

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zejula 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 254,5 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

O invólucro de cada cápsula também contém o corante tartrazina (E 102) [0,0172 mg].

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula).

Cápsula com aproximadamente 22 mm por 8 mm; corpo branco com '100 mg' impresso a tinta preta e cabeça lilás com 'Niraparib' impresso a tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zejula é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina.

4.2 Posologia e método de administração

O tratamento com Zejula deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Posologia

A dose é de três cápsulas de 100 mg uma vez ao dia, equivalente a uma dose total diária de 300 mg.

As doentes devem ser incentivadas a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias. A administração à hora de dormir pode ser um potencial método para controlar as náuseas.

Recomenda-se a continuação da terapêutica até à progressão da doença.

Dose em falta

Se a doente se esquecer de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte no horário habitual.

Ajuste posológico em caso de reações adversas

São fornecidas recomendações para gestão de reações adversas no quadro 1. Em geral, recomenda-se interromper primeiro o tratamento (mas não mais do que 28 dias consecutivos) para permitir que a doente recupere da reação adversa, e reiniciar então com a mesma dose. Caso a reação adversa se repita, recomenda-se a redução da dose. Se as reações adversas persistirem para além de uma interrupção de 28 dias, recomenda-se a descontinuação da terapêutica com Zejula. Se as reações adversas não forem controláveis com esta estratégia de interrupção e redução da dose, recomenda-se a descontinuação da terapêutica com Zejula.

Podem ser implementadas reduções de dose com base em reações adversas. As reduções de dose recomendadas são, primeiro, de três cápsulas diárias (300 mg) para duas cápsulas diárias (200 mg). Se for necessário reduzir ainda mais a dose, pode ser realizada uma segunda redução de dose de duas cápsulas diárias (200 mg) para uma cápsula diária (100 mg).

Os ajustes da dose recomendada para reações adversas constam dos quadros 1 e 2.

Quadro 1: Ajustes da dose para reações adversas não hematológicas	
Reação adversa não-hematológica de grau ≥ 3 (CTCAE*) relacionada com o tratamento, na qual a profilaxia não seja considerada viável ou a reação adversa persista apesar do tratamento	Primeira ocorrência: • Suspende Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa. • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida (200 mg/dia).
	Segunda ocorrência: • Suspende Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa. • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida (100 mg/dia).
Reação adversa de grau ≥ 3 (CTCAE) relacionada com o tratamento, com duração superior a 28 dias enquanto é administrado Zejula 100 mg/dia à doente	Descontinuar o tratamento.

*CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas

Quadro 2: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas	
Foram observadas reações adversas hematológicas durante o tratamento com Zejula, especialmente durante a fase inicial do tratamento. Portanto, recomenda-se a monitorização semanal do hemograma completo durante o primeiro mês de tratamento e o ajuste da dose, quando necessário. Após o primeiro mês, recomenda-se a monitorização mensal do hemograma completo e periodicamente após esse período (ver secção 4.4). Consoante os valores laboratoriais individuais, pode justificar-se a monitorização semanal no segundo mês.	
Reação adversa hematológica com necessidade de transfusão ou apoio com fator de crescimento hematopoiético	• Para doentes com contagem de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{l}$, deve ponderar-se uma transfusão de plaquetas. Caso existam outros fatores de risco de hemorragia, como a coadministração de medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes, ponderar a interrupção dessas substâncias e/ou a transfusão para contagens de plaquetas superiores. • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida.
Contagem de plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$	Primeira ocorrência: • Suspende Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Reiniciar Zejula em dose igual ou reduzida, com base na avaliação clínica. • Se, em algum momento, a contagem de plaquetas for $< 75.000/\mu\text{l}$, reiniciar com dose reduzida.

Quadro 2: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas	
	Segunda ocorrência: • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida. • Descontinuar Zejula se a contagem de plaquetas não voltar a níveis aceitáveis no espaço de 28 dias a contar do período de interrupção da dose, ou se a doente já tiver sido submetida a redução da dose para 100 mg uma vez ao dia.
Neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$ ou hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$	• Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de neutrófilos voltar a $\geq 1.500/\mu\text{l}$ ou a hemoglobina voltar a $\geq 9 \text{ g/dl}$. • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida. • Descontinuar Zejula se os neutrófilos e/ou a hemoglobina não voltarem a níveis aceitáveis dentro de 28 dias a contar do período de interrupção da dose, ou se a doente já tiver sido submetida a redução da dose para 100 mg uma vez ao dia.
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloide aguda (LMA)	• Descontinuar Zejula permanentemente.

Doentes com baixo peso corporal

Aproximadamente 25 % das doentes no estudo NOVA pesavam menos de 58 kg e aproximadamente 25 % das doentes pesavam mais de 77 kg. A incidência de reações adversas medicamentosas de grau 3 ou 4 foi maior entre as doentes com baixo peso corporal (78 %) do que nas doentes com peso corporal mais elevado (53 %). Apenas 13 % das doentes com baixo peso corporal permaneceram na dose de 300 mg para além do ciclo 3. Para doentes com menos de 58 kg, pode considerar-se uma dose inicial de 200 mg.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose para doentes idosos (≥ 65 anos). Os dados clínicos sobre doentes de idade igual ou superior a 75 anos são limitados.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existem dados sobre doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal submetidas a hemodiálise; utilizar com precaução nessas doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados sobre doentes com compromisso hepático grave; utilizar com precaução nessas doentes (ver secção 5.2).

Doentes com índice de desempenho ECOG de 2 a 4

Não estão disponíveis dados clínicos relativos a doentes com índice de desempenho ECOG de 2 a 4.

População pediátrica

A segurança e eficácia de niraparib em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de Administração

Via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. As cápsulas não devem ser mastigadas nem esmagadas.

Zejula pode ser tomado sem ter em conta as refeições.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas hematológicas

No estudos NOVA, doentes elegíveis para o tratamento com Zejula tinham os seguintes parâmetros hematológicos de linha de base: contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥ 1.500 células/ μl ; plaquetas ≥ 100.000 células/ μl e hemoglobina ≥ 9 g/dl antes do tratamento. Foram notificadas reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) em doentes tratadas com Zejula. No estudo NOVA, 48 de 367 (13 %) das doentes apresentaram hemorragia com trombocitopenia concomitante; todos os episódios hemorrágicos concomitantes com a trombocitopenia foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade, exceto para um episódio de petéquias e hematoma de grau 3 observado concomitantemente com um acontecimento adverso grave de pancitopenia. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente em doentes cuja contagem de plaquetas na linha de base foi inferior a $180 \times 10^9/\text{l}$. Aproximadamente 76 % das doentes com baixa contagem de plaquetas na linha de base ($< 180 \times 10^9/\text{l}$) que receberam Zejula apresentaram trombocitopenia independente do grau, e 45 % das doentes apresentaram trombocitopenia de grau 3/4. Foi observada pancitopenia em < 1 % das doentes que receberam niraparib. Se um doente desenvolver toxicidade hematológica persistente, incluindo pancitopenia, que não se resolva no espaço de 28 dias após a interrupção, Zejula deve ser descontinuado.

