Este documento é a informação do medicamento aprovada para Zejula, tendo sido destacadas as alterações desde o procedimento anterior que afetam a informação do medicamento (EMEA/H/C/004249/II/0056).

Para mais informações, consultar o sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>

**ANEXO I**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**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 0,0172 mg do corante tartrazina (E 102).

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 cancro epitelial avançado (Estadios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.
* como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial seroso do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina as quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina.

**4.2 Posologia e modo de administração**

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

Posologia

*Tratamento de manutenção de primeira linha do cancro do ovário*

A dose inicial recomendada de Zejula é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia. No entanto, para doentes que pesem ≥ 77 kg e apresentem contagem de plaquetas na linha de base ≥ 150.000/μl, a dose inicial recomendada de Zejula é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), administrada uma vez por dia (ver secção 4.4. e 4.8).

*Tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente*

A dose é de três cápsulas de 100 mg uma vez por 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 ou toxicidade.

*Dose em falta*

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

*Ajuste da dose em caso de reações adversas*

As modificações de dose recomendadas para as reações adversas estão listadas nas Tabelas 1, 2 e 3.

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 depois reiniciar então com a mesma dose. Caso a reação adversa se repita, recomenda-se interromper o tratamento e depois reiniciar com a dose mais baixa. Se as reações adversas persistirem para além de uma interrupção de 28 dias, recomenda-se que Zejula seja descontinuado. Se as reações adversas não forem controláveis com esta estratégia de interrupção e redução da dose, recomenda-se que Zejula seja descontinuado.

**Tabela 1: Modificações da dose recomendadas para as reações adversas**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nível de dose inicial** | **200 mg** | **300 mg** |
| Primeira redução de dose | 100 mg/dia | 200 mg/dia (duas cápsulas de 100 mg) |
| Segunda redução de dose | Descontinuar Zejula. | 100 mg/dia a (uma cápsula de 100 mg) |

a Descontinuar Zejula caso seja necessária redução de dose adicional inferior a 100 mg/dia.

**Tabela 2: Modificações 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:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa.  • Reiniciar Zejula com um nível de dose reduzida de acordo com a Tabela 1. |
| Segunda ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida ou descontinuar de acordo com a Tabela 1. |
| 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 Acontecimentos Adversos.

**Tabela 3: Modificações 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 ≤ 10.000/μl, 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 de acordo com a Tabela 1. |
| Contagem de plaquetas < 100.000/μl | Primeira ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a ≥ 100.000/µl.  • Reiniciar Zejula em dose igual ou reduzida de acordo com a Tabela 1, com base na avaliação clínica.  • Se, em algum momento, a contagem de plaquetas for < 75.000/μl, reiniciar com dose reduzida de acordo com a Tabela 1. |
| Segunda ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a ≥ 100.000/µl.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1.  • 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 por dia. |
| Neutrófilos < 1.000/µl ou Hemoglobina < 8 g/dl | • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de neutrófilos voltar a ≥ 1.500/µl ou a hemoglobina voltar a ≥ 9 g/dl.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1.  • 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 por dia. |
| Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloide aguda  (LMA) | • Descontinuar Zejula permanentemente. |

*Doentes com baixo peso corporal em tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente*

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 idosas (≥ 65 anos). Os dados clínicos sobre doentes de idade igual ou superior a 75 anos são limitados.

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existem dados em 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 ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (quer aspartato aminotransferase (AST) > limite superior normal (LSN) e bilirrubina total (TB) ≤ LSN ou qualquer AST e TB > 1,0 x - 1,5 x LSN). Para doentes com compromisso hepático moderado (qualquer AST e TB > 1,5 x - 3 x LSN), a dose inicial recomendada de Zejula é 200 mg uma vez por dia. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (qualquer AST e TB > 3 x LSN); utilizar com precaução nesses doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

*Doentes com um índice de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 a 4*

Não estão disponíveis dados clínicos em 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

Zejula é administrado por via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. As cápsulas não devem ser mastigadas nem esmagadas.

As cápsulas de Zejula podem ser tomadas sem ter em conta as refeições (see section 5.2).

