès de patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation germinale d'un gène *BRCA*, 286 patients ont reçu TALZENNA et 126, une chimiothérapie (capécitabine, 55 patients; éribuline, 50; gemcitabine, 12; et vinorelbine, 9). La durée médiane du traitement à l'étude a été de 6,1 mois dans le groupe TALZENNA et de 3,9 mois dans le groupe chimiothérapie.

La fréquence globale des effets indésirables de grade ≥ 3 a été de 68 %. Les effets indésirables de grade ≥ 3 selon les CTCAE survenus le plus souvent (≥ 10 %) ont été l'anémie (39 %), la neutropénie (21 %) et la thrombocytopénie (15 %).

La fréquence globale des effets indésirables graves a été de 32 %. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été l'anémie (6 %) et la pyrexie (2 %).

On a dû modifier la posologie (réduire la dose ou suspendre le traitement) pour cause d'effets indésirables chez 66 % des patients sous TALZENNA. Les effets indésirables ayant souvent (≥ 5 %) mené à une modification de la dose ont été l'anémie (38 %), la neutropénie (19 %), la thrombocytopénie (11 %) et une diminution du nombre de plaquettes (7 %).

Lors de l'étude EMBRACA, le principal motif d'abandon définitif du traitement à l'étude a été la survenue d'un effet indésirable chez 13 (5 %) patients du groupe TALZENNA et 7 (6 %) patients du groupe chimiothérapie. L'anémie est le seul effet indésirable à avoir mené à l'abandon de plus de 1 patient dans le groupe TALZENNA. Des effets indésirables mortels sont survenus chez 2 % des patients sous TALZENNA : détérioration de l'état de santé général (2 cas) et hémorragie cérébrale, trouble hépatique, symptôme neurologique et hépatopathie veino-occlusive (1 cas de chaque).

Le tableau 4 résume les effets indésirables observés lors de l'étude EMBRACA.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients sous TALZENNA ou chimiothérapie lors de l'étude de phase III à répartition aléatoire EMBRACA sur le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2– avec mutation germinale d'un gène *BRCA*

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable lié au médicament	TALZENNA n = 286* (%)			Chimiothérapie n = 126 (%)		
		Tous grades**	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^a	53	39	1	18	4	1
	Thrombocytopénie ^b	27	11	4	7	2	0
	Neutropénie ^c	35	18	3	43	20	15
	Leucopénie ^d	17	6	< 1	14	6	2
	Lymphopénie ^e	7	3	0	3	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	21	< 1	s. o.	22	1	s. o.
Affections du système nerveux	Céphalées	33	2	s. o.	22	1	s. o.
	Étourdissements	17	< 1	s. o.	10	2	s. o.
	Dysgueusie	10	s. o.	s. o.	9	s. o.	s. o.
Affections gastro-intestinales	Nausées	49	< 1	s. o.	47	2	s. o.
	Diarrhée	22	1	0	26	6	0
	Vomissements	25	2	0	23	2	0
	Douleur abdominale ^f	19	1	s. o.	21	3	s. o.
	Dyspepsie	10	0	s. o.	7	0	s. o.
	Stomatite	8	0	0	6	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^g	25	s. o.	s. o.	28	s. o.	s. o.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^h	62	3	s. o.	50	5	s. o.

Grades des effets indésirables attribués selon les critères CTCAE du NCI (version 4.03). Les patients ayant subi plusieurs effets indésirables désignés par le même terme privilégié n'ont été comptés qu'une seule fois.

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI : National Cancer Institute; n : nombre de patients; s. o. : sans objet.

* Tous les patients ayant reçu 1 dose du médicament à l'étude, quelle qu'elle soit.

** Aucun effet indésirable lié au médicament de grade 5 n'a été signalé.

^a Termes privilégiés : anémie, diminution de l'hématocrite et diminution du taux d'hémoglobine.

^b Termes privilégiés : thrombocytopénie et numération plaquettaire diminuée.

^c Termes privilégiés : neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles.

^d Termes privilégiés : leucopénie, globules blancs diminués.

^e Termes privilégiés : diminution du nombre de lymphocytes, lymphopénie.

^f Termes privilégiés : douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse.

^g Talazoparib : grade 1, 23 % et grade 2, 2 %.

^h Termes privilégiés : fatigue, asthénie.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Tous les effets indésirables sont survenus à une fréquence > 1 %; ils sont présentés dans le tableau 4 de la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les tableaux 5 et 6 résument les anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, selon le grade de toxicité, observées chez les patients sous TALZENNA et sous chimiothérapie lors de l'étude EMBRACA.

Tableau 5 – Résumé des anomalies des paramètres hématologiques, selon le grade de toxicité, signalées chez > 10 % des patients au cours de l'étude EMBRACA

Paramètre	Étude EMBRACA			
	Talazoparib n = 286* (%)		Chimiothérapie n = 126 (%)	
	Grades 1 à 4	Grade 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grade 3 ou 4
Baisse du taux d'hémoglobine	90	39	77	6
Baisse du nombre de plaquettes	55	15	29	2
Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles	68	21	70	38
Baisse du nombre de lymphocytes	76	18	53	9
Baisse du nombre de leucocytes	84	14	73	25

n = nombre de patients

* Tous les patients ayant reçu 1 dose du médicament à l'étude, quelle qu'elle soit.

Tableau 6 – Résumé des anomalies des paramètres biochimiques, selon le grade de toxicité, signalées chez > 10 % des patients au cours de l'étude EMBRACA

Paramètre	Étude EMBRACA			
	Talazoparib n = 286* (%)		Chimiothérapie n = 126 (%)	
	Grades 1 à 4	Grade 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grade 3 ou 4
Hausse de la glycémie [†]	54	2	51	2
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	37	2	48	3
Hausse du taux de phosphatase alcaline	36	2	34	2
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	33	1	37	2

Baisse de la calcémie	28	1	16	0
Baisse de la glycémie [†]	13	< 1	5	0
Hausse de la bilirubinémie	10	1	11	1

n = nombre de patients

* Tous les patients ayant reçu 1 dose du médicament à l'étude, quelle qu'elle soit

[†] Glycémie à jeun

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le talazoparib, substrat des transporteurs P-gp et BCRP, est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant altérer la concentration plasmatique du talazoparib