Para monitorizar alterações clínicas significativas em qualquer parâmetro hematológico durante o tratamento, recomenda-se a realização semanal do hemograma completo durante o primeiro mês, seguido de monitorização mensal durante os 10 meses de tratamento seguintes e periodicamente depois disso (ver secção 4.2.).

Se uma doente desenvolver toxicidade hematológica grave persistente que não se resolva no espaço de 28 dias após a interrupção, Zejula deve ser descontinuado.

Devido ao risco de trombocitopenia, anticoagulantes e medicamentos com efeito conhecido de redução da contagem de trombócitos devem ser usados com precaução (ver secção 4.8).

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

Foram notificados casos de síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluindo casos com desfecho fatal, num pequeno número de doentes que receberam Zejula ou placebo. No ensaio internacional pivot de fase 3 (ENGOTOV16), a incidência de SMD/LMA em doentes que receberam niraparib (1,4 %) foi semelhante à das doentes que receberam placebo (1,1 %). Em geral, foi relatada SMD/LMA em 7 de 751 (0,9 %) doentes tratadas com Zejula em estudos clínicos.

A duração do tratamento com Zejula em doentes antes de desenvolverem SMD/LMA variou de 1 mês a > 2 anos. Os casos eram típicos de SMD/LMA secundária, relacionada com o tratamento oncológico. Todas as doentes receberam múltiplos regimes de quimioterapia contendo platina e muitas também tinham igualmente recebido outros agentes prejudiciais para o ADN e radioterapia. Algumas das

doentes tinham antecedentes de displasia da medula óssea.

Se for confirmada SMD e/ou LMA durante o tratamento com Zejula, o tratamento deve ser descontinuado e a doente devidamente tratada.

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva

Foi relatada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com o uso de Zejula. A hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Zejula. A tensão arterial deve ser monitorizada mensalmente durante o primeiro ano e periodicamente depois disso, durante o tratamento com Zejula.

A hipertensão deve ser tratada clinicamente com medicamentos anti-hipertensores, bem como ajustando a dose de Zejula (ver secção 4.2), se necessário. No programa clínico, as medições da tensão arterial foram obtidas no dia 1 de cada ciclo de 28 dias enquanto a doente se manteve em tratamento com Zejula. Na maioria dos casos, a hipertensão foi controlada adequadamente usando tratamento anti-hipertensor padrão com ou sem ajuste da dose de Zejula (ver secção 4.2). Zejula deve ser descontinuado em caso de crise hipertensiva ou se a hipertensão clinicamente significativa não puder ser adequadamente controlada com tratamento anti-hipertensor.

Gravidez/contraceção

Zejula não deve ser usado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam dispostas a usar contraceção fiável durante o tratamento e durante 1 mês após ter recebido a última dose de Zejula (ver secção 4.6). Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar.

Lactose

As cápsulas de Zejula contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Tartrazina (E 102)

Este medicamento contém tartrazina (E 102), o qual pode provocar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Não foi estudada a associação de niraparib com vacinas ou agentes imunossuppressores.

Os dados sobre niraparib em associação com medicamentos citotóxicos são limitados. Portanto, recomenda-se precaução se niraparib for usado em associação com vacinas, agentes imunossuppressores ou com outros medicamentos citotóxicos.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre niraparib

Niraparib como substrato de citocromos P (CYP) (CYP1A2 e CYP3A4)

Niraparib é um substrato de carboxilesterases (CE) e glucuronosiltransferases de UDP (UGT) *in vivo*. O metabolismo oxidativo de niraparib é mínimo *in vivo*. Não é necessário ajustar a dose para Zejula quando administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir (por exemplo, itraconazol, ritonavir e claritromicina) ou induzir enzimas CYP (por exemplo, rifampicina, carbamazepina e fenitoína).

Niraparib como substrato de transportadores de efluxo (P-gp, BCRP e MATE1/2)

Niraparib é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). No entanto, devido à sua alta permeabilidade e biodisponibilidade, é improvável o risco de interações clinicamente relevantes com medicamentos que inibem esses transportadores. Portanto, não é necessário ajustar a dose de Zejula quando administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir a P-gp (por exemplo, amiodarona, verapamilo) ou a BCRP (por exemplo, osimertinib, velpatasvir e eltrombopag).

Niraparib não é um substrato da bomba de exportação de sais biliares (BSEP). O principal metabolito primário M1 não é um substrato de P-gp, BCRP nem BSEP. Niraparib não é um substrato de MATE 1 ou 2, ao passo que M1 é um substrato de ambos.

Niraparib como substrato de transportadores de captação hepática (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)

Nem niraparib nem M1 são substratos de polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ou transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1). Não é necessário ajustar a dose de Zejula quando administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir OATP1B1 ou 1B3 (por exemplo, gemfibrozil, ritonavir) ou transportadores de captação OCT1 (por exemplo, dolutegravir).

Niraparib como substrato de transportadores de captação renal (OAT1, OAT3 e OCT2)

Nem niraparib nem M1 são substratos do transportador de aniões orgânicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) e do transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2). Não é necessário ajustar a dose de Zejula quando administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir OAT1 (por exemplo, probenecid) ou OAT3 (por exemplo, probenecid, diclofenac) ou transportadores de captação OCT2 (por exemplo, cimetidina, quinidina).

Efeitos de niraparib sobre outros medicamentos

Inibição de CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4)

Nem niraparib nem M1 são inibidores de enzimas CYP metabolizantes de substâncias ativas, designadamente CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5.

Embora não seja de esperar uma inibição da CYP3A4 no fígado, o potencial para inibir CYP3A4 ao nível intestinal não foi estabelecido em concentrações relevantes de niraparib. Portanto, recomenda-se precaução quando niraparib é combinado com substâncias ativas cujo metabolismo depende de CYP3A4 e, em particular, aquelas com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina e halofantrina).