**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

Foram notificadas reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) em doentes tratadas com Zejula (ver secção 4.8). As doentes com peso corporal mais baixo ou contagem de plaquetas mais baixa na linha de base podem estar em risco mais elevado de trombocitopenia de Grau 3+ (ver secção 4.2).

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 incluindo pancitopenia 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 observados casos de síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluindo casos com desfecho fatal, em doentes tratadas com Zejula em monoterapia ou terapêutica de associação em ensaios clínicos e pós-comercialização (ver seção 4.8).

Nos ensaios clínicos, a duração do tratamento com Zejula em doentes antes de desenvolverem SMD/LMA variou de 0,5 meses a > 4,9 anos. Os casos eram típicos de SMD/LMA secundária, relacionada com o tratamento oncológico. Todas as doentes receberam regimes de quimioterapia contendo platina e muitas também tinham igualmente recebido outros agentes prejudiciais para o ADN e radioterapia. Algumas doentes tinham antecedentes de supressão da medula óssea. No estudo NOVA, a incidência de SMD/LMA foi maior na coorte *gBRCAmut* (7,4%) do que na coorte *non-gBRCAmut* (1,7%).

Para suspeita de SMD/LMA ou toxicidades hematológicas prolongadas, o doente deve ser encaminhado para um hematologista para uma avaliação adicional. Se a SMD/LMA for confirmada, o tratamento com Zejula deve ser descontinuado e a doente devidamente tratada.

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva

Foi relatada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com o uso de Zejula (ver secção 4.8). A hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Zejula. A tensão arterial deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante dois meses, depois monitorizada mensalmente durante o primeiro ano e periodicamente depois disso, durante o tratamento com Zejula. Pode ser considerada a monitorização da tensão arterial em casa para doentes adequados com instrução para contactar o seu prestador de cuidados de saúde em caso de aumento da tensão arterial.

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.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Houve notificações de PRES em doentes a receber Zejula (ver seção 4.8). PRES é uma doença neurológica rara, reversível que se pode apresentar com desenvolvimento rápido de sintomas que incluem convulsões, cefaleia, alteração do estado mental, perturbação visual ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente imagiologia por ressonância magnética (IRM).

Em caso de PRES, é recomendado descontinuar Zejula e tratar sintomas específicos incluindo hipertensão. É desconhecida a segurança de reiniciar o tratamento com Zejula em doentes que experienciaram PRES previamente.

Gravidez/contraceção

Zejula não deve ser usado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam dispostas a usar contraceção altamente eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após terem 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.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático grave podem ter exposição ao niraparib aumentada baseado em dados de doentes com compromisso hepático moderado, e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 5.2).

Lactose

As cápsulas de Zejula contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção 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 imunossupressores.

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

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com niraparib.

*Efeitos de niraparib sobre outros medicamentos*

*Indução da CYP1A2*

*In vitro,* niraparib induz a CYP1A2. Portanto, recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substâncias ativas cujo metabolismo depende da CYP1A2 e, em particular, aquelas com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, clozapina, teofilina e ropinirol).

*Inibição de transportadores de efluxo glicoproteína-P (gp-P) Proteína de Resistência do Cancro da Mama (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) e MATE1/2K)].*

*In vitro,* o niraparib é um inibidor da gp-P. Como não existem dados clínicos disponíveis, não se pode excluir que o niraparib possa aumentar a exposição sistémica de outros medicamentos transportados por gp-P que sejam sensíveis à inibição intestinal de gp-P (por exemplo, dabigatrano etexilato).

In vitro, o niraparib é um inibidor de BCRP. Não se pode excluir uma interação clinicamente relevante com substratos de BCRP. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando o niraparib for administrado juntamente com substratos do BCRP (por exemplo: irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato), devido ao risco de aumento da exposição sistémica.

Niraparib é um inibidor de MATE1 e MATE2K *in vitro*. As concentrações plasmáticas de metformina podem aumentar quando administradas concomitantemente com niraparib. Recomenda-se uma monitorização rigorosa da glicémia ao iniciar ou interromper o niraparib em doentes que estejam a tomar metformina. Pode ser necessário ajustar a dose de metformina.

