

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zejula 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 254,5 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

La envoltura de cada cápsula dura también contiene tartrazina (E 102) como agente colorante [0,0172 mg].

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsula dura de aproximadamente 22 mm × 8 mm; cuerpo blanco con "100 mg" impreso con tinta negra y cierre morada con "Niraparib" impreso con tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zejula está indicado

- como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

Un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos debe empezar y supervisar el tratamiento con Zejula.

Posología

Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario

La dosis de inicio recomendada de Zejula es de 200 mg (dos cápsulas de 100 mg), una vez al día. Sin embargo, para aquellas pacientes que pesan ≥ 77 kg y tienen un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento $\geq 150.000/\mu\text{l}$, la dosis de inicio recomendada de Zejula es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), una vez al día (ver sección 4.4 y 4.8).

Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario en recaída

La dosis es de tres cápsulas duras de 100 mg una vez al día, equivalente a una dosis diaria total de 300 mg.

Se debe incentivar a las pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. La administración a la hora de acostarse puede ser un método para controlar las náuseas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad.

Dosis olvidadas

Si una paciente olvida una dosis, debe tomar la siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

Las recomendaciones para el ajuste de dosis por reacciones adversas se presentan en las Tablas 1, 2 y 3.

En general, se recomienda, en primer lugar, interrumpir el tratamiento (no más de 28 días consecutivos) para permitir a la paciente que se recupere de la reacción adversa, y después, que vuelva a empezar el tratamiento con la misma dosis. En caso de que la reacción adversa reaparezca, se recomienda interrumpir el tratamiento y después reanudar el tratamiento a una dosis más baja. Si las reacciones adversas persisten después de una interrupción de la dosis durante 28 días, se recomienda suspender definitivamente la administración de Zejula. Si las reacciones adversas no se pueden manejar con esta estrategia de interrupción y reducción de la dosis, se recomienda suspender definitivamente la administración de Zejula.

Tabla 1: Ajustes de dosis recomendados por reacciones adversas		
Dosis inicial	200 mg	300 mg
Primera reducción de dosis	100 mg/día	200 mg/día (dos cápsulas de 100 mg)
Segunda reducción de dosis	Suspender tratamiento	100 mg/día* (una cápsula de 100 mg)

*Si se requiere una reducción de dosis adicional por debajo de 100 mg/día, suspender el tratamiento con Zejula.

Tabla 2: Ajuste de dosis por reacciones adversas no hematológicas	
Reacción adversa no hematológica, relacionada con el tratamiento, CTCAE* de Grado ≥ 3 , donde no se considera factible la profilaxis o la reacción adversa persiste a pesar del tratamiento.	Primer acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Zejula durante 28 días como máximo o hasta la resolución de la reacción adversa.• Reanudar la administración de Zejula a una dosis reducida de acuerdo con la Tabla 1.
	Segundo acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Zejula durante 28 días como máximo o hasta la resolución de la reacción adversa.• Reanudar la administración de Zejula a una dosis reducida o suspender el tratamiento según la Tabla 1.
Reacción adversa relacionada con el tratamiento, CTCAE de Grado ≥ 3 , con una duración superior a 28 días, mientras la paciente recibe 100 mg/día de Zejula.	Suspender definitivamente el tratamiento.

*CTCAE = Criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos.

Tabla 3: Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas

Se han observado reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con Zejula, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda controlar el hemograma completo semanalmente, durante el primer mes de tratamiento, y modificar la dosis cuando sea necesario. Después del primer mes, se recomienda controlar el hemograma completo mensualmente, y después, controlarlo de forma periódica (ver sección 4.4). De acuerdo con los valores analíticos individuales, puede estar justificado un control semanal para el segundo mes.

Reacción adversa hematológica que precisa transfusión o apoyo con factor de crecimiento hematopoyético.	<ul style="list-style-type: none">• En las pacientes con un recuento de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{l}$, se debe considerar una transfusión de plaquetas. Si hay otros factores de riesgo de hemorragia, como la administración concomitante de anticoagulantes o antiplaquetarios, se debe considerar la interrupción de la administración de estos productos y/o la transfusión con un recuento plaquetario más alto.• Reanudar la administración de Zejula a una dosis reducida.
Recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$	Primer acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Zejula durante 28 días como máximo y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a $\geq 100.000/\mu\text{l}$.• Reanudar la administración de Zejula a la misma dosis o a una dosis reducida según la Tabla 1, de acuerdo con la evaluación clínica.• Si el recuento de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{l}$ en cualquier momento, reanudar a una dosis reducida según la Tabla 1.
	Segundo acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Zejula durante 28 días como máximo y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de plaquetas vuelva a $\geq 100.000/\mu\text{l}$.• Reanudar la administración de Zejula a una dosis reducida según la Tabla 1.• Suspender definitivamente la administración de Zejula si el recuento de plaquetas no ha vuelto a valores aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis o si ya se ha reducido la dosis a la paciente a 100 mg/día.
Neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$ o hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Zejula durante 28 días como máximo y controlar el hemograma cada semana, hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a $\geq 1.500/\mu\text{l}$ o hasta que la hemoglobina vuelva a $\geq 9 \text{ g/dl}$.• Reanudar la administración de Zejula a una dosis reducida según la Tabla 1.• Suspender definitivamente la administración de Zejula si los neutrófilos, la hemoglobina o ambos no han vuelto a valores aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis o si ya se ha reducido la dosis a la paciente a 100 mg/día.
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender permanentemente la administración de Zejula.

Pacientes con un peso corporal bajo en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída

Aproximadamente el 25 % de las pacientes en el estudio NOVA pesaban menos de 58 kg, y aproximadamente el 25 % de las pacientes pesaban más de 77 kg. La incidencia de reacciones adversas al fármaco, de Grado 3 o 4, en las pacientes con un peso corporal bajo (78 %), fue superior que en las pacientes con un peso corporal alto (53 %). Solo el 13 % de las pacientes con un peso corporal bajo siguieron recibiendo una dosis de 300 mg después del 3^{er} Ciclo. Se puede considerar la administración de una dosis inicial de 200 mg en las pacientes con un peso inferior a 58 kg.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en las pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Hay datos clínicos limitados en las pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos en las pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal sometidas a hemodiálisis; se debe usar con precaución en estas pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave; se debe usar con precaución en estas pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes con estado funcional ECOG de 2 a 4

No se dispone de datos clínicos en las pacientes con un estado funcional ECOG de 2 a 4.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de niraparib en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras, con agua. No se debe masticar ni triturar las cápsulas.

Zejula puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia materna (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas hematológicas

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratadas con Zejula (ver sección 4.8). Las pacientes con un peso corporal bajo o un recuento más bajo de plaquetas en el momento basal pueden tener un riesgo mayor de sufrir trombocitopenia de Grado ≥ 3 (ver sección 4.2).

Para controlar los cambios clínicamente importantes en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento se recomienda realizar hemogramas completos semanalmente durante el primer mes; seguidos de controles mensuales durante los siguientes 10 meses de tratamiento, y periódicamente después de este período (ver sección 4.2).

Si una paciente presenta toxicidad hematológica persistente grave incluyendo pancitopenia que no se

resuelve en un plazo de 28 días después de la interrupción del tratamiento, se debe suspender la administración de Zejula.

A causa del riesgo de trombocitopenia, se deben usar con precaución los anticoagulantes y medicamentos con un efecto reductor conocido en el recuento de trombocitos (ver sección 4.8).

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se han observado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas con Zejula en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos y tras la comercialización.

La duración del tratamiento con Zejula en las pacientes antes de presentar SMD/LMA varió entre 0,5 meses y > 4,9 años. Los casos fueron característicos de SMD/LMA secundario, relacionado con el tratamiento antineoplásico. Todas las pacientes habían recibido varias pautas de quimioterapia basada en platino y muchas también habían recibido otros fármacos que dañan el ADN, así como radioterapia. Algunas pacientes tenían antecedentes de displasia medular.

Si se confirma el diagnóstico de SMD y/o LMA mientras se recibe tratamiento con Zejula, se debe suspender el tratamiento y la paciente debe recibir el tratamiento apropiado.

Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva

Se ha notificado hipertensión, incluida crisis hipertensiva, con el uso de Zejula (ver sección 4.8). Antes de empezar el tratamiento con Zejula se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente. Durante el tratamiento con Zejula se debe controlar la tensión arterial al menos semanalmente durante dos meses, después mensualmente durante el primer año y, después, de forma periódica. En las pacientes adecuadas se puede considerar el control de la tensión arterial en el domicilio, informando al paciente que debe contactar con su médico en caso de aumento de la tensión arterial.