Indução de CYP (CYP1A2 e CYP3A4)

Nem niraparib nem M1 são indutores de CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib induz ligeiramente a CYP1A2 em altas concentrações e a relevância clínica deste efeito não pode ser completamente excluída. M1 não é indutor de CYP1A2. Portanto, recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substâncias ativas cujo metabolismo depende de CYP1A2 e, em particular, aquelas com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, clozapina, teofilina e ropinirol).

Inibição de transportadores de efluxo (P-gp, BCRP, BSEP e MATE1/2)

Niraparib não é um inibidor da BSEP. *In vitro*, niraparib inibe a P-gp de forma muito ligeira e a BCRP com um $IC_{50} = 161 \mu M$ e $5,8 \mu M$, respetivamente. Portanto, embora improvável, não pode ser excluída uma interação clinicamente significativa relacionada com uma inibição destes transportadores de efluxo. Recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substratos da BCRP (irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato).

Niraparib é um inibidor de MATE1 e MATE2 com IC_{50} de $0,18 \mu M$ e $\leq 0,14 \mu M$, respetivamente. Não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas no caso de administração concomitante de medicamentos que sejam substratos destes transportadores (por exemplo, metformina).

O principal metabolito primário M1 não parece ser inibidor da P-gp, BCRP, BSEP ou MATE1/2.

Inibição de transportadores de captação hepática (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)

Nem niraparib nem M1 são inibidores de polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib inibe ligeiramente o transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1) com um $IC_{50} = 34,4 \mu M$. Recomenda-se precaução quando o niraparib é associado com substâncias ativas sujeitas a um transporte de captação pelo OCT1, como a metformina.

Inibição de transportadores de captação renal (OAT1, OAT3 e OCT2)

Nem niraparib nem M1 inibem o transportador de aniões orgânicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) e transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2).

Os estudos clínicos só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

Mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto são submetidas ao tratamento e não deverão estar grávidas no início do tratamento. Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar. Mulheres com potencial para engravidar têm de usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 1 mês após terem recebido a última dose de Zejula.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de niraparib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em animais. No entanto, com base no seu mecanismo de ação, niraparib causou dano fetal ou embrionário, incluindo efeitos embrioletais e teratogénicos, quando foi administrado a uma mulher grávida. Zejula não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se niraparib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação é contraindicada durante a administração de Zejula e durante 1 mês após administração da última dose (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a fertilidade. Foi observada uma redução reversível da espermatogénese em ratos e cães (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zejula sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes que tomam Zejula podem apresentar astenia, fadiga e tonturas. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No estudo pivot ENGOTOV16, as reações adversas (RA) que ocorreram em $\geq 10\%$ dos doentes em tratamento com Zejula em monoterapia foram náuseas, trombocitopenia, fadiga/astenia, anemia,

obstipação, vômitos, dor abdominal, neutropenia, insônia, cefaleia, apetite diminuído, nasofaringite, diarreia, dispneia, hipertensão, dispepsia, dor de costas, tonturas, tosse, infecção do trato urinário, artralgia, palpitações e disgeusia.

As reações adversas graves mais frequentes > 1 % (frequências emergentes do tratamento) foram trombocitopenia e anemia.

Lista em tabela das reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas no estudo ENGOTOV16 em doentes que receberam Zejula em monoterapia (ver quadro 3).

As frequências da ocorrência de efeitos indesejáveis são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Em cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas: frequências baseadas nos acontecimentos adversos devidos a todas as causas*

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todas as categorias CTCAE	Frequência da categoria 3 ou 4 CTCAE
Infeções e infestações	Muito frequentes Infecção do trato urinário Frequentes Bronquite, conjuntivite	Pouco frequentes Infecção das vias urinárias, bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frequentes Leucopenia Pouco frequentes Pancitopenia	Muito frequentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frequentes Leucopenia Pouco frequentes Pancitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Apetite diminuído Frequentes Hipocaliemia	Frequentes Hipocaliemia Pouco frequentes Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes Insônia Frequentes Ansiedade, depressão	Pouco frequentes Insônia, ansiedade, depressão
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Cefaleias, tonturas, disgeusia	Pouco frequentes Cefaleias
Cardiopatias	Muito frequentes Palpitações Frequentes Taquicardia	
Vasculopatias	Muito frequentes Hipertensão	Frequentes Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Dispneia, tosse, nasofaringite Frequentes Epistaxe	Frequentes Dispneia

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todas as categorias CTCAE	Frequência da categoria 3 ou 4 CTCAE
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náusea, obstipação, vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia Frequentes Boca seca, distensão abdominal, inflamação das mucosas (mucosite), estomatite	Frequentes Náuseas, vômitos, dor abdominal Pouco frequentes Diarreia, obstipação, inflamação das mucosas (incluindo mucosite), estomatite, boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Fotossensibilidade, erupção cutânea	Pouco frequentes Fotossensibilidade, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Dor de costas, artralgia Frequentes Mialgia	Pouco frequentes Dor de costas, artralgia, mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga, astenia Frequentes Edema periférico	Frequentes Fadiga, astenia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Gamaglutamiltransferase aumentada, AST aumentada, creatininemia no sangue aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, peso diminuído	Pouco frequentes AST aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada Frequentes Gamaglutamiltransferase aumentada

* As frequências baseiam-se na percentagem de doentes com acontecimentos adversos devidos a todas as causas.

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluindo diagnósticos clínicos e/ou resultados laboratoriais, ocorreram geralmente no início do tratamento com niraparib, tendo a incidência diminuído ao longo do tempo.

Trombocitopenia

Aproximadamente 60 % das doentes que receberam Zejula apresentaram trombocitopenia de qualquer grau e 34 % das doentes apresentaram trombocitopenia de graus 3 e 4. Em doentes com contagem de plaquetas na linha de base inferior a $180 \times 10^9/l$, ocorreu trombocitopenia independente do grau e de grau 3/4 em 76 % e em 45 % dos doentes, respetivamente. O tempo mediano para o aparecimento da trombocitopenia, independentemente do grau e de grau 3/4, foi de 22 e de 23 dias, respetivamente. A taxa de novos incidentes de trombocitopenia após modificações intensas da dose terem sido realizadas durante os primeiros dois meses de tratamento do ciclo 4 foi de < 1,2 %. A duração mediana dos episódios de trombocitopenia de qualquer grau foi de 23 dias, e a duração mediana da trombocitopenia de graus 3 e 4 foi de 10 dias. Doentes tratadas com Zejula que desenvolveram trombocitopenia podem ter um risco acrescido de hemorragia. No programa clínico, a trombocitopenia foi tratada com monitorização laboratorial, modificação da dose e transfusão de plaquetas, sempre que necessário (ver secção 4.2). A descontinuação devido a acontecimentos de trombocitopenia (trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuídas) verificou-se em aproximadamente 3 % das doentes.