Inhibiteurs de la P-gp

Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de patients atteints d'une tumeur solide à un stade avancé ont montré que l'administration concomitante de multiples doses quotidiennes d'un inhibiteur puissant de la P-gp (itraconazole à 100 mg 2 fois par jour) et d'une dose unique de 0,5 mg de talazoparib accroît l'exposition totale au talazoparib (ASC_{int}) d'environ 56 % et l'exposition maximale (C_{max}) à cet agent d'environ 40 %, comparativement à l'administration en monothérapie d'une dose unique de 0,5 mg de talazoparib. Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'exposition au talazoparib est 44,7 % plus élevée lorsque TALZENNA est administré avec des inhibiteurs puissants de la P-gp plutôt que seul. L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la P-gp doit être évité. S'il faut absolument administrer un inhibiteur puissant de la P-gp, c'est-à-dire les agents qui ont multiplié par ≥ 2 fois l'exposition au talazoparib dans le cadre d'une étude in vivo réalisée avec un substrat-sonde de la P-gp (y compris, sans s'y limiter, les suivants : amiodarone, carvedilol, clarithromycine, cobicistat, darunavir, dronédarone, érythromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lapatinib, lopinavir, propafénone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, valsopodar et vérapamil), la dose de TALZENNA doit être réduite (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée à partir des données tirées d'études cliniques, l'administration concomitante d'inhibiteurs relativement faibles de la P-gp (y compris les suivants : azithromycine, atorvastatine, diltiazem, félodipine, fluvoxamine et quercétine) n'a eu aucun effet notable sur l'exposition au talazoparib.

Inducteurs de la P-gp

Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de patients atteints d'une tumeur solide à un stade avancé ont montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 1 mg de talazoparib et de multiples doses quotidiennes d'un inducteur de la P-gp, en l'occurrence la rifampine à 600 mg – laquelle était administrée 30 minutes avant le talazoparib le jour où celui-ci était pris –, a augmenté de 37 % la C_{max} du talazoparib, mais n'a eu aucune influence sur

l'ASC_{inf} comparativement à l'administration d'une dose unique de 1 mg de talazoparib seul. Il s'agit là probablement de l'effet net à la fois de l'induction et de l'inhibition de la P-gp par la rifampine dans les conditions expérimentales de l'étude sur les interactions médicamenteuses. Aucun ajustement de la dose de talazoparib n'est nécessaire lorsque celui-ci est administré en concomitance avec la rifampine. Cependant, les effets d'autres inducteurs de la P-gp sur l'exposition au talazoparib n'ont pas été étudiés. D'autres inducteurs de la P-gp (y compris, sans s'y limiter, les suivants : carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) peuvent réduire l'exposition au talazoparib.

Inhibiteurs de la BCRP

L'effet des inhibiteurs de la BCRP sur la pharmacocinétique du talazoparib n'a pas été étudié. Par conséquent, il faut éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants de la BCRP, y compris, sans s'y limiter, les suivants : curcumine, cyclosporine et élacridar (GF120918; voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Anti-acides

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'administration concomitante d'anti-acides (dont les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ou autres) n'influe pas de façon significative sur l'absorption du talazoparib.

Les interactions décrites dans le tableau ci-dessous sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant altérer la concentration plasmatique du talazoparib			
<p>Inhibiteurs puissants de la P-gp (y compris, sans s’y limiter, les suivants : amiodarone, carvedilol, clarithromycine, cobicistat, darunavir, dronédarone, érythromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lapatinib, lopinavir, propafénone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, valsopodar et vérapamil)</p>	EC/T	<p>Les données d’une étude sur les interactions médicamenteuses ont montré que l’administration concomitante de multiples doses d’un inhibiteur puissant de la P-gp, l’itraconazole, et de TALZENNA accroît l’exposition totale au talazoparib (ASC_{inf}) d’environ 56 % et l’exposition maximale (C_{max}) à cet agent d’environ 40 %, comparativement à l’administration de TALZENNA seul. Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l’exposition au talazoparib est 44,7 % plus élevée lorsque TALZENNA est administré avec des inhibiteurs puissants de la P-gp plutôt que seul.</p>	<p>S’il faut administrer de façon concomitante un inhibiteur puissant de la P-gp, réduire la dose de TALZENNA à 0,75 mg, 1 fois par jour.</p>

Inducteurs puissants de la P-gp (y compris, sans s'y limiter, les suivants : carbamazépine, rifampine et millepertuis)	EC/T	Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses ont montré que l'administration concomitante de multiples doses d'un inducteur puissant de la P-gp, la rifampine, a entraîné une augmentation de la C _{max} du talazoparib de 37 % et n'a eu aucun effet sur l'exposition à cet agent.	L'administration concomitante de rifampine n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition au talazoparib. Aucun ajustement de la dose de talazoparib n'est nécessaire lorsque celui-ci est administré en concomitance avec la rifampine. Cependant, les effets d'autres inducteurs de la P-gp sur la pharmacocinétique du talazoparib n'ont pas été étudiés. D'autres inducteurs de la P-gp (y compris, sans s'y limiter, les suivants : carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) peuvent réduire l'exposition au talazoparib.
Inhibiteurs puissants de la BCRP (y compris, sans s'y limiter, les suivants : curcumine, cyclosporine et élacridar [GF120918])	T	L'effet des inhibiteurs de la BCRP sur la pharmacocinétique du talazoparib n'a pas été étudié.	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP doit être évitée.
Anti-acides (dont les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine ou autres)	EC	Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'administration concomitante d'anti-acides n'influe pas de façon significative sur l'absorption du talazoparib.	L'administration concomitante d'anti-acides n'influe pas de façon significative sur l'absorption du talazoparib.