**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 altamente eficaz durante o tratamento e durante 6 meses 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. As doentes que tomam Zejula podem apresentar astenia, fadiga, tonturas ou dificuldades de concentração. As doentes que apresentem estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas de todos os graus que ocorreram em ≥ 10% das 851 doentes em tratamento com Zejula em monoterapia no conjunto dos ensaios PRIMA (dose inicial de 200 mg ou 300 mg) e NOVA foram náuseas, anemia, trombocitopenia, fadiga, obstipação, vómitos, cefaleias, insónia, contagem de plaquetas diminuída, neutropenia, dor abdominal, apetite diminuído, diarreia, dispneia, hipertensão, astenia, tonturas, contagem de neutrófilos diminuída, tosse, artralgia, dor de costas, contagem de glóbulos brancos diminuída e afrontamentos.

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 com base nos ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização em doentes que receberam Zejula em monoterapia (ver Tabela 4).

As frequências da ocorrência de efeitos indesejáveis são baseadas em dados de eventos adversos agrupados gerados a partir dos estudos PRIMA e NOVA (dose inicial fixa de 300 mg/dia), onde a exposição do doente é conhecida e definidas como:

Muito frequentes: ≥ 1/10

Frequentes: ≥ 1/100 a < 1/10

Pouco frequentes: ≥ 1/1000 a < 1/100

Raros: ≥ 1/10 000 a <1/1000

Muito raros: < 1/10 000

Em cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4: Lista tabelada de reações adversas**

| **Classe de sistemas de órgãos** | **Frequência de todos os graus CTCAE** | **Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE** |
| --- | --- | --- |
| Infeções e infestações | **Muito frequentes**  Infeção do trato urinário  **Frequentes**  Bronquite, conjuntivite | **Pouco frequentes**  Infeção do trato urinário, bronquite |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos) | **Frequentes**  Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide agudaa | **Frequentes**  Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide agudaa |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | **Muito frequentes**  Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia  **Pouco frequentes**  Pancitopenia, neutropenia febril | **Muito frequentes**  Trombocitopenia, anemia, neutropenia  **Frequentes**  Leucopenia  **Pouco frequentes**  Pancitopenia, neutropenia febril |
| Doenças do sistema imunitário | **Frequentes**  Hipersensibilidadeb | **Pouco frequentes**  Hipersensibilidade |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | **Muito frequentes**  Apetite diminuído  **Frequentes**  Hipocaliemia | **Frequentes**  Hipocaliemia  **Pouco frequentes**  Apetite diminuído |
| Perturbações do foro psiquiátrico | **Muito frequentes**  Insónia  **Frequentes**  Ansiedade, depressão,  Insuficiência cognitivac  **Pouco frequentes**  Estado confusional | **Pouco frequentes**  Insónia, ansiedade, depressão, estado confusional |
| Doenças do sistema nervoso | **Muito frequentes**  Cefaleias, tonturas  **Frequentes**  Disgeusia  **Raros**  Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) a | **Pouco frequentes**  Cefaleias |
| Cardiopatias | **Muito frequentes**  Palpitações  **Frequentes**  Taquicardia |  |
| Vasculopatias | **Muito frequentes**  Hipertensão  **Raros**  Crise hipertensiva | **Frequentes**  Hipertensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | **Muito frequentes**  Dispneia, tosse, nasofaringite  **Frequentes**  Epistaxe  **Pouco frequentes**  Pneumonia | **Pouco frequentes**  Dispneia, epistaxis, pneumonia |
| Doenças gastrointestinais | **Muito frequentes**  Náuseas, obstipação, vómitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia  **Frequentes**  Boca seca, distensão abdominal, inflamação das mucosas, estomatite | **Frequentes**  Náuseas, vómitos, dor abdominal  **Pouco frequentes**  Diarreia, obstipação, inflamação das mucosas, 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 aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, peso diminuído | **Frequentes**  Gamaglutamiltransferase aumentada, ALT aumentada  **Pouco frequentes**  AST aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada |

CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.02.

a Com base nos dados dos ensaios clínicos com niraparib. Não é limitado ao estudo pivot em monoterapia ENGOT-OV16.

b Inclui hipersensibilidade, hipersensibilidade a medicamentos, reação anafilactóide, erupção medicamentosa, angioedema e urticária.

c Inclui defeito de memória, insuficiência de concentração.