Se debe controlar la hipertensión con medicamentos antihipertensivos; si es necesario, también se debe ajustar la dosis de Zejula (ver sección 4.2). En el programa clínico, se obtuvieron determinaciones de la tensión arterial en el Día 1 de cada ciclo de 28 días, mientras se mantenía el tratamiento de la paciente con Zejula. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con tratamiento antihipertensivo habitual, con o sin el ajuste de la dosis de Zejula (ver sección 4.2). Se debe suspender el tratamiento con Zejula en caso de crisis hipertensiva o si la hipertensión clínicamente importante no se puede controlar adecuadamente con tratamiento antihipertensivo.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Se han notificado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) en pacientes que reciben Zejula (ver sección 4.8). PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente por resonancia magnética (IRM).

En caso de PRES, se recomienda suspender el tratamiento con Zejula y tratar los síntomas específicos, incluida la hipertensión. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Zejula en aquellas pacientes que han experimentado PRES previamente.

Embarazo/anticoncepción

No se debe usar Zejula durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Zejula (ver sección 4.6). Se debe hacer una prueba de embarazo en todas las mujeres en edad

fértil antes del tratamiento.

Lactosa

Las cápsulas duras de Zejula contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tartrazina (E 102)

Este medicamento contiene tartrazina (E 102), que puede provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la asociación de niraparib con vacunas o agentes inmunosupresores.

Los datos sobre niraparib asociado a medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en asociación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre niraparib

Niraparib como sustrato de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

Niraparib es un sustrato de las carboxilesterasas (CEs) y UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) *in vivo*. El metabolismo oxidativo del niraparib es mínimo *in vivo*. No se requiere un ajuste de la dosis de Zejula cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición (p. ej., itraconazol, ritonavir y claritromicina) o inducción de enzimas del CYP (p. ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína).

Niraparib como sustrato de los transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 y MATE1/2)

Niraparib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP). Sin embargo, debido a su permeabilidad y biodisponibilidad elevadas, es poco probable el riesgo de interacciones clínicamente importantes con medicamentos que inhiben estos transportadores. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de Zejula cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición de la P-gp (p. ej., amiodarona, verapamilo) o de la BCRP (p. ej., osimertinib, velpatasvir y eltrombopag).

Niraparib no es un sustrato de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), o proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2). El principal metabolito primario, M1, no es un sustrato de la P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. El niraparib no es un sustrato de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 o 2, mientras que M1 es un sustrato de ambos.

Niraparib como sustrato de transportadores de la captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1)

Ni niraparib ni el M1 son sustratos del polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) o del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1). No se requiere un ajuste de la dosis de Zejula cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición de transportadores de la captación del OATP1B1 o 1B3 (p. ej., gemfibrozilo, ritonavir) o del OCT1 (p. ej., dolutegravir).

El niraparib como sustrato de transportadores de la captación renal (OAT1, OAT3 y OCT2)

Ni el niraparib ni el M1 son sustratos del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) ni del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). No se requiere un ajuste de la dosis de Zejula cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición

de transportadores de la captación del OATI (p. ej., probenecid), OAT3 (p. ej., probenecid, diclofenaco) u OCT2 (p. ej., cimetidina, quinidina).

Efecto de niraparib sobre otros medicamentos

Inhibición de los CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4)

Ni niraparib ni el M1 son inhibidores de ninguna de las enzimas CYP metabolizadoras de principios activos, como CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5.

Aunque no se prevé la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha establecido el potencial de inhibir el CYP3A4 en el intestino, a la concentración pertinente de niraparib. Por lo tanto, se recomienda precaución si niraparib se asocia a principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, notablemente, los que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina).

Inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs)

Niraparib no demostró efecto inhibitor frente las isoformas de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 y UGT2B7) hasta 200 μM *in vitro*. Por lo tanto, el potencial de una inhibición clínicamente significativa de UGTs por niraparib es mínimo.

Inducción de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

Ni niraparib ni el M1 son inductores del CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib induce débilmente el CYP1A2 a concentraciones altas y no se podría descartar completamente la importancia clínica de este efecto. El M1 no es inductor del CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución si niraparib se asocia a principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, notablemente, los que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., clozapina, teofilina y ropinirol).

Inhibición de los transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, y MATE1/2)

Niraparib no es inhibidor de la BSEP o MRP2. *In vitro*, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una $\text{CI}_{50} = 161 \mu\text{M}$ y $5,8 \mu\text{M}$, respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente importante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Luego, se recomienda precaución si niraparib se asocia a sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y de MATE2, con una CI_{50} de $0,18 \mu\text{M}$ y $\leq 0,14 \mu\text{M}$, respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son sustratos de estos transportadores (p. ej., la metformina).

El principal metabolito primario, M1, no parece ser un inhibidor de la P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2.

Inhibición de los transportadores de la captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1)

Ni niraparib ni el M1 son inhibidores del polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una $\text{CI}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Se recomienda precaución si niraparib se asocia a principios activos sometidos a transporte de captación por el OCT1, como, la metformina.

Inhibición de los transportadores de la captación renal (OAT1, OAT3 y OCT2)

Ni niraparib ni el M1 inhiben el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2).

Todos los estudios clínicos se han llevado a cabo solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticoncepción en las mujeres

Las mujeres en edad fértil no deben quedarse embarazadas mientras reciben el tratamiento y no deben estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Se debe hacer una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Zejula.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso del niraparib en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y de toxicidad para el desarrollo en animales. Sin embargo, de acuerdo con su mecanismo de acción, niraparib podría causar daño embrionario o fetal, incluyendo muerte embrionaria y efectos teratogénicos, si se administra a una embarazada. No debe utilizarse Zejula durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de Zejula y durante 1 mes después de recibir la última dosis (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zejula sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Las pacientes que toman Zejula pueden presentar astenia, fatiga y mareos. Las pacientes que presenten estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) de todos los grados que se produjeron en $\geq 10\%$ de las 851 pacientes que recibieron Zejula en monoterapia en los ensayos PRIMA (dosis de inicio de 200 mg o 300 mg) y NOVA fueron náuseas, anemia, trombocitopenia, fatiga, estreñimiento, vómitos, cefalea, insomnio, disminución del recuento de plaquetas, neutropenia, dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, disnea, hipertensión, astenia, mareos, disminución del recuento de neutrófilos, tos, artralgia, dolor de espalda, disminución del recuento de leucocitos, y sofocos.

Las reacciones adversas graves más frecuentes $> 1\%$ (frecuencia de aparición con el tratamiento) fueron trombocitopenia y anemia.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas basado en datos obtenidos a partir de los estudios clínicos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron Zejula en monoterapia (ver la Tabla 4).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes tratadas con una dosis de inicio fija de 300 mg/día de Zejula (estudios PRIMA y NOVA)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de todos los grados de CTCAE*	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o 4*
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección del tracto urinario Frecuentes Bronquitis, conjuntivitis	Poco frecuentes Infección del tracto urinario, bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Poco frecuentes Pancitopenia, neutropenia febril	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frecuentes Leucocitopenia Poco frecuentes Pancitopenia, neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad [†]	Poco frecuentes Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hipocaliemia	Frecuentes Hipocaliemia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Insomnio Frecuentes Ansiedad, depresión Poco frecuentes Estado confusional	Poco frecuentes Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Cefalea, mareo Frecuentes Disgeusia Raras Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) **	Poco frecuentes Cefalea
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes Palpitaciones Frecuentes Taquicardia	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Hipertensión Raras Crisis hipertensivas	Frecuentes Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea, tos, nasofaringitis Frecuentes Epistaxis Poco frecuentes Neumonitis	Poco frecuentes Disnea, epistaxis, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia Frecuentes Boca seca, distensión abdominal, inflamación de las	Frecuentes Náuseas, vómitos, dolor abdominal Poco frecuentes Diarrea, estreñimiento, inflamación de las mucosas, estomatitis, boca seca

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de todos los grados de CTCAE*	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o 4*
	mucosas, estomatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Fotosensibilidad, erupción	Poco frecuentes Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor de espalda, artralgia Frecuentes Mialgia	Poco frecuentes Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia Frecuentes Edema periférico	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyltransferasa, AST elevada, aumento de creatinina en sangre, ALT elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyltransferasa, ALT elevada Poco frecuentes AST elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

* CTCAE=Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos versión 4.02

** Basado en datos de los ensayos clínicos de niraparib. No se limita solamente al estudio pivotal en monoterapia ENGOT-OV16.

† Incluye hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, erupción farmacológica, angioedema y urticaria.