Légende : EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture diminue la rapidité, mais non le taux d'absorption du talazoparib. D'après ces observations, TALZENNA peut se prendre avec ou sans nourriture (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Effet des aliments).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TALZENNA est un inhibiteur des enzymes PARP (poly[adénosine-diphosphate-ribose]polymérase) (PARP1 et PARP2). Les enzymes PARP interviennent dans les voies de signalisation activées en réponse aux lésions de l'ADN, dont la réparation de l'ADN, la transcription génétique, la régulation du cycle cellulaire et la mort cellulaire. Les inhibiteurs de la PARP exercent des effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses selon deux mécanismes : l'inhibition de l'activité catalytique de la PARP et le piégeage de la PARP, où, en se liant au site actif de la PARP associé à l'ADN, le talazoparib empêche la dissociation de la PARP et la piège sur l'ADN, bloquant ainsi le processus de réparation, de réplication et de transcription de l'ADN, pour enfin mener à l'apoptose et/ou à la mort cellulaire. En ciblant les lignées de cellules cancéreuses porteuses de défauts dans les gènes de réparation de l'ADN, le talazoparib provoque des cassures double brin de l'ADN, ce qui diminue la prolifération cellulaire et stimule l'apoptose. Les effets cytotoxiques du talazoparib contre plusieurs lignées cellulaires tumorales porteuses de mutations dans les voies de signalisation activées en réponse aux dommages de l'ADN découlent de son inhibition de l'activité catalytique de la PARP et d'un piégeage de l'enzyme. L'activité antitumorale du talazoparib a également été observée dans des modèles de xénotgreffe de cancer du sein avec mutation BRCA1 ou BRCA2.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Les effets du talazoparib sur la repolarisation cardiaque ont été évalués au moyen d'électrocardiogrammes (ECG) obtenus aux mêmes moments qui ont permis d'évaluer les variations de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) par rapport au départ et aux concentrations plasmatiques correspondantes du médicament chez 37 patients atteints de tumeurs solides au stade avancé. Le talazoparib n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la prolongation de l'intervalle QTc à la dose maximale recommandée en clinique, soit 1 mg 1 fois par jour.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition au talazoparib augmente généralement en fonction de la dose suivant l'administration quotidienne répétée de doses allant de 0,025 à 2 mg. Après plusieurs doses quotidiennes de 1 mg, les moyennes géométriques de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du talazoparib à l'état d'équilibre se situaient respectivement entre 126 et 208 ng•h/mL et entre 11,4 et 19,1 ng/mL. L'état d'équilibre a été atteint au bout de 2 à 3 semaines. Après l'administration orale de doses unquotidiennes répétées de 1 mg, le rapport d'accumulation médian du talazoparib se chiffrait entre 2,33 et 5,15.

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du talazoparib chez des patients atteints d'un cancer avancé

	C_{max} (ng/mL) ^a	T_{max} (h) ^c	$t_{1/2}$ (h) ^b	ASC_{inf} (ng•h/mL) ^a	Cl/F (L/h) ^a	V_z/F (L) ^a
Dose unique moyenne	4,35-8,79	1,0 (0,5-2,0)	62,4-89,8	116-196	5,12-7,71	447-847

Statistiques sommaires reposant sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib suivant l'administration d'une dose unique de 1 mg lors de 4 études menées auprès de patients cancéreux.

^a C_{max} , ASC , Cl/F et V_z/F : moyennes géométriques

^b $t_{1/2}$: valeurs extrêmes moyennes

^c T_{max} : valeurs médianes (extrêmes)

Absorption : Après l'administration orale, le temps médian écoulé avant l'atteinte de la C_{max} (T_{max}) du talazoparib s'est généralement situé entre 1 et 2 heures chez le patient à jeun. La biodisponibilité absolue du talazoparib n'a pas été déterminée chez l'humain. Cela dit, d'après les données sur l'excrétion urinaire, elle serait d'au moins 54,6 %, la fraction absorbée étant d'au moins 68,7 % (voir Élimination).

Effet des aliments

La nourriture diminue la rapidité, mais non le taux d'absorption du talazoparib. Après la prise orale d'une dose unique de talazoparib avec un aliment riche en gras et en calories (environ 827 calories et 57 % de matières grasses), la C_{max} moyenne a été réduite d'environ 46 % et le T_{max} médian, retardé de 1 à 4 heures, mais l' ASC_{inf} n'a pas été altérée. D'après ces résultats, TALZENNA peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution : Dans la population étudiée, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre (V_{eq}/F) du talazoparib a été de 420 L. In vitro, le talazoparib se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 74 %, sans égard à la concentration du médicament lorsque celle-ci se situe entre 0,01 et 1 μ M. Il apparaît que la présence d'une atteinte rénale ou hépatique n'influe pas sur le taux de fixation du talazoparib aux protéines puisqu'on n'a dégagé aucune tendance claire in vivo quant à la fraction libre (f_i) moyenne du talazoparib dans le plasma humain en cas de détérioration du fonctionnement des reins ou du foie.

Métabolisme : Le talazoparib subit une métabolisation hépatique minime chez l'humain. Après l'administration orale d'une dose unique de 1 mg de ¹⁴C-talazoparib à des humains, aucun métabolite d'importance n'a été repéré dans le plasma; le talazoparib était la seule entité médicamenteuse en circulation. Aucun métabolite représentant plus de 10 % de la dose administrée n'a été retrouvé dans les urines et les fèces. Chez l'humain, le métabolisme du talazoparib s'effectue par les voies suivantes : 1) mono-oxydation; 2) déshydrogénation; 3) conjugaison à la cystéine du mono-desfluoro-talazoparib; et 4) glucuroconjugaison.

In vitro, le talazoparib n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5, ni stimulé l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

In vitro, le talazoparib n'a inhibé aucun des principaux transporteurs membranaires intestinaux, hépatiques ou rénaux (P-gp, BCRP, OATP [organic anion transporting polypeptide]1B1 et OATP1B3, OCT

[*organic cationic transporter*]1 et OCT2, OAT [*organic anion transporter*]1 et OAT3, BSEP [*bile salt export pump*], MATE [*multidrug and toxin extrusion*]1 et MATE2-K) aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

In vitro, le talazoparib n'a inhibé aucune des principales isoformes de l'uridine-diphosphate glucuronosyltransférase (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 ou 2B15) aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Élimination : Dans la population étudiée, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne du talazoparib s'est chiffrée à 89,8 heures. La clairance apparente (Cl/F) moyenne d'une dose orale a été de 6,45 L/h chez les patients cancéreux. Chez 6 patientes atteintes d'une tumeur solide avancée ayant reçu par voie orale une dose unique de ¹⁴C-talazoparib, on a récupéré en moyenne 68,7 % et 19,7 % de la substance radioactive totale administrée dans les urines et les fèces, respectivement. L'excrétion de talazoparib inchangé dans les urines s'est révélée être la principale voie d'élimination, représentant 54,6 % de la dose administrée; la proportion relevée dans les fèces était de 13,6 %.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique du talazoparib n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

Âge : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients cancéreux (âgés de 18 à 88 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib.

Sexe : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients cancéreux (53 hommes et 437 femmes), le sexe n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib.

Femmes enceintes ou qui allaitent : L'utilisation de TALZENNA au cours de la grossesse n'a pas été documentée. Les études menées chez l'animal ont fait état d'une génotoxicité et d'une toxicité embryofœtale (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). TALZENNA peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On ne sait pas si TALZENNA passe dans le lait maternel humain. Comme le risque pour le nourrisson ne peut être écarté, il est déconseillé d'allaiter durant le traitement par TALZENNA ainsi que pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

Origine ethnique : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients cancéreux (361 Blancs, 41 Asiatiques, 16 Noirs, 9 d'autres origines ethniques et 63 dont l'origine ethnique n'était pas indiquée), l'origine ethnique n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib.