As reações adversas observadas no grupo de doentes a quem foi administrada uma dose inicial de 200 mg de Zejula com base no peso ou na contagem de plaquetas na linha de base foram semelhantes ou menos frequentes quando comparadas com o grupo a quem foi administrado uma dose inicial fixa de 300 mg (Tabela 4).

Para informação específica relativa à frequência da trombocitopenia, anemia e neutropenia, ver em baixo.

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.

No NOVA e PRIMA, as doentes elegíveis para tratamento com Zejula apresentavam os parâmetros hematológicos seguintes na linha de base: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/µl; plaquetas ≥ 100.00 células/µl e hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) ou ≥ 10 g/dl (PRIMA) anterior à terapêutica. No programa clínico, as reações advessas hematológicas foram geridas através de monitorização laboratorial e modificações de dose (ver secção 4.2).

No PRIMA, as doentes a quem foi administrada a dose incial de Zejula com base no peso ou contagem de plaquetas na linha de base, a trombocitopenia, anemia e neutropenia de Grau ≥ 3 foram reduzidas de 48% para 21%, 36% para 23% e 24% para 15%, respetivamente, em comparação com o grupo a quem foi administrada uma dose fixa inicial de 300 mg. A descontinuação devido a trombocitopenia, anemia e neutropenia ocorreu em 3%, 3% e 2% das doentes, respetivamente.

*Trombocitopenia*

No PRIMA, 39% das doentes tratadas com Zejula apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4 em comparação com 0,4% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 22 dias (intervalo: 15 a 335 dias) e com uma duração mediana de 6 dias (intervalo: 1 a 374 dias). Ocorreu descontinuação em 4% das doentes a receber niraparib devido a trombocitopenia.

No NOVA, aproximadamente 60% das doentes apresentaram trombocitopenia de qualquer grau e 34% das doentes apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4. Em doentes com contagem de plaquetas na linha de base inferior a 180 × 109/l, ocorreu trombocitopenia independente do grau e de Grau 3/4 em 76% e em 45% das 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 Grau 3/4 foi de 10 dias. Doentes tratadas com Zejula que desenvolvam 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.

No NOVA, 13% (48/367) 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 uma reação adversa grave de pancitopenia. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente em doentes cuja contagem de plaquetas na linha de base foi inferior a 180 × 109/l. Aproximadamente 76% das doentes com contagem de plaquetas baixa na linha de base (< 180 × 109/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.

*Anemia*

No PRIMA, 31% das doentes tratadas com Zejula apresentaram anemia de Grau 3/4 em comparação com 2% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 80 dias (intervalo: 15 a 533 dias) e com uma duração mediana de 7 dias (intervalo: 1 a 119 dias). Ocorreu descontinuação em 2% das doentes a receber niraparib devido a anemia.

No NOVA, aproximadamente 50% das doentes apresentaram anemia de qualquer grau e 25% apresentou anemia de Grau 3/4. O tempo mediano para o aparecimento da anemia de qualquer grau foi de 42 dias, sendo de 85 dias para episódios de Grau 3/4. A duração mediana da anemia de qualquer grau foi de 63 dias e de 8 dias para episódios de Grau 3/4. 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*

No PRIMA, 21% das doentes tratadas com Zejula apresentaram neutropenia de Grau 3/4 em comparação com 1% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 29 dias (intervalo: 15 a 421 dias) e com uma duração mediana de 8 dias (intervalo: 1 a 42 dias). Ocorreu descontinuação em 2% das doentes a receber niraparib devido a neutropenia.

No NOVA, aproximadamente 30% das doentes apresentaram neutropenia de qualquer grau e 20% das doentes apresentaram neutropenia de Grau 3/4. O tempo mediano para o aparecimento da neutropenia de qualquer grau foi de 27 dias, sendo de 29 dias para episódios de Grau 3/4. A duração mediana da neutropenia de qualquer grau foi de 26 dias e de 13 dias para episódios de Grau 3/4. 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.

*Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda*

Nos estudos clínicos, a SMD/LMA ocorreu em 1% das doentes tratadas com Zejula, com 41% dos casos resultando em morte. A incidência foi maior em doentes com cancro do ovário recidivante que receberam 2 ou mais linhas anteriores de quimioterapia de platina e com *gBRCAmut* após 75 meses de acompanhamento de sobrevivência. Todas as doentes apresentavam potenciais fatores contribuintes para o desenvolvimento da SMD/LMA, tendo recebido quimioterapia previamente com agentes de platina. Muitas também receberam outros agentes que danificam o DNA e radioterapia. A maioria das notificações foi de portadoras de *gBRCAmut*. Algumas das doentes tinham histórico de cancro anterior ou supressão da medula óssea.

No PRIMA, a incidência de SMD/LMA foi 2,3% em doentes a receber Zejula e 1,6% em doentes a receber o placebo com um acompanhamento de 74 meses.

No NOVA, em doentes com cancro do ovário recidivante que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia de platina, a incidência global de SMD/LMA foi de 3,8% em doentes a receber niraparib e 1,7% em doentes a receber o placebo com um acompanhamento de 75 meses. Nas coortes *gBRCAmut* e *non-gBRCAmut*, a incidência de SMD/LMA foi de 7,4% e 1,7% em doentes a receber niraparib e 3,1% e 0,9% em doentes a receber o placebo, respetivamente.

*Hipertensão*

No PRIMA, ocorreu hipertenção de Grau 3/4 em 6% das doentes tratadas com Zejula em comparação com 1% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 50 dias (intervalo: 1 a 589 dias) e com uma duração mediana de 12 dias (intervalo: 1 a 61 dias). Nenhuma doente descontinuou Zejula devido a hipertensão.

No estudo NOVA, ocorreu hipertensão arterial de qualquer grau em 19,3% das doentes tratadas com Zejula. Ocorreu hipertensão de Grau 3/4 em 8,2% das doentes. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK02.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Niraparib é um inibidor de enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, 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 da 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 *Breast Cancer* (BRCA) 1 e 2. Em tumores xenoenxertados ortotópicos, derivados de doentes (PDX) com cancro do ovário seroso de alto grau e cultivados em ratos, niraparib revelou reduzir o crescimento do tumor BRCA1 e BRCA2 mutante, em BRCA de tipo selvagem mas com recombinação homóloga (HR) deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de HR.

Eficácia e segurança clínicas

*Tratamento de manutenção de primeira linha do cancro do ovário*

PRIMA foi um ensaio de Fase III de dupla ocultação, controlado por placebo no qual as doentes (n = 733) com resposta completa ou parcial à primeira linha de quimioterapia à base de platina foram aleatorizadas 2:1 para niraparib ou placebo correspondente. PRIMA foi iniciado com uma dose inicial de 300 mg uma vez por dia em 475 doentes (das quais 317 foram aleatorizadas para o braço de niraparib vs 158 para o braço de placebo) em ciclos contínuos de 28 dias. A dose inicial no PRIMA foi alterada com a Modificação 2 ao Protocolo. Desde esse ponto em diante, as doentes com um peso corporal na linha de base ≥77 kg e contagem de plaquetas na linha de base ≥150.000/µl receberam niraparib 300 mg (n = 34) ou placedo diariamente (n = 21) enquanto as doentes com peso corporal na linha de base <77 kg ou contagem de plaquetas na linha de base <150.000/µl receberam niraparib 200 mg (n = 122) ou placebo diariamente (n = 61).

As doentes foram aleatorizadas após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina mais ou menos cirgurgia. As participantes foram aleatorizadas no período de 12 semanas a contar do primeiro dia do último ciclo de quimioterapia. As participantes tinham ≥6 e ≤9 ciclos de tratamento à base de platina. Após cirurgia citorredutora secundária as participantes tinham ≥2 ciclos pós-operatórios de tratamento à base de platina. As doentes que tinham recebido bevacizumab com a quimioterapia mas que não receberam bevacizumab como terapêutica de mantutenção não foram excluídas do estudo. As doentes não podiam ter recebido tratamento prévio com inibidor da PARP (PARPi), incluindo niraparib. As doentes que tinham quimioterapia neuoadjuvante seguida de cirurgia citorredutora secundária podiam ter doença residual visível ou sem doença residual. Foram excluídas as doentes com doença em Fase III que tinham citoredução completa (*i.e*., sem doença residual visível) após a cirurgia citorredutora primária. A aleatorização foi estratificada pela melhor resposta durante o regime de primeira linha de platina (resposta completa vs resposta parcial), quimioterapia neoadjuvante (NACT) (Sim vs Não); e estado de deficiência de recombinação homóloga (HRD) [positivo (HR-deficiente) vs negativo (HR-proficiente) ou não determinado]. A análise da HRD foi realizada utilizando um teste HRD no tecido do tumor obtido na altura do diagnóstico inicial. Os níveis de CA-125 devem estar no intervalo normal (ou uma diminuição de CA-125 em > 90%) durante a terapêutica de primeira linha da doente e ficar estável durante pelo menos 7 dias.