Las reacciones adversas observadas en el grupo de pacientes a las que se les administró una dosis de inicio de 200 mg de Zejula según el peso o el recuento de plaquetas basal fueron de frecuencia similar o menor en comparación con el grupo al que se les administró una dosis de inicio fija de 300 mg (Tabla 4).

Consulte a continuación para obtener información específica sobre la frecuencia de trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluidos diagnósticos clínicos y/o valores analíticos, se produjeron generalmente en un momento temprano durante el tratamiento con niraparib y la incidencia disminuyó con el tiempo.

En los estudios NOVA y PRIMA, las pacientes elegibles para el tratamiento con Zejula tenían los siguientes parámetros hematológicos antes del inicio del tratamiento: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1.500 células/ μ l; plaquetas ≥ 100.000 células/ μ l y hemoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) o ≥ 10 g/dl (PRIMA). En el programa clínico, las reacciones adversas hematológicas se manejaron con seguimiento analítico y modificaciones de dosis (ver sección 4.2).

En PRIMA, a las pacientes a las que se les administró una dosis de inicio de Zejula basada en el peso o el recuento de plaquetas basal, se les redujeron la trombocitopenia, anemia y neutropenia Grado ≥ 3 del 48% al 21%, del 36% al 23% y del 24% al 15% respectivamente, en comparación con el grupo al que se administró una dosis de inicio fija de 300 mg. La suspensión debida a trombocitopenia, anemia

y neutropenia ocurrió, en el 3%, 3% y 2% de las pacientes respectivamente.

Trombocitopenia

En PRIMA, el 39% de las pacientes tratadas con Zejula experimentaron trombocitopenia de Grado 3-4 en comparación con el 0,4% de las pacientes tratadas con placebo con una mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer acontecimiento de 22 días (rango: 15 a 335 días) y con una mediana de duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). Se produjo la suspensión del tratamiento debido a trombocitopenia en el 4% de las pacientes que recibieron niraparib.

En NOVA, aproximadamente el 60 % de las pacientes que recibieron Zejula presentaron trombocitopenia de cualquier grado y el 34 % de las pacientes presentaron trombocitopenia de Grado 3/4. En pacientes con un recuento plaquetario inferior a $180 \times 10^9/l$, se produjo trombocitopenia de cualquier grado y de Grado 3/4 en el 76 % y en el 45 % de las pacientes, respectivamente. Las medianas del tiempo hasta la aparición de trombocitopenia, con independencia del grado, y de trombocitopenia de Grado 3/4 fueron de 22 y 23 días, respectivamente. La tasa de incidencias nuevas de trombocitopenia después de hacer modificaciones intensivas de la dosis durante los dos primeros meses de tratamiento a partir del 4º Ciclo fue de 1,2 %. La mediana de la duración de los episodios de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días y la mediana de duración de la trombocitopenia de Grado 3/4 fue de 10 días. Las pacientes tratadas con Zejula que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. En el programa clínico, se abordó la trombocitopenia con controles analíticos, modificación de la dosis y transfusión de plaquetas en caso de ser necesario (ver sección 4.2). Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de acontecimientos de trombocitopenia (trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario) en aproximadamente el 3 % de las pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13%) de las pacientes experimentaron hemorragia con trombocitopenia concurrente; todos los eventos hemorrágicos concurrentes con trombocitopenia fueron de gravedad Grado 1 o 2, excepto un evento de petequias y hematoma de Grado 3 observado simultáneamente con un evento adverso grave de pancitopenia. La trombocitopenia ocurrió con mayor frecuencia en pacientes cuyo recuento de plaquetas basal era inferior a $180 \times 10^9/l$. Aproximadamente el 76% de las pacientes que recibieron Zejula con plaquetas basales más bajas ($<180 \times 10^9/l$) sufrieron trombocitopenia de cualquier grado, y el 45% de las pacientes trombocitopenia de Grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en $<1\%$ de las pacientes que recibieron niraparib.

Anemia

En PRIMA, el 31% de las pacientes tratadas con Zejula tuvieron anemia de Grado 3-4 en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo con una mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer acontecimiento de 80 días (rango: de 15 a 533 días) y con una mediana de duración de 7 días (rango: de 1 a 119 días). Se produjo la suspensión del tratamiento debido a anemia en el 2% de las pacientes que recibieron niraparib.

En NOVA, aproximadamente el 50 % de las pacientes presentaron anemia de algún grado y el 25 % presentaron anemia de Grado 3/4. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la anemia de cualquier grado fue de 42 días, y de 85 días en el caso de los acontecimientos de Grado 3/4. La mediana de la duración de la anemia de cualquier grado fue de 63 días, y de 8 días, en el caso de los acontecimientos de Grado 3/4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con Zejula. En el programa clínico, la anemia se trató con controles analíticos, modificación de la dosis (ver sección 4.2), y cuando se requirió, con transfusiones de hematíes. Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de anemia en el 1 % de las pacientes.

Neutropenia

En PRIMA, el 21% de las pacientes tratadas con Zejula tuvieron neutropenia de Grado 3-4 en comparación con el 1% de las pacientes que recibieron placebo con una mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer acontecimiento de 29 días (rango: de 15 a 421 días) y con una mediana de duración de 8 días (rango: de 1 a 42 días). Se produjo la suspensión del tratamiento debido a neutropenia en el 2% de las pacientes que recibieron niraparib.

En NOVA, aproximadamente el 30 % de las pacientes que recibieron Zejula presentaron neutropenia de cualquier grado y el 20 % de las pacientes presentaron neutropenia de Grado 3/4. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la neutropenia de cualquier grado fue de 27 días, y de 29 días, en el caso de los acontecimientos de Grado 3/4. La mediana de la duración de la neutropenia de cualquier grado fue de 26 días, y de 13 días, en el caso de los acontecimientos de Grado 3/4. Además, se administró Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) a aproximadamente el 6 % de las pacientes tratadas con niraparib como tratamiento concomitante de la neutropenia. Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de neutropenia en el 2 % de las pacientes.

Hipertensión

En PRIMA, se produjo hipertensión de Grado 3-4 en el 6% de las pacientes tratadas con Zejula en comparación con el 1% de las pacientes que recibieron placebo con una mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer acontecimiento de 50 días (rango: de 1 a 589 días) y con una mediana de duración de 12 días (rango: de 1 a 61 días). No se suspendió el tratamiento debido a hipertensión en ningún paciente.

En NOVA, en el 19,3 % de las pacientes tratadas con Zejula se produjo hipertensión de cualquier grado. En el 8,2 % de las pacientes se produjo hipertensión de Grado 3/4. La hipertensión se trató fácilmente con medicamentos antihipertensivos. Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de la hipertensión en < del 1 % de las pacientes.

Población pediátrica

No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes pediátricas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún tratamiento específico en caso de sobredosis de Zejula y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, los facultativos deben seguir las medidas generales de apoyo y deben administrar tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos, código ATC: L01XX54.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Niraparib es un inhibidor de las enzimas de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), PARP-1 y PARP-2, que cumplen una función en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede suponer la inhibición de la actividad enzimática de la PARP y un aumento de la formación de complejos de PARP-ADN que tienen como resultado el daño del ADN, apoptosis y muerte celular. Se observó un aumento de la citotoxicidad inducida por niraparib en líneas de células tumorales con o sin deficiencias en los genes supresores de los tumores de cáncer de mama (*BRCA*) 1 y 2. En tumores de xenoinjerto derivados de pacientes (PDX) con cáncer ortóptico, de ovario epitelial seroso de alto grado, que crecieron en ratones, se ha demostrado que niraparib disminuye el crecimiento tumoral en las mutaciones *BRCA* 1 y 2, en *BRCA* no mutadas pero deficiente en recombinación homóloga (HR) y en tumores que son *BRCA* no mutadas y sin deficiencia detectable de HR.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario

PRIMA es un estudio fase III, doble ciego, controlado con placebo en el que las pacientes (n = 733) en respuesta completa o parcial a una primera línea de quimioterapia basada en platino fueron aleatorizadas 2:1 a Zejula o placebo. PRIMA empezó con una dosis de inicio de 300 mg una vez al día en 475 pacientes (de las cuales 317 fueron aleatorizadas al brazo de niraparib vs 158 al brazo de placebo) en ciclos continuos de 28 días. La dosis de inicio en PRIMA se modificó en la Enmienda 2 del Protocolo. A partir de ese momento, a las pacientes que inicialmente tenían un peso corporal \geq 77 kg y un recuento de plaquetas basal \geq 150.000/ μ l se les administró diariamente 300 mg de Zejula (3 cápsulas \times 100 mg) (n=34) o placebo (3 cápsulas) (n=21), mientras que a las pacientes que inicialmente tenían un peso corporal < 77 kg o un recuento de plaquetas basal < 150.000/ μ l se les administró diariamente 200 mg de Zejula (2 cápsulas \times 100 mg) (n=122) o placebo (2 cápsulas) (n=61).