Insuffisance hépatique : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients, dont 118 étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale $\leq 1 \times$ la LSN et taux d'ASAT $> LSN$, ou bilirubinémie totale $> 1-1,5 \times LSN$, quel que soit le taux d'ASAT), l'insuffisance hépatique légère n'a pas d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib. Une étude pharmacocinétique sur le talazoparib a été menée auprès de patients ayant une fonction hépatique normale, une insuffisance hépatique légère, une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale $> 1,5-3,0 \times LSN$, quel que soit le taux d'ASAT) ou une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie totale $> 3,0 \times LSN$, quel que soit le taux d'ASAT). Une analyse pharmacocinétique populationnelle basée sur les

résultats de cette étude a montré que l'insuffisance hépatique, qu'elle soit légère, modérée ou sévère, n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du talazoparib.

Insuffisance rénale : Selon les données d'une étude pharmacocinétique réalisée auprès de personnes atteintes d'un cancer au stade avancé et de divers degrés d'insuffisance rénale, l'administration de multiples doses univoitidiennes de talazoparib n'a pas changé l'exposition totale (ASC_{0-24}) au talazoparib chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 90 \text{ mL/min}$), mais l'a augmentée de 85 % et de 167 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$) et sévère ($15 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), respectivement, par rapport à l' ASC_{0-24} de sujets dont le fonctionnement des reins était normal ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$). La C_{max} du talazoparib a augmenté respectivement de 8 %, de 86 % et de 93 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, comparativement aux sujets dont le fonctionnement des reins était normal. Ces données concordent avec celles d'une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients, dont 132 étaient atteints d'insuffisance rénale légère, 33, d'insuffisance rénale modérée et 1, d'insuffisance rénale sévère : les données de cette analyse ont montré que la Cl/F du talazoparib a été réduite de 14,4 % et de 37,1 % en cas d'insuffisance rénale légère et modérée, ce qui correspond à des hausses de 17 % et de 59 % de l'ASC, respectivement, comparativement aux valeurs notées en présence d'un fonctionnement normal des reins. La pharmacocinétique du médicament n'a pas été étudiée chez les patients dialysés.

Obésité : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle des données issues de 490 patients cancéreux (pesant entre 35,7 et 162 kg), le poids corporel n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du talazoparib.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C, dans le contenant d'origine pour protéger le produit de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

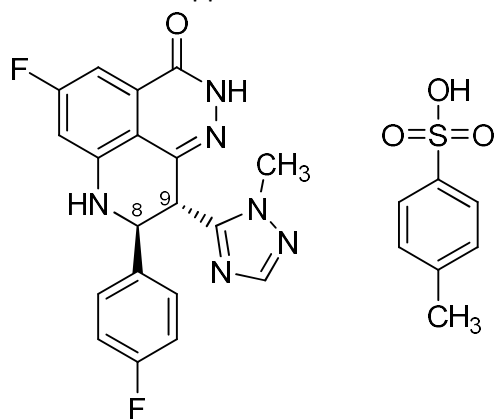
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tosylate de talazoparib

Nom chimique : (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorophényl)-9-(1-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tétrahydro-3*H*-pyrido[4,3,2-*de*]phthalazine-3-one, 4-méthylbenzènesulfonate de (1:1)

Formule moléculaire : base libre – C₁₉H₁₄F₂N₆O; tosylate (sel) – C₂₆H₂₂F₂N₆O₄S; masse moléculaire : base libre – 380,35 daltons; tosylate (sel) – 552,56 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tosylate de talazoparib est un corps solide cristallin non hygroscopique dont la couleur varie du blanc au jaune. Dans l'intervalle de pH physiologique, la solubilité aqueuse de la base libre s'inscrit entre 0,03 et 0,01 mg/mL.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques dans les études cliniques (cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2– avec mutation germinale d'un gène de prédisposition au cancer du sein *BRCA*)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EMBRACA	Étude multicentrique sans insu, à répartition aléatoire, avec 2 groupes parallèles	1 capsule à 1 mg par voie orale, 1 fois par jour ou chimiothérapie à dose standard jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	TALZENNA n = 287 ^{a,b} Chimiothérapie n = 144	45 ans (27-84)	98 % de femmes

^a Ensemble des patients de l'étude soumis à la répartition aléatoire.

^b Ensemble des patients ayant reçu 1 dose du médicament à l'étude, quelle qu'elle soit (N = 286); section 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

Étude EMBRACA

L'efficacité et l'innocuité de TALZENNA ont été démontrées lors d'une étude multicentrique sans insu, à répartition aléatoire, avec 2 groupes parallèles, comparant TALZENNA à la chimiothérapie choisie par le médecin (capécitabine, éribuline, gemcitabine, vinorelbine) chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2– avec mutation germinale d'un gène *BRCA* ayant reçu tout au plus 3 schémas de chimiothérapie cytotoxique contre leur maladie localement avancée ou métastatique. Les patients devaient avoir déjà reçu une chimiothérapie par une anthracycline et/ou un taxane (à moins de contre-indications) à titre de traitement néoadjuvant, adjuvant et/ou visant une atteinte métastatique. Chez ceux qui avaient déjà reçu des sels de platine contre un cancer avancé, celui-ci devait ne pas avoir évolué pendant ce traitement, ni récidivé en l'espace de 6 mois. La majorité (> 90 %) des porteurs d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) avaient déjà reçu une endocrinothérapie. Tout antécédent de traitement par un inhibiteur de la PARP était interdit.

Les 431 patients ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir TALZENNA sous forme de capsule à 1 mg 1 fois par jour ou une chimiothérapie choisie par le médecin à dose standard jusqu'à la progression du cancer ou à moins d'effets toxiques inacceptables. De ce nombre, 287 ont été affectés au groupe TALZENNA et 144, au groupe chimiothérapie. La répartition aléatoire reposait sur les critères de stratification suivants : chimiothérapies antérieures visant une atteinte métastatique (0 vs 1, 2 ou 3); statut triple négatif (cancer du sein triple négatif ou non); et antécédents de métastases du système nerveux central (oui ou non). La majorité des patients (408/431, 95 %) ont été sélectionnés au moyen de l'épreuve *BRCA*Analysis; la proportion de sujets présentant des mutations du gène de prédisposition au cancer du sein *BRCA* (*BRCA1* ou *BRCA2*) était comparable dans les deux groupes.