As doentes iniciaram tratamento no Ciclo 1/Dia 1 (C1/D1) com niraparib 200 ou 300 mg ou placebo correspondente administrados uma vez por dia em ciclos contínuos de 28 dias. As visitas clínicas ocorreram a cada ciclo (4 semanas ± 3 dias).

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência sem progressão (PFS), determinada por revisão central independente em ocultação (BICR) por RECIST, versão 1.1. A análise da PFS foi realizada hierarquicamente: primeiro na população HR-deficiente, depois na população global. Os parâmetros secundários de eficácia incluíram a PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e a sobrevivência global (OS) (Tabela 5). A mediana de idade foi 62 anos entre as doentes aleatorizadas para niraparib (intervalo de 32 a 85 anos) ou placebo (intervalo de 33 a 88 anos). Oitenta e nove por cento de todas as doentes eram caucasianas. Sessenta e nove por cento das doentes aleatorizadas para niraparib e 71% das doentes aleatorizadas para placebo tinham uma ECOG de 0 na linha de base do estudo. Na população global, o local primário do tumor na maioria das doentes (≥ 80%) foi o ovário; a maioria das doentes (> 90%) tinham tumores com histologia serosa. Sessenta e sete por cento das doentes receberam NACT. Sessenta e nove por cento das doentes apresentaram resposta completa à primeira linha de quimioterapia à base de platina. Um total de 6 doentes no grupo do Zejula tinham recebido bevacizumab anterior ao tratamento para o seu cancro do ovário.

O PRIMA demonstrou melhoria estatisticamente significativa na PFS em doentes aleatorizadas para niraparib em comparação com placebo na população HR-deficiente e global (Tabela 5 e Figuras 1 e 2). Os resultados de eficácia para a análise final dos dados de OS são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5: Resultados de eficácia – PRIMA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **População HR-deficiente** | | | **População global** | | |
| **Zejula**  **(N=247)** | **Placebo**  **(N=126)** | | **Zejula**  **(N=487)** | **Placebo**  **(N=246)** | |
| **Parâmetro de avaliação primário (determinado por BICR)** |  |  | |  |  | |
| PFS mediana, meses  (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) | |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,43  (0,31; 0,59) | | | 0,62  (0,50; 0,76) | | |
| Valor de p | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| **Parâmetros de avaliação secundáriosa, b, c** | | | | | | |
| PFS2 mediana, meses  (IC 95%) | 43,4  (37,2; 54,1) | | 39,3  (30,3; 55,7) | 30,1  (27,1; 33,1) | | 27,6  (24,2; 33,1) |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,87  (0,66; 1,17) | | | 0,96  (0,79; 1,17) | | |
| OS mediana, mesesd  (IC 95%) | 71,9  (55,5; NE) | | 69,8  (51,6; NE) | 46,6  (43,7; 52,8) | | 48,8  (43,1; 61,0) |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,95  (0,70; 1,29) | | | 1,01  (0,84; 1,23) | | |

PFS = sobrevivência sem progressão; IC = intervalo de confiança; NE = não avaliável; PFS2 = PFS após o primeiro tratamento subsequente; OS = sobrevivência global.