Anemia

Aproximadamente 50 % das doentes apresentaram anemia de qualquer grau e 25 % apresentou anemia de graus 3 e 4. O tempo mediano para o aparecimento da anemia de qualquer grau foi de 42 dias, sendo de 85 dias para episódios de graus 3 e 4. A duração mediana da anemia de qualquer grau foi de 63 dias e de 8 dias para episódios de graus 3 e 4. É possível a persistência de anemia de qualquer grau

durante o tratamento com Zejula. No programa clínico, a anemia foi tratada com monitorização laboratorial, modificação da dose (ver secção 4.2) e, sempre que necessário, com transfusões de eritrócitos. A descontinuação devido a anemia verificou-se em 1 % das doentes.

Neutropenia

Aproximadamente 30 % das doentes que receberam Zejula apresentaram neutropenia de qualquer grau e 20 % das doentes apresentaram trombocitopenia de graus 3 e 4. O tempo mediano para o aparecimento da neutropenia de qualquer grau foi de 27 dias, sendo de 29 dias para episódios de graus 3 e 4. A duração mediana da neutropenia de qualquer grau foi de 26 dias e de 13 dias para episódios de graus 3 e 4. No programa clínico, a neutropenia foi tratada com monitorização laboratorial e modificação da dose (ver secção 4.2). Além disso, foi administrado Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos (G-CSF) a aproximadamente 6 % das doentes tratadas com niraparib como tratamento concomitante para a neutropenia. A descontinuação devido a episódios de neutropenia verificou-se em 2 % das doentes.

Hipertensão

Foi relatada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com o tratamento com Zejula. Ocorreu hipertensão arterial de qualquer grau em 19,3 % das doentes tratadas com Zejula. Ocorreu hipertensão de graus 3 e 4 em 8,2 % das doentes. No programa clínico, a hipertensão foi prontamente tratada com medicamentos anti-hipertensores. A descontinuação devido a hipertensão verificou-se em < 1 % das doentes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem com Zejula e não foram estabelecidos sintomas de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas de suporte gerais e devem tratar sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX54.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Niraparib é um inibidor de enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP1 e PARP2, que desempenham um papel na reparação do ADN. Estudos *in vitro* mostraram que a citotoxicidade induzida por niraparib pode envolver a inibição da atividade enzimática de PARP e maior formação de complexos de PARP-ADN, resultando em danos do ADN, apoptose e morte celular. Foi observado um aumento da citotoxicidade induzida por niraparib em linhas celulares tumorais com ou sem deficiências nos genes supressores de tumores do cancro da mama, BRCA-1 e BRCA-2. Em tumores xenoinxertados ortotópicos, derivados de doentes com cancro do ovário seroso de alto grau e cultivados em ratos, niraparib revelou reduzir o crescimento do tumor em BRCA-1 e BRCA-2 mutante, em BRCA de tipo selvagem mas com recombinação homóloga (RH) deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de RH.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de niraparib como tratamento de manutenção foram estudadas num ensaio internacional de fase 3 aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo (ENGOTOV16 / NOVA) em doentes com cancros predominantemente de alto grau, recidivantes: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, as quais foram sensíveis à platina, facto definido por resposta completa (RC) ou parcial (RP) durante mais de seis meses até ao penúltimo tratamento à base de platina a que foram submetidas. Para ser elegível para o tratamento com niraparib, a doente teria de responder (total ou parcialmente) na sequência da conclusão da última quimioterapia à base de platina. Os níveis de CA-125 devem ser normais (ou um decréscimo $> 90\%$ em CA-125 relativamente à linha de base) a seguir ao último tratamento com platina, e devem estar estáveis pelo menos durante 7 dias. As doentes não podiam ter recebido tratamento prévio com inibidor de PARP, incluindo Zejula. As doentes elegíveis foram colocadas em uma de duas coortes, com base nos resultados de um ensaio de mutação de *BRCA* na linha germinal. Dentro de cada coorte, as doentes foram aleatorizadas usando uma alocação de 2:1 de niraparib e placebo, respetivamente. As doentes foram colocadas na coorte de *gBRCAmut* com base nas amostras de sangue da análise ao *gBRCA* que foram recolhidas antes da aleatorização. A análise da mutação do *tBRCA* e da deficiência de recombinação homóloga (DRH) foi realizada recorrendo ao teste HRD ao tecido tumoral obtido por altura do diagnóstico inicial ou no momento da ocorrência.

A aleatorização dentro de cada coorte foi estratificada por tempo para a progressão após o penúltimo tratamento com platina antes da entrada no estudo (6 a < 12 meses e ≥ 12 meses); utilização ou não de bevacizumab em conjunto com o penúltimo ou último regime de platina; e a melhor resposta durante o regime mais recente de platina (resposta completa e resposta parcial).

As doentes iniciaram o tratamento no ciclo 1/dia 1 (C1/D1) com niraparib 300 mg ou o correspondente em placebo uma vez ao dia, administrado em ciclos contínuos de 28 dias. As consultas na clínica ocorreram a cada ciclo (4 semanas $\pm$ 3 dias).

No estudo NOVA, 48 % das doentes tiveram uma interrupção da dose no ciclo 1. Aproximadamente 47 % das doentes reiniciaram numa dose reduzida no ciclo 2.

A dose mais frequentemente utilizada em doentes tratadas com niraparib no estudo NOVA foi de 200 mg.

A sobrevivência sem progressão (SSP) foi determinada conforme RECIST (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1) ou por sinais clínicos e sintomas e aumento do CA-125. A SSP foi medida a partir do momento da aleatorização (que ocorreu até 8 semanas após a conclusão do regime de quimioterapia) até à progressão da doença ou morte.

A análise da eficácia primária da SSP foi determinada por avaliação independente central em ocultação, definida e avaliada prospetivamente para a coorte da mutação germinativa *gBRCAmut* e para a coorte da mutação não-germinativa *nongBRCAmut* separadamente.

Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluíram intervalo sem quimioterapia (ISQ), tempo para o primeiro tratamento subsequente (TPTS), SSP após o primeiro tratamento subsequente (SSP2), tempo para o segundo tratamento subsequente (TSTS) e SG (sobrevivência global).