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et initiales des deux groupes de traitement étaient similaires. L'âge médian des patients du groupe TALZENNA était de 45 ans (de 27 à 84 ans), et

celui des patients du groupe chimiothérapie était de 50 ans (de 24 à 88 ans). Soulignons que les groupes TALZENNA et chimiothérapie comptaient respectivement 63 % et 47 % de patients < 50 ans; 27 % et 47 % de patients de 50 à < 65 ans; et 9 % et 7 % de patients ≥ 65 ans. Les groupes TALZENNA et chimiothérapie comptaient respectivement : 1 % et 2 % d'hommes; 66,9 % et 75 % de Blancs; 10,8 % et 11,1 % d'Asiatiques; et 4,2 % et 0,7 % de Noirs/d'Afro-américains. Presque tous les patients (97,7 %) avaient un indice fonctionnel de 0 ou de 1 à l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Environ 55,9 % d'entre eux étaient atteints d'un cancer avec présence de récepteurs hormonaux (récepteurs estrogéniques [RE+] ou progestéroniques [RP+]); 44,1 % d'entre eux avaient un cancer triple négatif, en proportions équilibrées entre les groupes de traitement. Le temps médian écoulé avant le diagnostic initial du cancer du sein et celui du cancer avancé était de 1,9 an (de 0 à 22) dans le groupe TALZENNA et de 2,7 ans (de 0 à 24) dans le groupe chimiothérapie. L'intervalle sans maladie s'est inscrit à < 12 mois chez 37,6 % des patients du groupe TALZENNA et 29,2 % de ceux sous chimiothérapie. Pour l'ensemble des patients admis, le nombre médian de schémas cytotoxiques antérieurs visant le cancer du sein avancé était de 1 (38,3 % des patients n'avaient jamais reçu de chimiothérapie visant une atteinte avancée ou métastatique; 37,4 % en avaient reçu 1; 19,7 % en avaient reçu 2 et 4,6 % en avaient reçu > 3). Dans les groupes TALZENNA et chimiothérapie, respectivement, 16 % et 20,8 % des patients avaient déjà reçu des sels de platine.

14.2 Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), selon une évaluation centrale indépendante avec insu reposant sur la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (TRO), la survie globale (SG), l'innocuité et la pharmacocinétique. Enfin, on a évalué la durée de la réponse à titre de paramètre exploratoire.

Le paramètre principal a été atteint : on a démontré que TALZENNA procurait une amélioration statistiquement significative de la SSP comparativement à la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,54; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 0,41 à 0,71; $p < 0,0001$). Les résultats d'une analyse de sensibilité de la SSP évaluée par le chercheur concordaient avec ceux de l'évaluation centrale indépendante avec insu de la SSP. Aucun effet statistiquement significatif sur la SG n'a été noté au moment de l'analyse finale de la SG. Les données d'efficacité recueillies au cours de l'étude EMBRACA sont résumées au tableau 10; la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la figure 1 et celle de la SG définitive, à la figure 3. Les résultats relatifs à la SSP sont demeurés constants dans le sous-groupe de patients prédéfini stratifié en vue de la répartition aléatoire (figure 2).

Tableau 10 – Résumé des résultats d'efficacité de l'étude EMBRACA*

	TALZENNA	Chimiothérapie
SSP selon l'évaluation centrale indépendante avec insu	n = 287	n = 144
Manifestations, nombre (%)	186 (65 %)	83 (58 %)
Médiane (IC à 95 %), mois	8,6 (7,2-9,3)	5,6 (4,2-6,7)
RRI** (IC à 95 %)	0,54 (0,41-0,71)	
Valeur <i>p</i> selon une analyse bilatérale ^a	<i>p</i> < 0,0001	
TRO confirmé selon le chercheur ^c	n = 219	n = 114
TRO, % (IC à 95 %)	50,2 (43,4-57,0)	18,4 (11,8-26,8)
Durée de la réponse selon le chercheur	n = 110	n = 21
Médiane (IC à 95 %), mois	6,4 (5,4-9,5)	3,9 (3,0-7,6)
SG (analyse finale) ^b		
Manifestations, nombre (%)	216 (75,3 %)	108 (75,0 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	19,3 (16,6-22,5)	19,5 (17,4- 22,4)
RRI** (IC à 95 %)	0,85 (0,67-1,07)	
Valeur <i>p</i> selon une analyse bilatérale ^a	<i>p</i> = 0,1693	

Abréviations : IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

* La SSP, le TRO et la durée de la réponse sont fondés sur les données recueillies jusqu'au 15 septembre 2017, date limite de collecte des données; la SG est fondée sur les données recueillies jusqu'à la date limite de la collecte des données du 30 septembre 2019 et sur un suivi médian de 44,9 mois (IC à 95 % : 37,9-47,0) pour le groupe talazoparib et de 36,8 mois (IC à 95 % : 34,3-43,0) pour le groupe chimiothérapie.