Las pacientes fueron aleatorizadas después de completar una primera línea de quimioterapia basada en platino con/sin cirugía. Las pacientes fueron aleatorizadas en las 12 semanas siguientes al primer día del último ciclo de quimioterapia. Las pacientes tenían \geq 6 y \leq 9 ciclos de terapia basada en platino. Después de la cirugía de intervalo, las pacientes tuvieron \geq 2 ciclos post operatorios de terapia basada en platino. Las pacientes que habían recibido bevacizumab con quimioterapia pero que no pudieron recibir bevacizumab como terapia de mantenimiento no fueron excluidas del estudio. Las pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con un inhibidor del PARP, incluido Zejula. Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo podían tener enfermedad residual visible o sin enfermedad residual. Se excluyeron las pacientes con enfermedad estadio III que tenían citorreducción completa (es decir, sin enfermedad residual visible) después de la cirugía citoreductora primaria. La aleatorización se estratificó según la mejor respuesta durante el régimen de platino de primera línea (respuesta completa versus respuesta parcial), quimioterapia neoadyuvante (QTNA) (Sí vs No); y el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) [positivo (HR deficiente) vs negativo (HR competente) o no determinado]. La prueba de HRD se realizó utilizando la prueba de HRD en tejido tumoral obtenido en el momento del diagnóstico inicial. Los niveles de CA-125 debían estar en el rango normal (o una disminución de CA-125 > 90%) durante el tratamiento de primera línea del paciente y permanecer estables durante al menos 7 días.

Las pacientes comenzaron el tratamiento en el Ciclo 1/Día 1 (C1/D1) con 200 o 300 mg de Zejula o un placebo equivalente administrado una vez al día en ciclos continuos de 28 días. Las visitas clínicas se realizaron en cada ciclo (4 semanas \pm 3 días).

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), que se determinó mediante una revisión central independiente ciega (RCIC) según RECIST, versión 1.1. La supervivencia global (SG) fue un objetivo secundario clave. La SLP se realizó mediante un análisis jerarquizado: primero en la población con deficiencia de HR, luego en la población general. La mediana de edad de 62 años osciló entre 32 y 85 años entre las pacientes aleatorizadas con Zejula y de 33 a 88 años entre las pacientes aleatorizadas con placebo. El 89 por ciento de todas las pacientes eran blancas. El 69 por ciento de las pacientes aleatorizadas con Zejula y el 71% de las pacientes aleatorizadas con placebo tenían un ECOG de 0 al inicio del estudio. En la población general, el 65% de las pacientes tenía enfermedad en estadio III y el 35% tenía enfermedad en estadio IV. En la población general, la localización del tumor primario en la mayoría de las pacientes (\geq 80%) fue el ovario; la mayoría de las pacientes (> 90%) tenían tumores con histología serosa. El 67 por ciento de las pacientes recibieron QTNA. El 69 por ciento de las pacientes tuvo una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia basada en platino. Un total de 6 pacientes con niraparib habían recibido bevacizumab como tratamiento previo para su cáncer de ovario.

PRIMA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de las pacientes aleatorizadas a Zejula en comparación con placebo en la población HR deficiente y en la población general (Tabla 5 y Figuras 1 y 2).

Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la SLP después de la primera terapia posterior (SLP2) y la SG (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de eficacia – PRIMA (determinado por RCIC)

	Población con deficiencia de HR		Población general	
	Zejula (N=247)	placebo (N=126)	Zejula (N=487)	placebo (N=246)
Mediana SLP (IC 95%)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-valor	<0,0001		<0,0001	
SLP2 Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
SG* Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

* Supervivencia estimada a los dos años después de la aleatorización del 84% para las pacientes que recibieron Zejula, en comparación con el 77% para las pacientes que recibieron placebo en la población general, en el momento del análisis primario de la SLP.

Actualmente los datos de SLP2 y SG no son maduros.

Figura 1: Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores HR deficientes (población con intención de tratar, N=373)

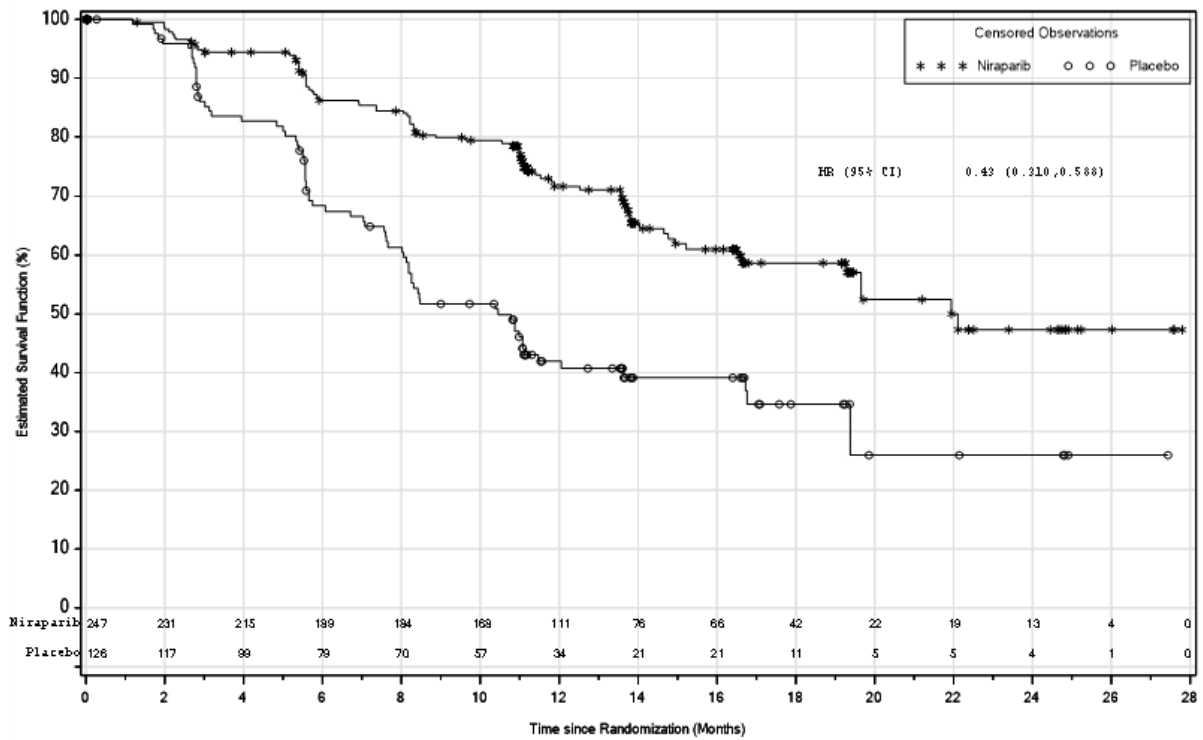
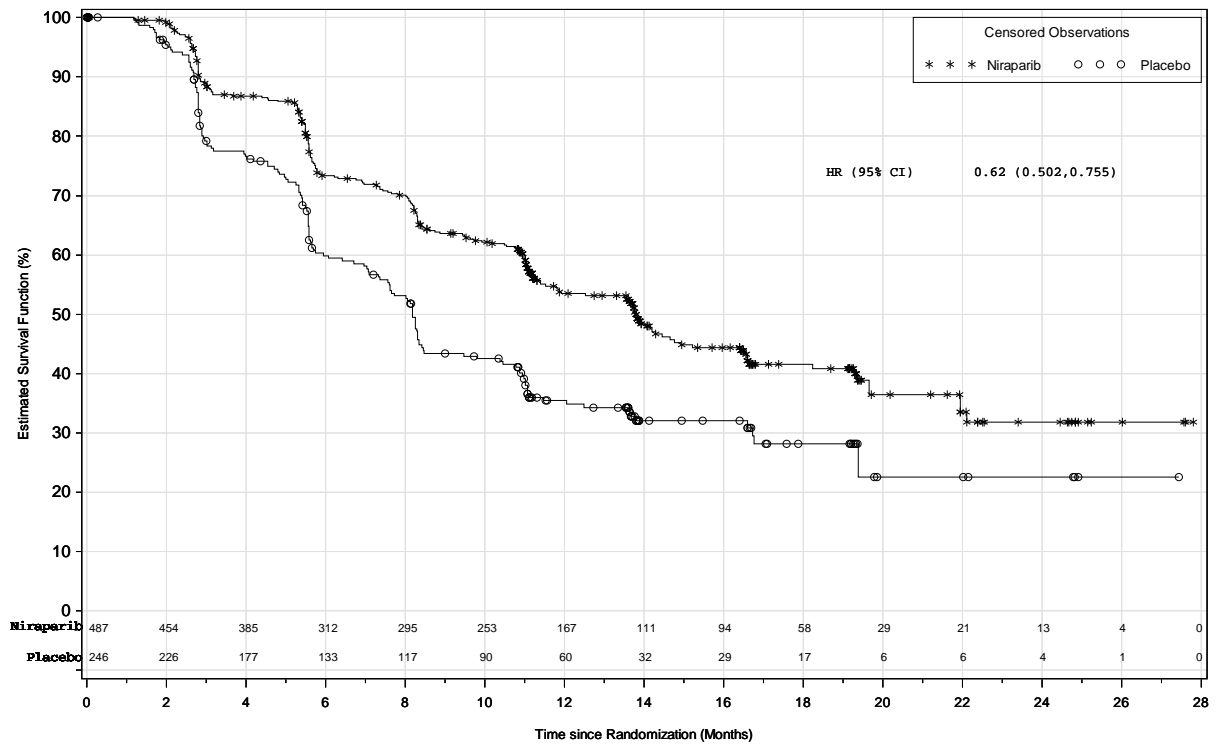