Os dados demográficos, características de base da doença e histórico do tratamento foram geralmente bem equilibrados entre os grupos de tratamento com niraparib e com placebo na coorte da *gBRCAmut* ($n = 203$) e na coorte da *nongBRCAmut* ($n = 350$). As idades medianas variaram entre 57 e 63 anos nos diversos tratamentos e coortes. O local do tumor primário na maioria das doentes ($> 80\%$) dentro de cada coorte foi o ovário; a maioria das doentes ($> 84\%$) tinha tumores com histologia serosa. Uma alta proporção de doentes em ambos os grupos de tratamento em ambas as coortes tinha recebido 3 ou mais linhas de quimioterapia, incluindo 49 % e 34 % das doentes a receber niraparib na coorte da *gBRCAmut* e na coorte da *nongBRCAmut*, respetivamente. A maioria das doentes tinha idades entre os 18 e os 64 anos (78 %), eram caucasianas (86 %) e tinham um índice de desempenho ECOG de 0 (68 %).

Na coorte da *gBRCAmut*, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no grupo de tratamento com niraparib do que no grupo de placebo (14 e 7 ciclos, respetivamente). Um maior número de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses, em comparação com as doentes no grupo de placebo (54,4 % e 16,9 % respetivamente).

Na coorte global da *nongBRCAmut*, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no grupo de tratamento com niraparib do que no grupo de placebo (8 e 5 ciclos, respetivamente). Um maior número de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses, em comparação com os doentes no grupo do placebo (34,2 % e 21,1 %, respetivamente).

O estudo cumpriu o seu objetivo primário de melhoria da SSP estatisticamente significativa, na monoterapia de manutenção com niraparib, em comparação com o placebo na coorte da *gBRCAmut* (TR 0,27; IC* de 95 % 0,173, 0,410; $p < 0,0001$) bem como na coorte geral da *nongBRCAmut* (TR 0,45; IC* de 95 % 0,338, 0,607; $p < 0,0001$). O quadro 4 mostra os resultados do parâmetro de avaliação primário da SSP para as populações de eficácia primária (coorte da *gBRCAmut* e coorte geral da *nongBRCAmut*). Uma análise de sensibilidade pelo investigador da SSP mostrou os seguintes resultados para a coorte da *gBRCAmut*: TR de 0,27 (IC* de 95 %, 0,182, 0,401; $p < 0,0001$); SSP mediana de 14,8 meses (IC* de 95 %, 12,0, 16,6) para niraparib e SSP mediana de 5,5 meses (IC* de 95 %, 4,9, 7,2) para placebo; e para a coorte da *non-gBRCAmut*: TR de 0,53 (IC* de 95 %, 0,405, 0,683; $p < 0,0001$); SSP mediana de 8,7 meses (IC* de 95 %, 7,3, 10,0) para niraparib e SSP mediana de 4,3 meses (IC* de 95 %, 3,7, 5,5) para o placebo.

Quadro 4: Resumo dos resultados relativos ao objetivo primário no estudo ENGOTOV16

	Coorte da <i>gBRCAmut</i>		Coorte da <i>nongBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)
SSP mediana (IC* de 95 %)	21,0 (12,9, NR)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
Valor-p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de Risco (TR) (Nir:plac) (IC* de 95 %)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

* IC indica o intervalo de confiança

Antes da desocultação do estudo, os tumores das doentes foram testados quanto à presença da DRH, usando um teste experimental de DRH que avalia três medidas indiretas de instabilidade do genoma tumoral: perda de heterozigotia, desequilíbrio telomérico-alélico (TAI) e transições de estado de grande escala. No grupo DRHpos, a taxa de risco foi de 0,38 (IC de 95 %, 0,243-0,586; $p < 0,0001$). No grupo DRHneg, a taxa de risco foi de 0,58 (IC de 95 %, 0,361-0,922; $p = 0,0226$). O teste experimental não conseguiu discriminar quais as doentes que beneficiariam ou não do tratamento de manutenção com niraparib.

Figura 1: Gráfico de KaplanMeier para a sobrevivência sem progressão na coorte da gBRCAmut, com base na avaliação do IRC (população ITT, N = 203)