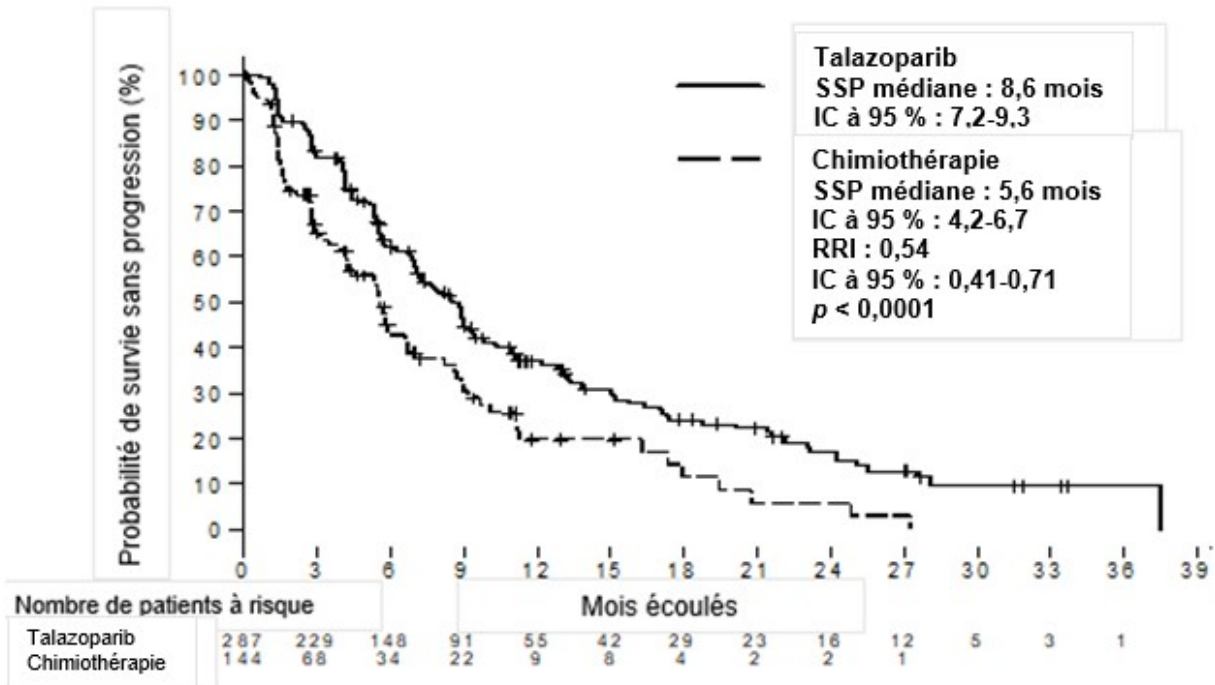
** Le RRI est fondé sur un modèle de régression de Cox stratifié ayant pour seule covariable le traitement (facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies cytotoxiques antérieures, statut triple négatif et antécédents de métastases du système nerveux central), en regard de la chimiothérapie (total); il s'est révélé être en faveur du talazoparib (< 1).

^a. Test de Mantel-Haenszel stratifié.

^b. Au moment de l'analyse finale de la SG, 46,3 % des patients du groupe talazoparib et 41,7 % des patients du groupe chimiothérapie avaient reçu un traitement subséquent à base de sels de platine, alors que 4,5 % et 32,6 % avaient reçu un inhibiteur de la PARP, respectivement.

^c. Évaluation selon l'intention de traiter chez les patients dont la maladie était mesurable et ayant affiché une réponse objective. Le taux de réponse complète a été de 5,5 % sous TALZENNA, comparativement à 0 % sous chimiothérapie.

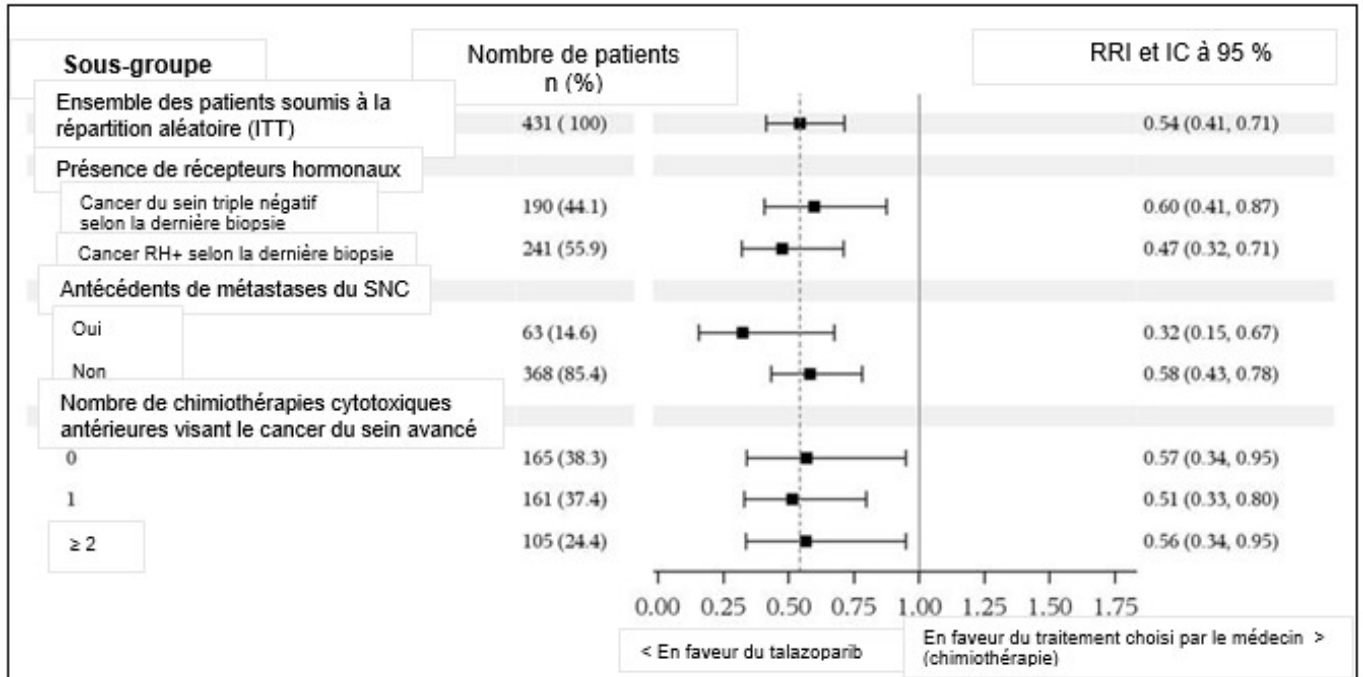
Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la SSP (selon l'évaluation centrale indépendante avec insu) dans l'étude EMBRACA



IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SSP : survie sans progression

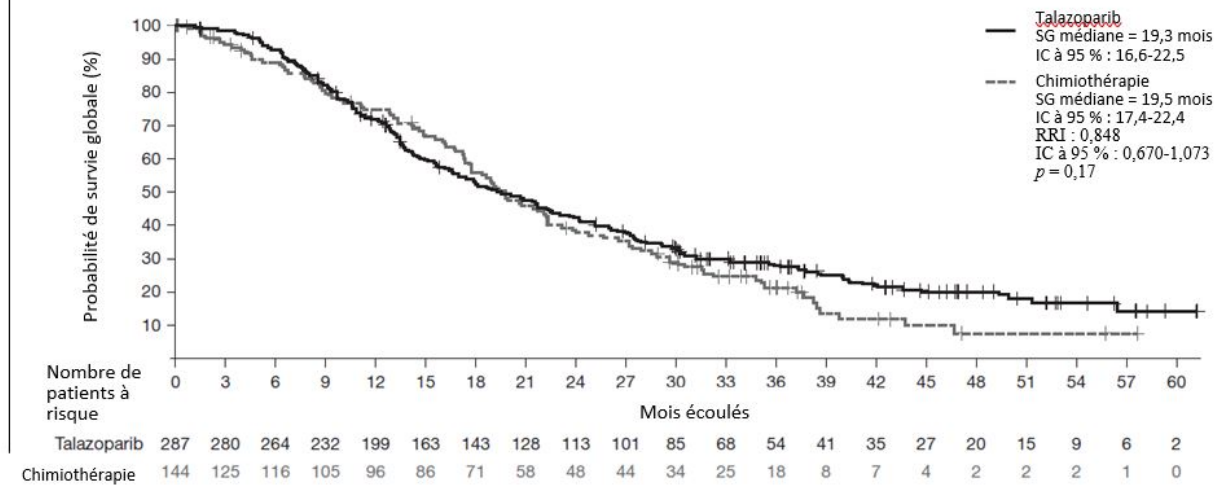
La valeur p issue de l'analyse principale était fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié. Le RRI était fondé sur un modèle de régression de Cox stratifié ayant pour seule covariable le traitement (facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies cytotoxiques antérieures, statut triple négatif et antécédents de métastases du système nerveux central), en regard de la chimiothérapie (total); il s'est révélé être en faveur de TALZENNA (< 1).