Figura 2: Supervivencia libre de progresión en la población general (población con intención de tratar, N=733)



Análisis por subgrupos

Dentro de la población HR deficiente, se observó un hazard ratio de 0,40 (IC del 95% [0,27; 0,62]) en el subgrupo de pacientes con cáncer de ovario *BRCA*mut (N = 223). En el subgrupo de pacientes con HR deficiente sin una mutación en *BRCA* (N = 150), se observó un hazard ratio de 0,50 (IC del 95% [0,31; 0,83]). En la población HRD competente (N = 249), se observó un hazard ratio de 0,68 (IC del 95% [0,49; 0,94]).

En un análisis exploratorio del subgrupo de pacientes a las que se les administró una dosis de 200 o 300 mg de Zejula según el peso o el recuento de plaquetas basales, se observó una eficacia comparable (SLP evaluada por el investigador) con un hazard ratio de 0,54 (IC del 95% [0,33; 0,91]) en la población HR deficiente, y con un hazard ratio de 0,68 (IC del 95% [0,49; 0,94]) en la población general. En el subgrupo de HR competente, la dosis de 200 mg pareció tener un efecto de tratamiento menor en comparación con la dosis de 300 mg.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída

En un ensayo clínico internacional de fase III, aleatorizado, con doble ciego, comparado con placebo (NOVA) se estudió la seguridad y la eficacia de niraparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso predominantemente de alto grado, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, recidivado, que eran sensibles a platino, definida como la respuesta completa (RC) o la respuesta parcial (RP) durante más de seis meses desde su penúltimo tratamiento basado en platino. Para ser consideradas aptas para recibir tratamiento con niraparib, las pacientes debían estar en respuesta (RC o RP) después de finalizar la última quimioterapia basada en platino. Los valores de CA-125 debían ser normales (o una disminución > 90 % de CA-125 con respecto al valor basal) después de su último tratamiento con platino, y mantenerse estable durante al menos 7 días. Las pacientes no podían haber recibido un tratamiento previo con un inhibidor de la PARP, incluido Zejula. A las pacientes que cumplían los criterios se las asignó a una de las dos cohortes, de acuerdo con los resultados de una prueba de mutación del *BRCA* de la línea germinal. En cada cohorte, se asignó aleatoriamente a las pacientes con una asignación 2:1 de niraparib y placebo. Las pacientes fueron asignadas a la cohorte *gBRCA*mut en base a las muestras de sangre del análisis *gBRCA*, realizadas previamente a la aleatorización. Se analizaron la mutación de *tBRCA* y HRD mediante la prueba HRD en tejido tumoral obtenido en el momento del diagnóstico inicial o de la recidiva.

La aleatorización dentro de cada cohorte se estratificó por el tiempo hasta la progresión después del penúltimo tratamiento con platino antes de la inclusión en el estudio (6 a < 12 meses y ≥ 12 meses); el uso o no de bevacizumab junto con la penúltima o la última pauta de platino, y la mejor respuesta durante la pauta más reciente de platino (respuesta completa y respuesta parcial).

Las pacientes empezaron el tratamiento en el Día 1 del 1^{er} Ciclo (C1/D1) con 300 mg de niraparib o con el correspondiente placebo, administrado una vez al día en ciclos continuados de 28 días. Se hicieron visitas clínicas en cada ciclo (4 semanas ± 3 días).

En el estudio NOVA, en el 48 % de las pacientes se interrumpió la dosis en el 1^{er} Ciclo. Aproximadamente el 47 % de las pacientes volvió a empezar el tratamiento a una dosis reducida en el 2^o Ciclo.

La dosis usada con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con niraparib en el estudio NOVA fue de 200 mg.

Se determinó la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1), o los signos y síntomas clínicos y el aumento de CA125. La SLP se midió desde el momento de la aleatorización (que se produjo hasta 8 semanas después de la finalización de la pauta de quimioterapia) hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.

El análisis de la eficacia principal en cuanto a la SLP se determinó mediante una evaluación central independiente, ciega y se definió prospectivamente y se evaluó por separado en la cohorte con *gBRCA*mut y en la cohorte con *gBRCA* no mutada.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron el intervalo libre de quimioterapia (ILQ), el tiempo

hasta el primer tratamiento posterior (TTP), la SLP después del primer tratamiento posterior (SLP2), el tiempo hasta el segundo tratamiento posterior (TSTP) y la SG (supervivencia global).

En general, los datos demográficos, las características basales de la enfermedad y el historial de tratamiento previo estaban bien equilibrados entre los brazos de niraparib y placebo en el *gBRCAmut* (n = 203) y la de *gBRCA* no mutada (n = 350). Las medianas de edad variaron entre 57 y 63 años en todos los tratamientos y cohortes. La principal localización del tumor en la mayoría de las pacientes (> 80 %) en cada cohorte fue el ovario; la mayoría de las pacientes (> 84 %) tenía tumores con tipo histológico seroso. Una alta proporción de pacientes en ambos grupos de tratamiento y en ambas cohortes habían recibido tres o más líneas de quimioterapia anteriormente, incluidos el 49 % y el 34 % de las pacientes tratadas con niraparib en las cohortes con *gBRCA mut* y *gBRCA no mutada*, respectivamente. La mayoría de las pacientes tenían entre 18 y 64 años (78 %), eran de raza blanca (86 %) y tenían un estado funcional ECOG de 0 (68 %).

En la cohorte con *gBRCA mut*, la mediana del número de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo que recibió niraparib que en el que recibió placebo (14 y 7 ciclos, respectivamente). Un mayor número de pacientes que recibieron niraparib continuaron el tratamiento durante más de 12 meses en comparación con el grupo de placebo (54,4% y 16,9% respectivamente).

En la cohorte total con *gBRCA no mutada*, la mediana del número de ciclos de tratamiento fue más alta en el grupo que recibió niraparib que en el que recibió placebo (8 y 5 ciclos, respectivamente). Un mayor número de pacientes que recibieron niraparib continuaron el tratamiento durante más de 12 meses en comparación con el grupo de placebo (34,2 % y 21,1 %, respectivamente).

El estudio cumplió su objetivo principal de mejoría estadísticamente significativa de la SLP en cuanto al tratamiento de mantenimiento con niraparib en la monoterapia, comparado con el placebo, en la cohorte con *gBRCA mut* (HR: 0,27; IC* 95 %: 0,173; 0,410; p < 0,0001), así como en la totalidad de la cohorte con *gBRCA no mutada* (HR: 0,45; IC* 95 %: 0,338; 0,607; p < 0,0001). La tabla 6 y Figuras 3 y 4 muestran los resultados correspondientes de la variable principal de eficacia de SLP de las poblaciones (cohorte con *gBRCA mut* y la totalidad de la cohorte con *gBRCA no mutada*). Un análisis de la sensibilidad de la SLP evaluada por el investigador demostró los siguientes resultados en la cohorte con *gBRCA mut*: HR:0,27 (IC* 95 %: 0,182; 0,401; p < 0,0001); mediana de la SLP: 14,8 meses (IC* 95 %: 12,0; 16,6) con niraparib y mediana de la SLP: 5,5 meses (IC* 95 %: 4,9; 7,2) con placebo, y en la cohorte con *gBRCA no mutada*: HR: 0,53 (IC* 95 %: 0,405; 0,683; p < 0,0001); mediana de la SLP: 8,7 meses (IC* 95 %: 7,3; 10,0) con niraparib y mediana de la SLP: 4,3 meses (IC* 95 %: 3,7; 5,5) con placebo.