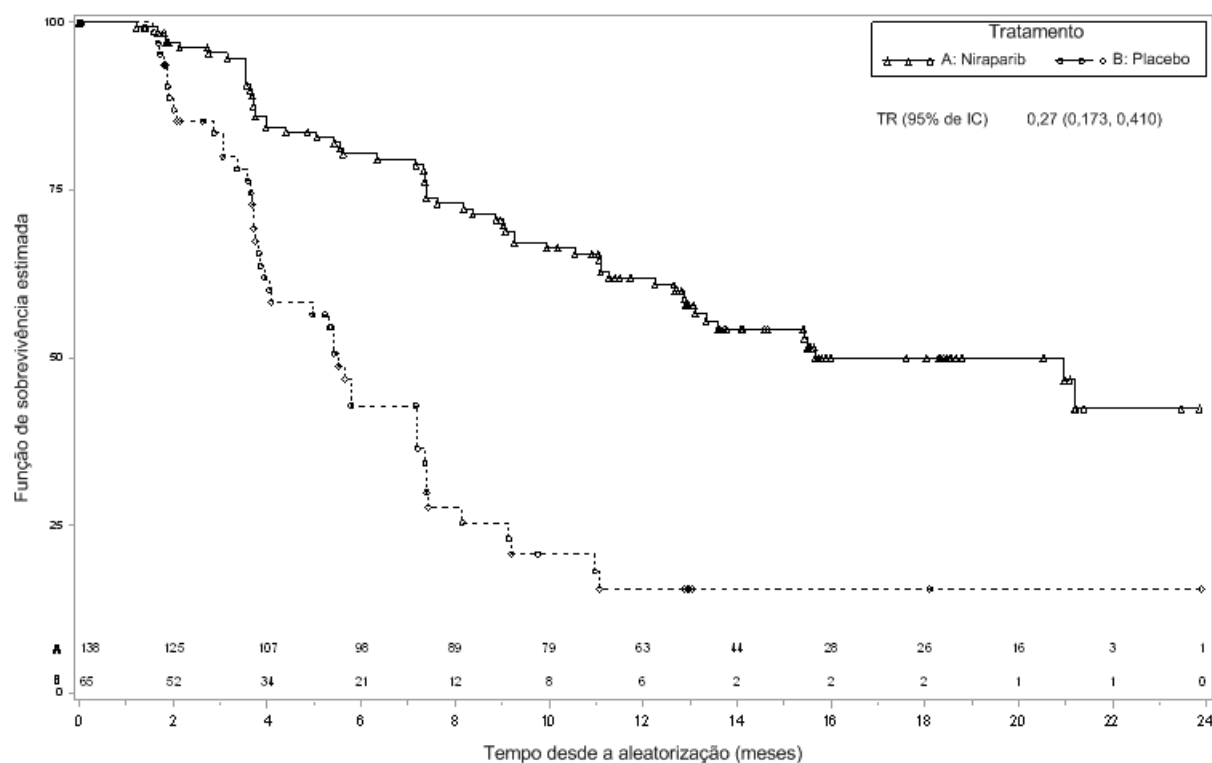
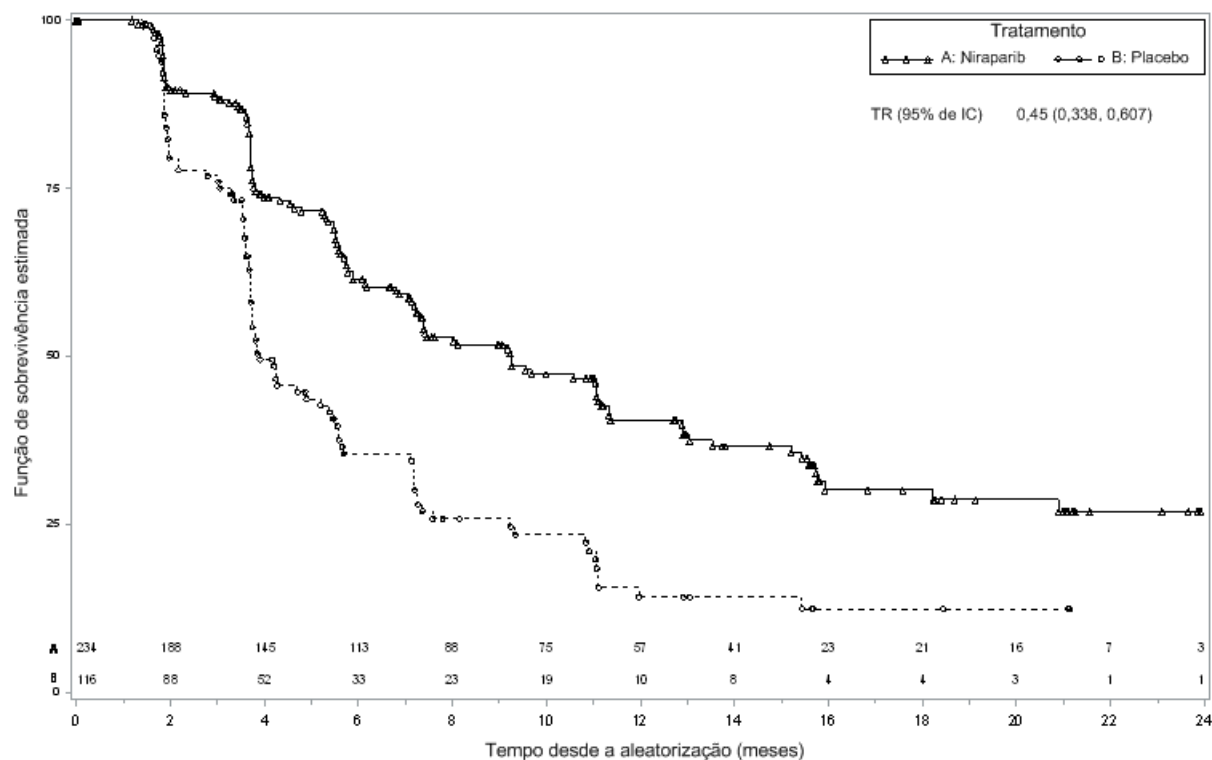


Figura 2: Gráfico de KaplanMeier para a sobrevivência sem progressão na coorte da nongBRCAmut, com base na avaliação do IRC (população ITT, N = 350)



Os parâmetros de avaliação secundários ISQ, TPTS e SSP2 demonstraram um efeito de tratamento estatisticamente significativo e persistente a favor do grupo de tratamento com niraparib na coorte da gBRCAmut e na coorte geral da nongBRCAmut (Quadro 5).

Quadro 5: Parâmetros de avaliação secundários*

Parâmetro de avaliação	gBRCAmut		nongBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Intervalo sem quimioterapia				
Mediana (IC de 95 %) – meses	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
Valor-p	< 0,001		< 0,001	
Taxa de risco (IC de 95 %)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Tempo até ao primeiro tratamento subsequente				
Mediana (IC de 95 %) – meses	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
Valor-p	< 0,001		< 0,001	
Taxa de risco (IC de 95 %)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Sobrevivência sem progressão 2				
Mediana (IC de 95 %) – meses	25,8 (20,3-NA)	19,5 (13,3-NA)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
Valor-p	0,006		0,03	
Taxa de risco (IC de 95 %)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

*IC indica o intervalo de confiança, gBRCAmut indica a mutação da linha germinal BRCA e NA não alcançado

Dados dos resultados relatados pelas doentes (PRO) recolhidos com ferramentas de inquérito validadas (FOSI e EQ-5D) revelam que as doentes tratadas com niraparib não relataram diferenças em relação ao placebo em medidas associadas à qualidade de vida (QoL).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zejula em todos os subgrupos da população pediátrica em carcinoma do ovário (excluindo o rabdomiossarcoma e tumores de células germinativas).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Na sequência da administração de uma dose única de 300 mg de niraparib em jejum, niraparib foi mensurável no plasma no espaço de 30 minutos, e o pico médio de concentração plasmática (C_{max}) de niraparib foi alcançado em cerca de 3 horas [804 ng/ml (%CV: 50,2 %)]. Após doses orais múltiplas de niraparib de 30 mg a 400 mg uma vez por dia, a acumulação de niraparib foi aproximadamente 2 a 3 vezes superior.

As exposições sistémicas (C_{max} e AUC) a niraparib aumentaram de forma proporcional à dose quando a dose de niraparib aumentou de 30 mg para 400 mg. A biodisponibilidade absoluta de niraparib é de aproximadamente 73 %, indicando um efeito de primeira passagem mínimo.

Uma refeição rica em gorduras concomitante não afetou significativamente a farmacocinética de niraparib após a administração de 300 mg de niraparib.

Distribuição

Niraparib estava moderadamente ligado a proteínas no plasma humano (83,0 %), sobretudo com albumina sérica. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, o V_d/F foi de 1.074 l em doentes oncológicos, indicando uma extensa distribuição tecidual de niraparib.