Figure 2. Graphique en forêt des analyses de la SSP dans les principaux sous-groupes de l'étude EMBRACA



IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; SNC : système nerveux central; SSP : survie sans progression; RH+ : présence de récepteurs hormonaux; RRI : rapport des risques instantanés

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de la SG dans l'étude EMBRACA



IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale
La valeur p issue de l'analyse principale était fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale (études portant sur l'administration d'une dose unique et de doses multiples)

Chimiothérapie
 Lors des études sur la toxicité de doses multiples durant jusqu'à 13 semaines, le talazoparib a été toléré (absence de manifestations cliniques) par les rats traités à raison de 0,04 mg/kg/jour et les chiens traités à raison de 0,01 mg/kg/jour. À la dose sans effet nocif observé (DSENO), les marges d'exposition (ASC₂₄) étaient 0,2 fois celles obtenues aux doses pertinentes chez l'humain. Les principales observations faites lors de l'exposition sous-thérapeutique ont été les suivantes : hypocellularité médullaire avec réduction liée à la dose des cellules hématopoïétiques, déplétion des tissus lymphoïdes dans plusieurs organes et atrophie et/ou altérations dégénératives des testicules, de l'épididyme et des tubes séminifères. Lors d'une exposition plus grande, on a également constaté une stimulation proportionnelle à la dose de l'apoptose/nécrose dans le tube digestif, le foie et les ovaires. La plupart des observations histopathologiques étaient généralement réversibles; quant aux altérations touchant les testicules, elles se sont résorbées partiellement 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ces données concordent avec les paramètres pharmacologiques et le profil de distribution tissulaire du talazoparib.

Cancérogénicité

On n'a pas évalué la cancérogénicité du talazoparib.

Génotoxicité

Au cours d'études de génotoxicité, le talazoparib n'a pas fait preuve de potentiel mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), mais s'est révélé clastogène lors d'une épreuve

d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes de sang périphérique humain, ainsi qu'in vivo lors du test du micronoyau chez le rat, à une exposition semblable à celle obtenue avec les doses pertinentes sur le plan clinique. Ces effets clastogènes reflètent l'instabilité génomique issue des paramètres pharmacologiques primaires du talazoparib, et témoignent d'un risque de génotoxicité chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal du rat, l'administration de talazoparib durant l'organogenèse a entraîné une réduction du poids des fœtus, des morts embryofœtales, des malformations fœtales (yeux creux, yeux de petite taille, fente sternale, fusion de l'arc vertébral cervical) et des variations structurales des os (arcade zygomatique déformée, sternèbres fendues, déformées ou partiellement ossifiées, côtes excédentaires, arcade cervicale fusionnée, déformée et/ou partiellement ossifiée) lorsque les mères ont été exposées par voie générale à une ASC₂₄ correspondant à environ 0,09 fois l'exposition pertinente chez l'humain à la dose recommandée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TALZENNA**^{MD}

Capsules de talazoparib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TALZENNA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TALZENNA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **TALZENNA** doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.
- **Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë** : de graves problèmes touchant la moelle osseuse, comme le syndrome myélodysplasique (SMD) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA), sont survenus chez des patients traités par des inhibiteurs de la PARP, y compris **TALZENNA**. Le SMD et la LMA peuvent être mortels.
- **TALZENNA** peut nuire au bébé à naître s'il est pris durant la grossesse.

Pourquoi utilise-t-on **TALZENNA**?

TALZENNA est utilisé seul pour traiter une forme spécifique de cancer du sein (cancer n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, dit HER2-) chez l'adulte :

- porteur d'une mutation (altération) d'un gène appelé *BRCA* (*BReast CAncer gene*, gène du cancer du sein);
- ayant déjà reçu une chimiothérapie contre un cancer du sein; et
- dont le cancer s'est propagé au-delà du siège initial de la tumeur ou à d'autres parties ou organes du corps.

Avant que vous commenciez à prendre **TALZENNA**, on vous fera passer un test pour confirmer que ce traitement convient à votre type de cancer.

Comment **TALZENNA** agit-il?

TALZENNA est un inhibiteur de la PARP. Ce type de médicament bloque l'action d'une protéine appelée *poly[adénosine-diphosphate-ribose]polymérase* (PARP). La PARP aide à réparer l'ADN endommagé dans les cellules. En bloquant l'activité de la PARP, **TALZENNA** empêche la réparation de l'ADN endommagé dans les cellules cancéreuses, menant ainsi à la mort de ces cellules.

Quels sont les ingrédients de **TALZENNA**?

Ingrédient médicinal : talazoparib, sous forme de tosylate de talazoparib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline silicifiée, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hypromellose, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

TALZENNA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules dosées à 0,25 et à 1 mg

N'utilisez pas TALZENNA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au tosylate de talazoparib ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TALZENNA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment:

- si vous avez présentement, ou avez déjà eu, des problèmes au foie ou aux reins.

Autres mises en garde

Enfants et adolescents

- L'emploi de TALZENNA est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans.

Conduite automobile et utilisation de machines

- Attendez de voir comment vous réagissez à TALZENNA avant d'effectuer des tâches qui nécessitent de la vigilance. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines si vous vous sentez étourdi, faible ou fatigué.

Faible nombre de cellules sanguines

- TALZENNA peut réduire le nombre de certaines cellules dans le sang, comme les plaquettes (thrombopénie), les globules rouges (anémie) et les globules blancs (neutropénie).