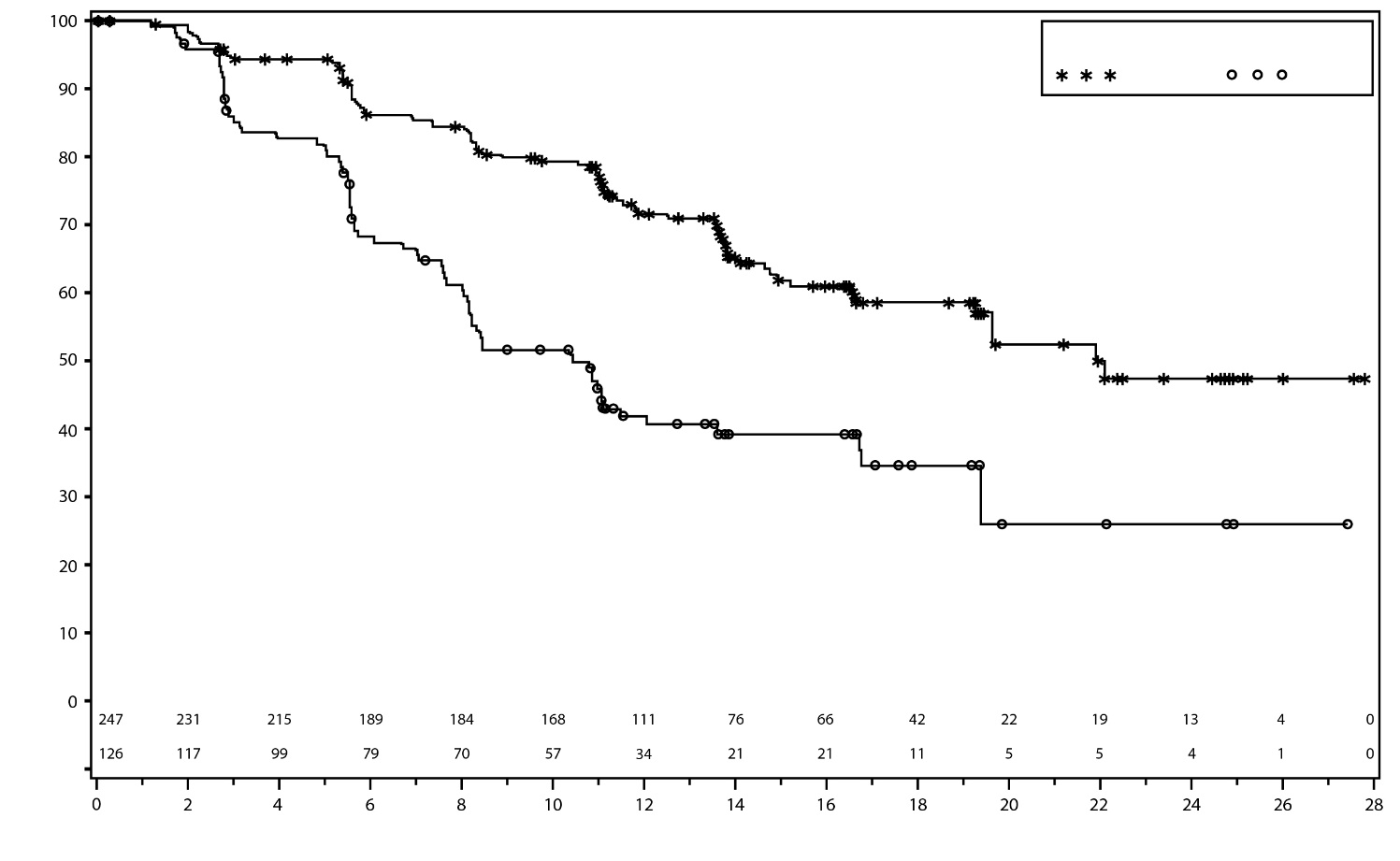
a Dados baseados na análise final.

b Na população HR-deficiente e na população global, 15,8% e 11,7% das doentes do braço de Zejula receberam tratamento subsequente com PARPi, respetivamente.

c Na população HR-deficiente e na população global, 48,4% e 37,8% das doentes com placebo receberam terapia subsequente com PARPi, respetivamente.

d A maturidade dos dados da OS para a população HR-deficiente e para a população global foi 49,6% e 62,5%, respetivamente.