Biotransformação

Niraparib é metabolizado principalmente por carboxilesterases (CE) para formar um metabolito principal inativo, o M1. Num estudo de balanço de massa, M1 e M10 (os glucurónidos M1 formados subsequentemente) foram os principais metabolitos circulantes.

Eliminação

Na sequência de uma dose única oral de 300 mg de niraparib, a semivida terminal média ($t_{1/2}$) de niraparib variou entre 48 e 51 horas (aproximadamente 2 dias). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de niraparib foi de 16,2 l/h em doentes oncológicos.

Niraparib é eliminado principalmente pelas vias hepatobiliares e renais. Na sequência da administração oral de uma dose única de 300 mg de [^{14}C]niraparib, em média 86,2 % (intervalo de 71 % a 91 %) da dose foram recuperados na urina e nas fezes ao longo de 21 dias. A recuperação radioativa na urina foi responsável por 47,5 % (intervalo de 33,4 % a 60,2 %) e nas fezes por 38,8 % (intervalo de 28,3 % a 47,0 %) da dose. Em amostras coletivas recolhidas durante 6 dias, 40,0 % da dose foi recuperada na urina, principalmente como metabolitos, e 31,6 % da dose foi recuperada nas fezes, principalmente como niraparib inalterado.

Populações especiais

Compromisso renal

Na análise da farmacocinética populacional nos dados obtidos a partir de estudos clínicos em doentes, o compromisso renal preexistente ligeiro ($CLCr < 90 - \geq 60$ ml/min) e moderado ($CLCr < 60 - \geq 30$ ml/min) não influenciou a depuração de niraparib. Em estudos clínicos, não foram identificadas doentes com compromisso renal grave preexistente nem doença renal terminal submetidas a hemodiálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Na análise da farmacocinética populacional nos dados obtidos a partir de estudos clínicos em doentes, o compromisso hepático ligeiro ou moderado não influenciou a depuração de niraparib. A farmacocinética de niraparib não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Idade, peso e sexo

A análise farmacocinética da população indicou que a idade, o peso e a raça não tiveram impacto significativo na farmacocinética de niraparib.

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de niraparib em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia secundária

In vitro, niraparib inibiu o transportador de dopamina DAT em concentrações abaixo dos níveis de exposição humana. Em ratos, as doses únicas de niraparib aumentaram os níveis intracelulares de dopamina e seus metabolitos no córtex. Foi observada atividade locomotora reduzida em um de dois estudos de dose unitária em ratinhos. Não é conhecida a relevância clínica destes resultados. Não

foram observados efeitos nos parâmetros comportamentais e/ou neurológicos em estudos de dose repetida em ratos e cães em níveis de exposição a CNS estimados semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição terapêutica esperados.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade oral de dose repetida, niraparib foi administrado diariamente durante até 3 meses em ratos e cães. O principal órgão-alvo primário para toxicidade em ambas as espécies foi a medula óssea, com alterações associadas em parâmetros hematológicos periféricos. Além disso, verificou-se a diminuição da espermatogênese em ambas as espécies. Estes resultados ocorreram em níveis de exposição abaixo dos observados clinicamente e foram em grande parte reversíveis no espaço de 4 semanas após cessação da dose.

Genotoxicidade

Niraparib não foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriano (Ames), mas foi clastogénico num ensaio de aberração cromossômica de mamíferos *in vitro* e num ensaio de micronúcleo da medula óssea *in vivo* em ratos. Esta clastogenicidade é consistente com a instabilidade genómica resultante da farmacologia primária de niraparib e indica o potencial de genotoxicidade em seres humanos.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em animais com niraparib.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com niraparib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Estearato de magnésio

Lactose mono-hidratada

Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E 171)

Gelatina

Azul brilhante FCF (E 133)

Eritrosina (E 127)

Tartrazina (E 102)

Tinta para impressão

Goma-laca (E 904)

Propilenoglicol (E 1520)

Hidróxido de potássio (E 525)

Óxido de ferro negro (E 172)

Hidróxido de sódio (E 524)

Povidona (E 1201)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blísteres destacáveis para dose unitária em aclar/PVC/película de alumínio, em embalagens de 84 × 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
Londres
W1U 7EU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1235/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Países Baixos

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zejula 100 mg cápsulas
niraparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém lactose e tartrazina (E 102). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula
84 × 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
Londres
W1U 7EU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1235/001

13. NUMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZEJULA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zejula 100 mg cápsulas
niraparib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TESARO UK Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NUMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zejula 100 mg cápsulas niraparib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zejula e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zejula
3. Como tomar Zejula
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zejula
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zejula e para que é utilizado

O que é Zejula e como funciona

Zejula contém a substância ativa niraparib. Niraparib é um tipo de medicamento anticancerígeno chamado inibidor da PARP. Os inibidores da PARP bloqueiam uma enzima chamada poli [adenosina difosfato ribose] polimerase (PARP). A PARP ajuda as células a reparar o ADN danificado, portanto, ao bloqueá-la, significa que o ADN das células cancerígenas não pode ser reparado. Isso resulta na morte das células tumorais, o que ajuda a controlar o cancro.

Para que é utilizado Zejula

Zejula é usado em mulheres adultas para o tratamento do cancro do ovário, das trompas de Falópio (parte do sistema reprodutor feminino que liga os ovários ao útero) ou do peritонеu (membrana que forra o abdómen). É usado depois do cancro ter respondido ao tratamento anterior com quimioterapia padrão à base de platina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zejula

Não tome Zejula:

- Se tem alergia ao niraparib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver a amamentar.

Advertências e precauções

Converse com seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou enquanto tomar este medicamento, se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

Contagens baixas de células do sangue

Zejula reduz as suas contagens de células do sangue, como a contagem de glóbulos vermelhos

(anemia), glóbulos brancos (neutropenia) ou de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Os sinais e sintomas a que deverá estar atento incluem febre ou infecção e nódulos negros ou hemorragias anormais (ver secção 4 para mais informações). O seu médico irá solicitar regularmente análises ao seu sangue durante o tratamento.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

Raramente, contagens baixas de células do sangue podem ser sinal de problemas mais graves relacionados com a medula óssea, como a síndrome mielodisplásica (SMD) ou a leucemia mieloide aguda (LMA). O seu médico poderá solicitar análises à sua medula óssea para verificar estes problemas.

Hipertensão arterial

A Zejula pode causar tensão alta, o que, nalguns casos, pode ser grave. O seu médico medirá a sua tensão arterial regularmente durante o tratamento. Também poderá dar-lhe um medicamento para tratar a tensão arterial elevada e ajustar a sua dose de Zejula, se necessário.