Grossesse, allaitement et fertilité – Renseignements pour les femmes et les hommes

- Si vous ou votre partenaire êtes enceinte, apte à concevoir et/ou allaitez, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.

Grossesse – Renseignements pour les femmes

- Un test de grossesse doit être effectué avant l'amorce du traitement par TALZENNA.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant la prise de TALZENNA. Le traitement pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître ou provoquer une fausse-couche.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TALZENNA, avertissez immédiatement votre médecin.
- Si vous avez l'intention de devenir enceinte à la suite de votre traitement par TALZENNA, demandez conseil à votre médecin, car une quantité de TALZENNA peut demeurer dans votre organisme après la prise de la dernière dose.

Grossesse – Renseignements pour les hommes

- Si votre partenaire devient enceinte pendant votre traitement par TALZENNA, avertissez immédiatement son médecin traitant.

Contraception – Renseignements pour les femmes et les hommes

- Utilisez une méthode contraceptive efficace tout au long du traitement par TALZENNA.
- Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.

- Les hommes qui prennent TALZENNA doivent porter un condom, car le médicament peut passer dans le sperme. Ne donnez PAS de sperme pendant votre traitement par TALZENNA.
- Les femmes ne doivent PAS faire don d'ovules pendant leur traitement par TALZENNA.
- **Après le traitement par TALZENNA :**
 - **Femmes aptes à concevoir :** Poursuivez la contraception et ne donnez PAS d'ovules pendant 7 mois après votre dernière dose.
 - **Hommes dont la partenaire est enceinte ou apte à concevoir :** Poursuivez la contraception et ne donnez PAS de sperme pendant 4 mois après votre dernière dose.

Allaitement – Renseignements pour les femmes

- TALZENNA pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitiez pas durant le traitement par TALZENNA ni pendant 1 mois suivant la dernière dose. Consultez votre médecin pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé durant cette période.

Fertilité – Renseignements pour les femmes et les hommes

- TALZENNA peut altérer la fertilité. Parlez-en à votre médecin si cela vous préoccupe.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TALZENNA :

- clarithromycine, érythromycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes);
- itraconazole ou kétoconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques, c'est-à-dire causées par un champignon);
- darunavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, ritonavir, tipranavir (utilisés pour traiter les infections virales, surtout l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise, ou VIH);
- amiodarone, dronédarone, propafénone (utilisées pour traiter les maladies qui font accélérer les battements cardiaques);
- vérapamil, carvedilol (utilisés pour traiter la haute pression sanguine [hypertension]);
- quinidine (utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque);
- lapatinib (utilisé pour traiter certains types de cancers);
- carbamazépine (utilisée pour traiter les convulsions et l'épilepsie);
- millepertuis (*Hypericum perforatum*; herbe médicinale utilisée surtout pour traiter la dépression);
- rifampine (utilisée pour traiter les infections bactériennes, principalement la tuberculose);
- curcuma (herbe utilisée comme supplément);
- cyclosporine (utilisée comme inhibiteur du système immunitaire).

Comment TALZENNA s'administre-t-il?

- Prenez TALZENNA selon les directives exactes de votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou d'une infirmière.
- Ne modifiez pas votre dose et ne cessez pas de prendre TALZENNA sans d'abord consulter votre médecin.
- Prenez TALZENNA avec ou sans nourriture, à peu près à la même heure chaque jour.
- Avalez les capsules entières; il ne faut PAS les mâcher, les écraser, les ouvrir, ni les dissoudre.
- ÉVITEZ de toucher ou de manipuler les capsules TALZENNA si elles ont été écrasées ou brisées.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Dose habituelle

Adultes – Dose habituelle

Dose de 1 mg : prendre 1 capsule à 1 mg par la bouche, 1 fois par jour.

Votre médecin pourrait modifier votre dose de TALZENNA ou mettre fin à votre traitement, par exemple si :

- vous éprouvez certains effets secondaires pendant le traitement;
- vous prenez d'autres médicaments qui pourraient interagir avec TALZENNA.

Adultes – Dose réduite

Dose de 0,75 mg : prendre 3 capsules à 0,25 mg par la bouche, 1 fois par jour.

Dose de 0,5 mg : prendre 2 capsules à 0,25 mg par la bouche, 1 fois par jour.

Dose de 0,25 mg : prendre 1 capsule à 0,25 mg par la bouche, 1 fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TALZENNA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une dose de TALZENNA, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une dose supplémentaire pour compenser votre oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TALZENNA?

Lorsque vous prenez TALZENNA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de TALZENNA peuvent inclure :

- Diminution de l'appétit
- Diarrhée
- Nausées (envie de vomir)
- Vomissements
- Étourdissements
- Changement du goût des aliments

- Indigestion ou brûlures d'estomac
- Maux d'estomac
- Chute des cheveux
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Inflammation et douleur dans la bouche

TALZENNA peut fausser les résultats des analyses de sang; il peut notamment abaisser le nombre de cellules sanguines. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre TALZENNA, et tous les mois pendant la première année du traitement. Votre médecin vous avisera si les résultats de vos tests sont anormaux, et pourrait ajuster votre traitement pour corriger ces anomalies.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS			
Anémie (faible nombre de globules rouges) – fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse, maux de tête, étourdissements		X	
Leucopénie (faible nombre d'un type de globules blancs appelés <i>leucocytes</i>) – fièvre ou infection, fatigue, douleurs et courbatures, symptômes rappelant ceux de la grippe		X	
Lymphopénie (faible nombre d'un type de globules blancs appelés <i>lymphocytes</i>) – risque accru d'infection		X	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) – infections, frissons, fièvre, fatigue, douleurs, courbatures, symptômes rappelant ceux de la grippe		X	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) – tendance à faire des bleus et à saigner plus longtemps en cas de blessure, fatigue, faiblesse		X	
FRÉQUENTS			
Maux de tête	X		
Douleur abdominale : mal de ventre	X		
PEU FRÉQUENT			
Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aiguë (maladies caractérisées par la production de grandes quantités de cellules sanguines anormales) : fièvre, infection, tendance à saigner et à faire des bleus, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez entre 15 et 30 °C, dans le flacon d'origine pour protéger le produit de la lumière.
- N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, après la mention « EXP ».
- Ne jetez pas de médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé, par exemple à votre pharmacien, comment disposer des capsules TALZENNA périmées ou non utilisées. Ces mesures aident à protéger l'environnement.
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

Pour en savoir plus sur TALZENNA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant, www.pfizer.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 2 février 2022