Tabla 6: Resumen de los resultados correspondientes al objetivo principal en el estudio NOVA.

	Cohorte con <i>gBRCA</i> muta		Cohorte con <i>gBRCA</i> no mutada	
	Niraparib (n = 138)	Placebo (n = 65)	Niraparib (n = 234)	Placebo (n = 116)
Mediana de la SLP (IC* 95 %)	21,0 (12,9; NA)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio(HR) (Nir:plac) (IC* 95 %)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

* IC indica intervalo de confianza.

Antes del desenmascaramiento del estudio, se examinó la presencia de la HRD en los tumores de las pacientes, mediante una prueba experimental de HRD, que evalúa tres medidas indirectas de inestabilidad genómica del tumor: pérdida de la heterocigosidad, desequilibrio alélico telomérico (TAI) y transiciones a gran escala del estado. En el grupo HR deficiente, el hazard ratio fue de 0,38 (IC 95 %: 0,243; 0,586; p < 0,0001). En el grupo HR competente, el hazard ratio fue de 0,58 (IC 95 %: 0,361; 0,922; p ≤ 0,0226). La prueba experimental no pudo discriminar qué pacientes se beneficiarían o no del tratamiento de mantenimiento con niraparib.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en la cohorte de *gBRCA mut*, de acuerdo con la evaluación del CEI (población con intención de tratar: n = 203)

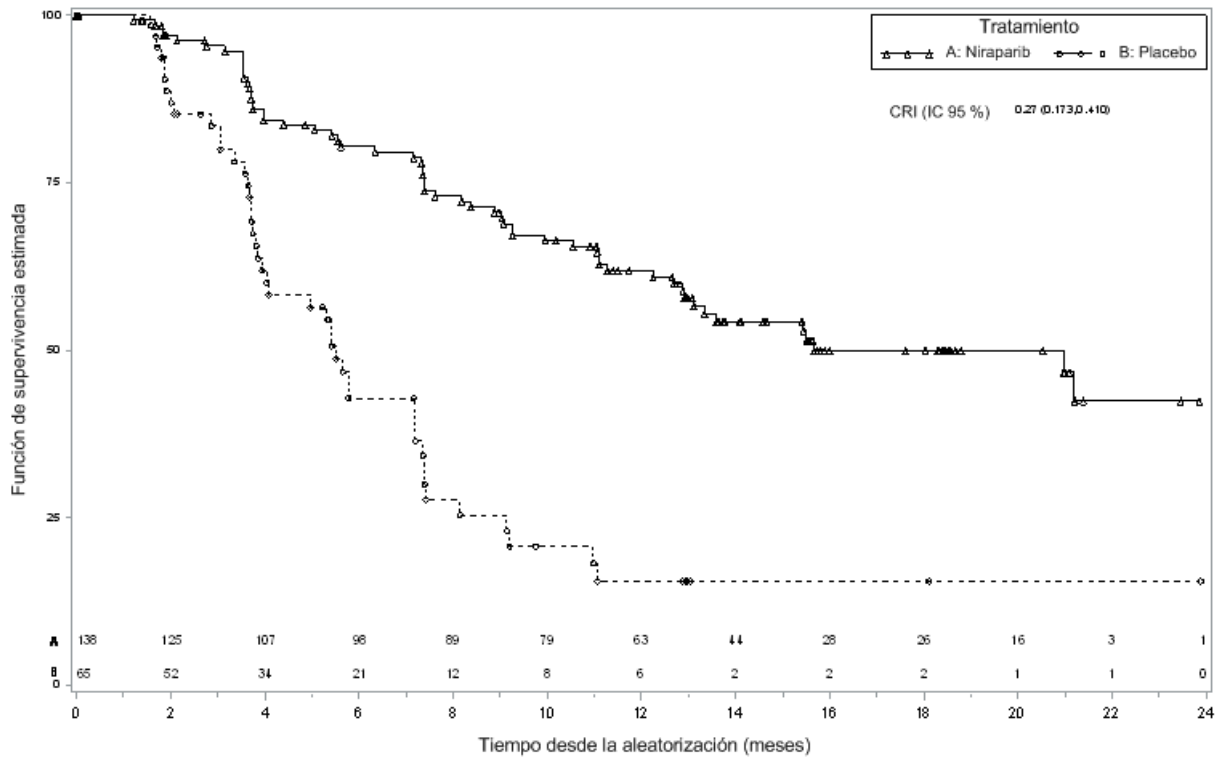
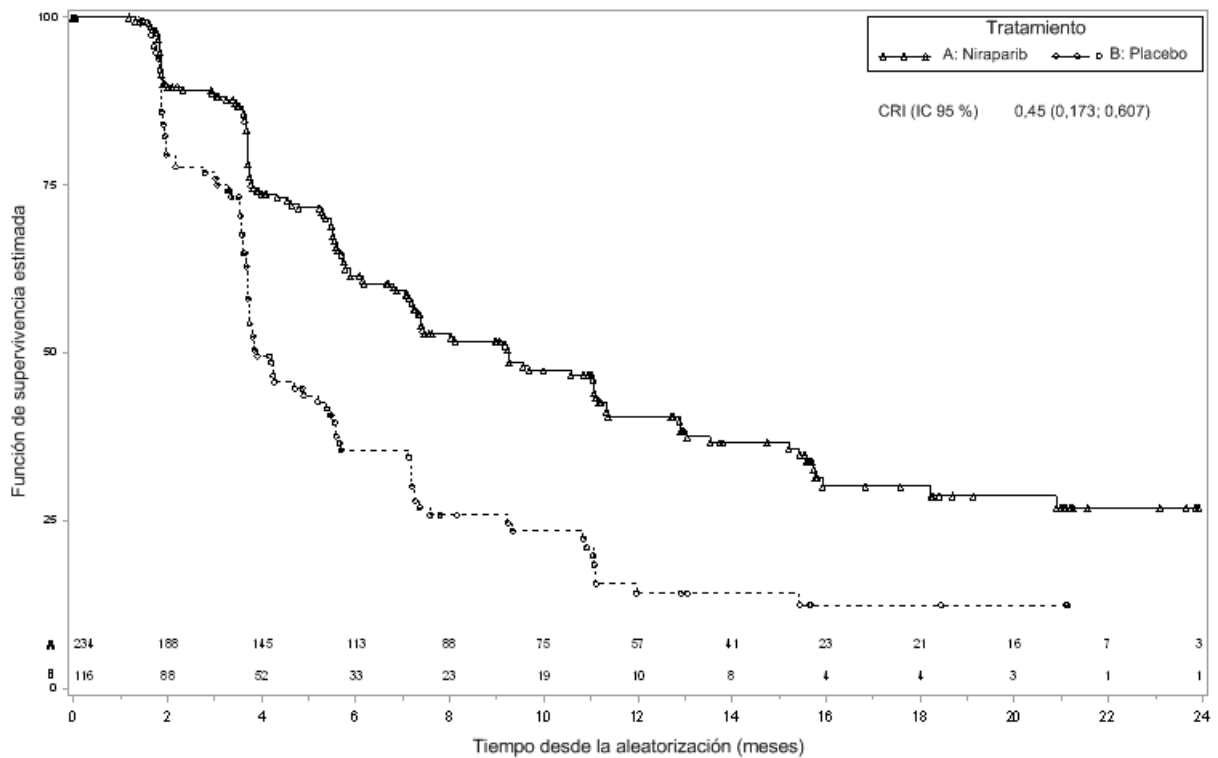


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en la cohorte de *gBRCA no mutada*, de acuerdo con la evaluación del IRC (población con intención de tratar, n = 350)



Las variables secundarias: ILQ, TPTP y SLP2 demostraron una diferencia del tratamiento estadísticamente significativo y persistente a favor del grupo tratado con niraparib en la cohorte de

gBRCA mut y en toda la cohorte de *gBRCA* no mutada (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios secundarios de valoración*

Variable	<i>gBRCA</i> mutada		<i>gBRCA</i> no mutada	
	Zejula (n = 138)	Placebo (n = 65)	Zejula (n = 234)	Placebo (n = 116)
Intervalo libre de quimioterapia				
Mediana (IC 95 %) – meses	22,8 (17,9 - NA)	9,4 (7,9 - 10,6)	12,7 (11,0 - 14,7)	8,6 (6,9 - 10,0)
Valor de <i>p</i>	< 0,001		< 0,001	
Hazard Ratio (HR) (IC 95 %)	0,26 (0,17 - 0,41)		0,50 (0,37 - 0,67)	
Tiempo hasta el primer tratamiento posterior				
Mediana (IC 95 %) – meses	21,0 (17,5 - NA)	8,4 (6,6 - 10,6)	11,8 (9,7 - 13,1)	7,2 (5,7 - 8,5)
Valor de <i>p</i>	< 0,001		< 0,001	
Hazard ratio (HR) (IC 95 %)	0,31 (0,21 - 0,48)		0,55 (0,41 - 0,72)	
Supervivencia sin progresión 2				
Mediana (IC 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 de <i>p</i>	0,006		0,03	
Hazard ratio (HR) (IC 95 %)	0,48 (0,28 - 0,82)		0,69 (0,49 - 0,96)	

*IC indica intervalo de confianza, *gBRCA*mut: *BRCA* mutada en la línea germinal, y NA: no alcanzado.