Crianças e adolescentes

Crianças com menos de 18 anos de idade não devem tomar Zejula. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Zejula

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez

Zejula não deve ser tomado durante a gravidez, uma vez que pode prejudicar o bebé. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se for mulher e puder engravidar, deve usar contraceção fiável enquanto estiver a tomar Zejula, e tem de continuar a utilizar contraceção fiável durante 1 mês após ter tomado a última dose. O seu médico irá pedir-lhe que confirme que não está grávida, realizando um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. Contacte o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto estiver a tomar Zejula.

Amamentação

Zejula não deve ser tomado se estiver a amamentar, uma vez que não se sabe se passa para o leite materno. Se estiver a amamentar, tem de parar antes de começar a tomar Zejula e não pode recomeçar a amamentar até 1 mês após ter tomado a última dose. Aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enquanto estiver a tomar Zejula, isso poderá fazê-la sentir-se fraca, cansada ou com tonturas e, portanto, influenciar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tenha cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Zejula contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Zejula contém tartrazina (E 102)

Pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Zejula

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada é de 3 cápsulas tomadas juntas, uma vez por dia (dose diária total de 300 mg), com ou sem alimentos. Tome Zejula aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tomar Zejula à hora de ir dormir pode ajudar a controlar as náuseas.

Engula as cápsulas inteiras com água. Não mastigue nem esmague as cápsulas.

O seu médico pode recomendar uma dose mais baixa caso tenha efeitos secundários (tais como náuseas, cansaço, sangramento anormal/nódoas negras, anemia).

Regularmente, será examinada pelo seu médico e continuará a tomar Zejula normalmente enquanto sentir benefício e não sofrer efeitos secundários inaceitáveis.

Se tomar mais Zejula do que deveria

Se tomar mais Zejula do que deveria, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Zejula

Não tome uma dose adicional se falhar uma dose ou se vomitar depois de tomar Zejula. Tome a sua dose seguinte na horaplaneada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se sentir qualquer um dos seguintes efeitos secundários GRAVES – pode necessitar de tratamento médico urgente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Nódoas negras ou hemorragias por mais tempo do que o habitual, caso se magoe – estes podem ser sinais de contagem baixa de plaquetas no sangue (trombocitopenia).
- Sentir falta de ar, muito cansada, ter pele pálida ou batimento cardíaco rápido – estes podem ser sinais de contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia).
- Febre ou infeção – estes podem ser sinais de contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia).

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Redução no número de glóbulos brancos no sangue (leucopenia)

Fale com o seu médico se apresentar outros efeitos secundários. Estes podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensação de doença
- Sensação de cansaço
- Sensação de fraqueza
- Obstipação (prisão de ventre)
- Vômitos
- Dor de estômago
- Incapacidade de dormir
- Dor de cabeça
- Diminuição do apetite
- Corrimento nasal ou nariz entupido
- Diarreia

- Falta de ar
- Hipertensão arterial
- Indigestão
- Tonturas
- Tosse
- Infecção do aparelho urinário
- Palpitações (sensação de que o coração falha alguns batimentos ou bate mais forte do que o habitual)
- Gosto anormal na boca

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reações tipo queimadura solar após exposição à luz
- Inchaço dos pés, tornozelos, pernas e/ou mãos
- Níveis de potássio baixos no sangue
- Inflamação ou inchaço das passagens de ar entre a boca, nariz e pulmões, bronquite
- Sensação de preocupação, nervosismo ou inquietação
- Sentimento de tristeza, depressão
- Hemorragia nasal
- Perda de peso
- Dor muscular
- Dor nas costas
- Dor nas articulações
- Conjuntivite
- Batimentos rápidos do coração podem causar tonturas, dor no peito ou falta de ar
- Boca seca
- Inflamação da boca
- Erupção da pele
- Valores elevados das análises sanguíneas
- Valores anormais nas análises sanguíneas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Redução do número de glóbulos vermelhos, brancos e de plaquetas

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zejula

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos ou sinais de deterioração da embalagem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zejula

- A substância ativa é niraparib. Cada cápsula contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.
- Os outros componentes (excipientes) são:
Conteúdo da cápsula: estearato de magnésio, lactose mono-hidratada
Invólucro da cápsula: dióxido de titânio (E 171), gelatina, azul brilhante FCF (E 133), eritrosina (E 127), tartrazina (E 102)
Tinta de impressão: goma-laca (E 904), propilenoglicol (E 1520), hidróxido de potássio (E 525), óxido de ferro negro (E 172), hidróxido de sódio (E 524) e povidona (E 1201).

Este medicamento contém lactose e tartrazina. Ver secção 2 para obter mais informações.

Qual o aspeto de Zejula e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Zejula têm um corpo branco opaco e uma cabeça lilás opaca. O corpo da cápsula branco opaco tem '100 mg' impresso a tinta preta e a cabeça lilás da cápsula tem 'Niraparib' impresso a tinta branca. As cápsulas contêm um pó branco a esbranquiçado.

As cápsulas são acondicionadas em blísteres de

- 84 × 1 cápsulas

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

TESARO UK LIMITED

55 Baker Street

Londres

W1U 7EU

Reino Unido

Fabricante

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Appelhof 13

8465 RX Oudehaske

Países Baixos

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amesterdão-Duivendrecht

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

TESARO UK Limited

☎ +32 240 12501

Lietuva

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

България

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

Luxembourg/Luxemburg

TESARO UK Limited

☎ +352 278 62096

Česká republika
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Danmark
TESARO UK Limited
☎ +45 787 74077

Deutschland
TESARO Bio GERMANY GmbH
☎ +49 308 8789661

Eesti
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Ελλάδα
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

España
TESARO Bio Spain S.L.U
☎ +34 911 147439

France
Centre Spécialités Pharmaceutiques
☎ +33 176 728915

Hrvatska
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Ireland
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Ísland
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Italia
TESARO Bio Italy S.r.l.
☎ +39 068 7501295

Κύπρος
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Latvija
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Magyarország
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Malta
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Nederland
TESARO UK Limited
☎ +31 207 091042

Norge
TESARO UK Limited
☎ +47 219 39680

Österreich
TESARO UK Limited
☎ +43 192 86528

Polska
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Portugal
TESARO UK Limited
☎ +351 211 143976

România
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Slovenija
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Slovenská republika
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Suomi/Finland
TESARO UK Limited
☎ +358 974 790114

Suécia
TESARO Bio Sweden AB
☎ +46 850 619678

United Kingdom
TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência

Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.