

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Elmeliogy M. Br J Clin Pharmacol 2020;86:771-8.	talazoparib + itraconazol	toename talazoparib AUC <sub>inf</sub> 1.56x en C <sub>max</sub> 1.4x Regime: talazoparib 0.5 mg 1-malig alleen op dag 1 en op dag 23 van itraconazol 100 mg 2dd op dag 16- 36; studie met 19 patiënten met gevorderde solide tumoren (17 vrouwen, 2 mannen). Auteurs: a reduced talazoparib dose is recommended if coadministration of potent P-gp inhibitors cannot be avoided.	3A
SPC Talzenna Talzenna FDA label	talazoparib + itraconazol	→ getallen en Regime uit Elmeliogy 2020.	2A
SPC Talzenna en EPAR p. 53  Talzenna FDA label	talazoparib + P-gp-remmers	Uit de farmacokinetische (PK) populatieanalyse bleek ook dat sterke P-gp-remmers de blootstelling aan talazoparib met 45% deed toenemen tov alleen talazoparib. → getallen uit Yu 2020. EPAR: The dataset for the population pharmaco- kinetics analysis included data from 18 patients taking strong Pgp inhibitors, and a covariate effect of strong Pgp inhibitors on Cl/F was detected. PK analysis has also shown that concomitant use of strong P-gp inhibitors increased talazoparib exposure by 45%, relative to talazoparib given alone.	0-1A

Overig	Stof	Effect
SPC Talzenna  Talzenna FDA label	talazoparib + P-gp-remmers          talazoparib icm enzalutamide + P-gp-remmers	- bij borstkanker (monotherapie): vermijd combinatie met sterke P-gp-remmers. Als combinatie onvermijdelijk is, verlaag dosis talazoparib tot de volgende, lagere dosis; na staken P- gp-remmer dosis verhogen (na 3-5 halfwaardetijden van de P- gp-remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke P- gp-remmer werd gebruikt.  - bij prostaatacarcinoom (combi met enzalutamide): vermijd combinatie met P-gp-remmers, omdat het effect van P-gp- remmers op de blootstelling aan talazoparib in combinatie met enzalutamide is niet onderzocht.
EPAR Talzenna 09 November 2023  <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>	talazoparib icm enzalutamide	The Applicant has submitted a grouped application, to seek approval for a new indication of oral combination treatment with talazoparib 0.5 mg QD + E 160 mg QD in mCRPC (metastatic Castration Resistant Prostate Cancer). The reason for the lower dose of talazoparib in mCRPC compared to the previous approved dose in breast cancer is a drug-drug interaction between talazoparib and E, leading to increased talazoparib exposure.
Yu Y. J Clin Pharmacol 2020;60:218–28.  *2 phase 1 studies PRP-001 and PRP-002, the phase 2 ABRAZO trial, and the phase 3 EMBRACA trial.	talazoparib + itraconazol / P-gp-remmers	Stockley online / PubMed: an analysis of pharmaco-kinetic data from 4 clinical studies* in 490 patients with advanced breast cancer taking talazoparib found that in 21 patients who also took a strong P-gp inhibitor (oa itraconazole) the bioavailability of talazoparib was 45% higher than in those who took talazoparib alone. Based on covariate analysis: - a reduced 0.75-mg daily dose is recommended for patients taking a potent P-gp inhibitor and those with moderate renal impairment; - no dose adjustment for talazoparib is required based on a patient's use of acid-reducing agents, age, sex, baseline body weight, Asian race, mild renal or hepatic impairment.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2-10-24: blijft alleen itraconazol, niet uitbreiden naar (andere) P-gp-remmers, want bij de data van Yu 2020 zijn alleen gemiddelden bekend en niet het effect per remmer.

In geval Talazoparib icm enzalutamide + Itraconazol is het advies vermijd itraconazol, het effect van dubbele P-gp-remming (door enzalutamide en itraconazol) is onbekend. Men controleert op anemie en verlaagt zo nodig de dosering. Bij de interactie Talazoparib + Enzalutamide is geen actie nodig (want therapeutische combinatie).

Idem 30-9-2020: na discussie besloten tot actie Ja. Enerzijds is er veel variabiliteit in blootstelling en valt een toename 1.5x dan wel mee. Anderzijds is het riskant als een patient is ingesteld op talazoparib en er wordt itraconazol gestart, bovendien is er nog weinig ervaring mee. Alleen itraconazol koppelen obv bewijs. Talazoparib is substraat voor P-gp en BCRP. Itraconazol remt CYP3A4 en P-gp.

Stockley online feb 2024: noemt Elmeliegy 2020 en Yu 2020.  
PubMed: Elmeliegy 2019.

### Talazoparib icm enzalutamide bij prostaatkarcinoom

SPC Talzenna - nieuwe indicatie talazoparib (anno 2024): prostaatkanker, icm enzalutamide, dosis talazoparib 0.5 mg 1dd. Bij mammacarcinoom is dit 1 mg 1dd, zonder enzalutamide.

De blootstelling aan talazoparib is ongeveer 2x zo groot bij gelijktijdige toediening met enzalutamide 160 mg; de steady-state C<sub>min</sub> talazoparib bij 0.5 mg 1dd icm enzalutamide is ong. dezelfde als bij 1 mg 1dd zonder enzalutamide. Het interactie-effect van andere doses dan 160 mg enzalutamide op talazoparib is niet gekwantificeerd.

Talazoparib wordt getransporteerd door P-gp. Enzalutamide remt P-gp.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 oktober 2024