Los resultados notificados por las pacientes (PRO) obtenidos de cuestionarios validados (FOSI y EQ5D) indican que las pacientes tratadas con niraparib no comunicaron ninguna diferencia en relación a las pacientes tratadas con el placebo en las medidas asociadas con la calidad de vida (QoL).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Zejula en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de ovario (excepto el rhabdomyosarcoma y los tumores de células germinales).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de una dosis única de 300 mg de niraparib en ayunas, niraparib fue medido en el plasma al cabo de 30 minutos, donde se alcanzó una concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) de niraparib en aproximadamente 3 horas [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Después de varias dosis por vía oral de niraparib de 30 a 400 mg una vez al día, la acumulación del niraparib fue de aproximadamente 2 a 3 veces.

Las exposiciones sistémicas ($C_{máx}$ y AUC) al niraparib aumentaron en una manera proporcional a la

dosis cuando la dosis de niraparib aumentó de 30 mg a 400 mg. La biodisponibilidad absoluta del niraparib es de aproximadamente el 73 %, lo que indica un efecto mínimo de primer paso. En un análisis farmacocinético poblacional de niraparib, se estimó la variabilidad interindividual de la biodisponibilidad con un coeficiente de variación (CV) del 31%.

La administración concomitante de una comida hipergrasa no afectó de manera significativa a las propiedades farmacocinéticas del niraparib después de la administración de 300 mg de niraparib.

Distribución

Niraparib se unió de manera moderada a las proteínas en el plasma humano (83,0 %), principalmente con albúmina sérica. En un análisis farmacocinético poblacional de niraparib, el volumen de distribución aparente (V_d/F) fue de 1.311 L (basado en una paciente de 70 kg) en las pacientes con cáncer (CV 116%), lo que indica una amplia distribución tisular de niraparib.

Biotransformación

Niraparib es metabolizado principalmente por carboxilesterasas (CE) para formar un metabolito inactivo principal, M1. En un estudio de balance de masas, M1 y M10 (los glucurónidos de M1 formados posteriormente) fueron los principales metabolitos circulantes.

Eliminación

Después de una dosis única de 300 mg niraparib por vía oral, el tiempo de semivida terminal media ($t_{1/2}$) de niraparib osciló entre 48 y 51 horas (aproximadamente 2 días). En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento total aparente (CL/F) de niraparib fue de 16,5 l/h en las pacientes con cáncer (CV 23,4%).

Niraparib se elimina principalmente por las vías hepatobiliar y renal. Después de una administración por vía oral de una dosis única de 300 mg de [^{14}C] niraparib, se recuperó una media del 86,2 % (rango de límites, 71 % a 91 %) de la dosis en la orina y las heces durante 21 días. La recuperación radioactiva en la orina fue del 47,5 % (rango de 33,4 % a 60,2 %), y en las heces, el 38,8 % (rango de 28,3 % a 47,0 %) de la dosis. En muestras agrupadas, recogidas durante 6 días, se recuperó el 40,0 % de la dosis en la orina, principalmente como metabolitos, y el 31,6 % de la dosis se recuperó en las heces, principalmente como niraparib inalterado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En el análisis farmacocinético poblacional, las pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min) y moderada (30-60 ml/min), tuvieron un aclaramiento de niraparib levemente reducido en comparación con individuos con una función renal normal (del 7-17% mayor exposición en insuficiencia renal leve y del 17-38% mayor exposición en insuficiencia renal moderada). La diferencia en la exposición se considera que no justifica un ajuste de dosis. En los estudios clínicos no se identificó a ninguna paciente con insuficiencia renal grave preexistente o con nefropatía terminal sometida a hemodiálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos en pacientes, la insuficiencia hepática preexistente, leve o moderada, no afectó a la depuración de niraparib. No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del niraparib en las pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Peso, edad y raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aumento de peso aumenta el volumen de distribución de niraparib. No se identificó impacto del peso en el aclaramiento y la exposición de

niraparib. El peso corporal no justifica un ajuste de dosis, desde el punto de vista farmacocinético.

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el aumento de la edad disminuía el aclaramiento de niraparib. La media de exposición en una paciente de 91 años se estimó un 23% mayor que en una paciente de 30 años. No se considera que el impacto de la edad justifique un ajuste de dosis.

No hay datos suficientes entre razas para concluir su impacto sobre la farmacocinética de niraparib.

Población pediátrica

No se ha llevado a cabo ningún estudio para investigar las propiedades farmacocinéticas de niraparib en las pacientes pediátricas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad

In vitro, niraparib inhibió el transportador de la dopamina, DAT, a niveles de concentración inferiores a los niveles de exposición en seres humanos. En ratones, dosis únicas de niraparib aumentaron los niveles intracelulares de dopamina y de los metabolitos en el córtex. Se observó una disminución de la actividad psicomotriz en uno de dos estudios en ratones con una dosis única. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. No se observó ningún efecto en los parámetros conductuales o neurológicos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, a concentraciones calculadas de exposición del SNC parecidas o inferiores a los valores esperados de exposición terapéutica.

Toxicidad con dosis repetidas

Se observó una disminución de la espermatogénesis en ratas y perros con niveles de exposición inferiores a los vistos en la clínica y fue en gran medida reversible en un plazo de 4 semanas después del cese de la administración.

Genotoxicidad

Niraparib no fue mutágeno en la prueba del ensayo de mutación bacteriana inversa (de Ames) pero fue clastógeno en un ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro* y en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de la rata *in vivo*. Esta clastogenia es congruente con la inestabilidad genómica resultante de la farmacología principal de niraparib e indica la posibilidad de genotoxicidad en los seres humanos.

Toxicología para la reproducción

No se han hecho estudios de toxicidad para la reproducción y para el desarrollo con niraparib.

Carcinogénesis

No se han hecho estudios de carcinogénesis con el niraparib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Estearato de magnesio

Lactosa monohidrato

Envoltura de la cápsula
Dióxido de titanio (E 171)
Gelatina
Azul brillante FCF (E 133)
Eritrosina (E 127)
Tartrazina (E 102)

Tinta para impresión
Goma laca (E 904)
Propilenglicol (E 1520)
Hidróxido de potasio (E 525)
Óxido de hierro negro (E 172)
Hidróxido de sodio (E 524)
Povidona (E 1201)
Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters perforados de dosis unitaria de Aclar/PVC/papel aluminio en cajas de 84 × 1, 56 × 1 y 28 × 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

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

Fecha de la primera autorización: 16 de noviembre de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
 - Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- ### **• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para investigar más a fondo la eficacia de niraparib como tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino, el TAC debe proporcionar el análisis final para la SG y los análisis actualizados de TPTP, SLP-2 y los resultados para la próxima terapia contra el cáncer del estudio PRIMA.	31 Diciembre 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zejula 100 mg cápsulas duras
niraparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y tartracina (E 102). Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura
84 × 1 cápsulas duras
56 × 1 cápsulas duras
28 × 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZEJULA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zejula 100 mg cápsulas
niraparib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zejula 100 mg cápsulas duras

Niraparib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zejula y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zejula
3. Cómo tomar Zejula
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zejula
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zejula y para qué se utiliza

Qué es Zejula y cómo actúa

Zejula contiene el principio activo llamado niraparib. Niraparib es un tipo de medicamento antineoplásico denominado inhibidor de la PARP. Los inhibidores de la PARP bloquean una enzima llamada poli [difosfato de adenosina ribosa] polimerasa (PARP). La PARP ayuda a las células a reparar el ADN dañado, por lo que su bloqueo significa que no se puede reparar el ADN de las células cancerosas. Esto se traduce en la muerte de las células tumorales, lo que ayuda a controlar el cáncer.

Para qué se utiliza Zejula

Zejula se utiliza en las mujeres adultas para el tratamiento del cáncer de ovario, de las trompas de Falopio (una parte del aparato reproductor femenino que conecta los ovarios con el útero) o del peritoneo (la membrana que recubre el abdomen).

Se utiliza después de que el cáncer ha:

- respondido al tratamiento anterior con quimioterapia basada en platino, o
- reaparece (recaída) después de que el cáncer haya respondido al tratamiento anterior con quimioterapia estándar basada en platino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zejula

No tome Zejula

- si es alérgica al niraparib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento o mientras toma este medicamento, si se aplica algunas de las siguientes condiciones en su caso:

Número bajo de células de la sangre

Zejula reduce el recuento de células de la sangre, por ejemplo, el número de glóbulos rojos (anemia), el número de glóbulos blancos (neutropenia) o el número de plaquetas (trombocitopenia). Entre los signos y síntomas que es necesario controlar se cuentan la fiebre o la infección, y los moretones o sangrado anormales (ver más información en la sección 4). Su médico le hará análisis de sangre con regularidad en el transcurso de su tratamiento.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Rara vez, el bajo recuento de células sanguíneas puede ser un signo de problemas más graves con la médula ósea, como el "síndrome mielodisplásico" (SMD) o la "leucemia mieloide aguda" (LMA). Su médico tal vez desee hacer un examen de su médula ósea para comprobar estos problemas.

Hipertensión arterial

Zejula puede ocasionar un aumento de la tensión arterial, que en algunos casos puede ser grave. Su médico le medirá la tensión arterial con regularidad en el transcurso de su tratamiento. También puede darle un medicamento para tratar la hipertensión arterial y, si es necesario, ajustarle la dosis de Zejula. Su médico puede aconsejarle un control de la presión arterial en el domicilio y darle instrucciones de que contacte con él en caso de un aumento de la presión arterial.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Al tratamiento de Zejula, se le ha asociado un efecto adverso neurológico raro llamado Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES). Si tiene dolor de cabeza, cambios en la visión, confusión o convulsiones con o sin presión arterial alta, contacte con su médico.

Niños y adolescentes

Los niños menores de 18 años no deben recibir Zejula. No se ha estudiado este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zejula

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

No se debe tomar Zejula durante el embarazo, ya que podría dañar al bebé. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Zejula, y debe seguir usando un método anticonceptivo fiable durante 1 mes después de tomar la última dosis. Su médico le pedirá que confirme que no está embarazada mediante una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si se queda embarazada mientras toma Zejula.

Lactancia

No se debe tomar Zejula si está en periodo de lactancia, ya que no se sabe si pasa a la leche materna. Si está dando el pecho, debe parar antes de empezar a tomar Zejula, y no debe volver a dar el pecho hasta 1 mes después de tomar la última dosis. Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando tome Zejula, este medicamento puede hacer que se sienta débil, cansada o mareada y, por lo tanto, puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga precaución al conducir o utilizar máquinas.

Zejula contiene lactosa

Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Zejula contiene tartrazina (E 102)

Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Zejula

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Para el cáncer de ovario que ha respondido al primer tratamiento con quimioterapia basada en platino

La dosis inicial recomendada es de 200 mg (dos cápsulas de 100 mg), tomadas juntas una vez al día, con o sin alimentos. Si pesa ≥ 77 kg y tiene un recuento de plaquetas $\geq 150.000/\mu\text{l}$ antes de comenzar el tratamiento, la dosis inicial recomendada es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), tomadas juntas una vez al día, con o sin alimentos.

Para el cáncer de ovario que reaparece (recaída)

La dosis inicial recomendada es de 300 mg (tres cápsulas) tomadas juntas, una vez al día, con o sin alimentos.

Tome Zejula aproximadamente a la misma hora todos los días. Si toma Zejula al acostarse, puede ayudarle a hacer frente a las náuseas.

Trague las cápsulas enteras, con algo de agua. No mastique ni triture las cápsulas.

El médico puede recomendar una dosis más baja si sufre efectos adversos (como náuseas, cansancio, sangrado o moretones anormales o anemia).

El médico la verá con regularidad y usted seguirá tomando Zejula con normalidad siempre que obtenga un beneficio y no sufra efectos adversos inaceptables.

Si toma más Zejula del que debe

Si toma una dosis más alta de la normal, consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Zejula

No tome otra dosis si olvida una dosis o vomita después de tomar Zejula. Tome la siguiente dosis a la hora programada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte de inmediato con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos GRAVES: puede necesitar tratamiento médico urgente:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Moretones o sangrado durante un tiempo más prolongado del habitual si se lastima: estos pueden ser signos de un bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia).
- Tener dificultad para respirar, sentirse muy cansado, tener la piel pálida o la frecuencia cardíaca elevada pueden ser signos de un bajo recuento de glóbulos rojos (anemia).
- Fiebre o infección: el bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) puede aumentar el riesgo

de infección. Los signos pueden consistir en fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o de confusión, tos, dolor o sensación de ardor al orinar. Algunas infecciones pueden ser graves y pueden provocar la muerte.

- Disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucocitopenia).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Reacción alérgica (incluyendo una reacción alérgica grave que puede poner en peligro su vida). Los signos incluyen erupción cutánea intensa y con picazón (urticaria) e hinchazón, a veces de la cara o la boca (angioedema), que causan dificultad para respirar y colapso o pérdida de conocimiento.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Un aumento repentino de la presión arterial, que puede ser una emergencia médica que podría provocar daños en los órganos o poner en peligro su vida.
- Un estado cerebral con síntomas que incluyen convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y cambios en la visión (Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible o PRES), que es una emergencia médica que podría provocar daños en los órganos o poner en peligro su vida.

Hable con su médico si presenta cualquier otro efecto adverso. Estos pueden ser los siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de malestar (náuseas)
- Acidez de estómago (dispepsia)
- Disminución del número de glóbulos blancos en sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia)
- Sensación de cansancio
- Sensación de debilidad
- Estreñimiento
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Disminución del apetito
- Moqueo o nariz congestionada
- Diarrea
- Dificultad para respirar
- Dolor de espalda
- Dolor de las articulaciones • Hipertensión arterial
- Indigestión
- Mareos
- Tos
- Infección de las vías urinarias
- Palpitaciones (sensación de pulso acelerado o que late más rápido de lo normal)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Reacción de tipo quemadura solar después de la exposición a la luz
- Hinchazón de los pies, tobillos, piernas y/o manos
- Niveles bajos de potasio en la sangre
- Inflamación o hinchazón de las vías respiratorias entre la boca y la nariz y los pulmones, bronquitis
- Hinchazón del abdomen
- Sensación de preocupación, nerviosismo o inquietud
- Sensación de tristeza, depresión
- Sangrado nasal
- Disminución de peso
- Dolor muscular

- Color rosado en los ojos (*conjuntivitis*)
- Latidos rápidos del corazón que pueden causar mareo, dolor en el pecho o dificultad para respirar
- Boca seca
- Inflamación de la boca, del tubo digestivo o de ambos
- Erupción cutánea
- Aumento de los valores de los análisis en la sangre
- Análisis de sangre alterado
- Sabor anormal en la boca

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Estado de confusión
- Inflamación de los pulmones que puede causar falta de aire y dificultad para respirar (neumonitis no infecciosa).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zejula

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD y el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No utilice este medicamento si observa indicios de deterioro o signos de manipulación del envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zejula

- El principio activo es niraparib. Cada cápsula dura contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib.
- Los demás componentes (excipientes) son:
 contenido de la cápsula: estearato de magnesio, lactosa monohidrato
 envoltura de la cápsula: dióxido de titanio (E 171), gelatina, azul brillante FCF (E 133), eritrosina (E 127), tartrazina (E 102)
 tinta de impresión: goma laca (E 904), propilenglicol (E 1520), hidróxido de potasio (E 525), óxido de hierro negro (E 172), hidróxido de sodio (E 524), povidona (E 1201), y dióxido de titanio (E171).

Este medicamento contiene lactosa y tartrazina. Para más información, consulte el apartado 2.

Aspecto de Zejula y contenido del envase

Las cápsulas duras de Zejula tienen un cuerpo opaco de color blanco y una cápsula de cierre opaca de color morado. En el cuerpo de la cápsula, opaco de color blanco, está impreso "100 mg" con tinta negra, y en la cápsula de cierre de la cápsula, de color morado, está impreso "Niraparib" con tinta blanca. Las cápsulas contienen un polvo blanco a blanquecino.

Las cápsulas duras están envasadas en envases blíster de:

- 84 × 1 cápsulas duras
- 56 × 1 cápsulas duras
- 28 × 1 cápsulas duras

Titular de la autorización de comercialización

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксосмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE PROTECCIÓN DE LA
COMERCIALIZACIÓN DURANTE UN AÑO PRESENTADAS POR LA AGENCIA
EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **protección de la comercialización durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 14, apartado 11, del Reglamento (CE) nº 726/2004, y considera que la nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.