**Figura 1: Sobrevivência sem progressão na população HR-deficiente – PRIMA (ITT)**



Função de sobrevivência estimada (%)

Tempo desde a aleatorização (meses)

Zejula

Placebo

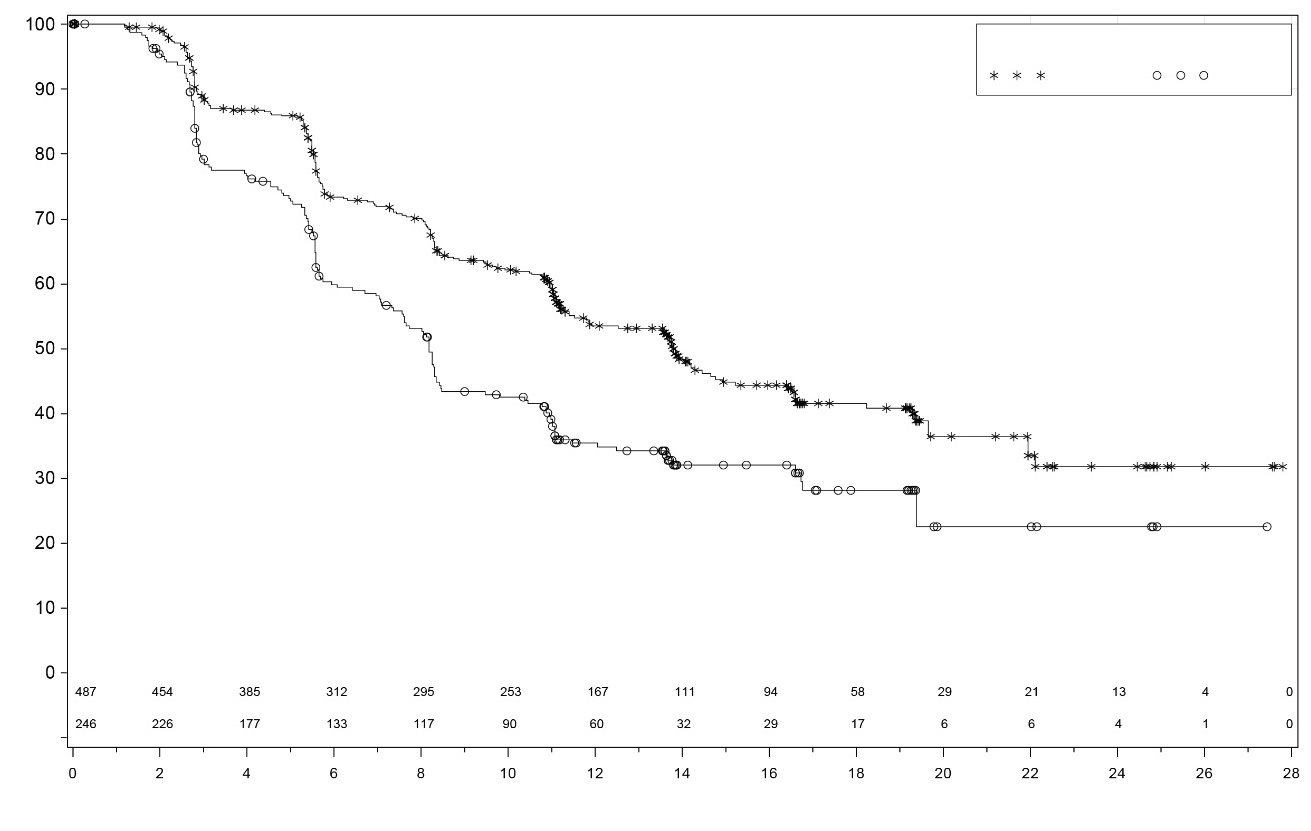
HR (IC 95%) 0,43 (0,310;0,588)

Placebo

Zejula

Observações censuradas

**Figura 2: Sobrevivência sem progressão na população global – PRIMA (ITT)**



Observações censuradas

Zejula

Placebo

Zejula

Placebo

Função de sobrevivência estimada (%)

Tempo desde a aleatorização (meses)

HR (IC 95%) 0,62 (0,502;0,755)

*Análises do subgrupo PFS*

Na população HR-deficiente, foi observada uma taxa de risco da PFS de 0,40 (IC 95%: 0,27; 0,62) no subgrupo de doentes com cancro do ovário com mutação *BRCA* (n = 223). No subgrupo de doentes HR-deficientes sem mutação *BRCA* (n = 150), foi observada uma taxa de risco de 0,50 (IC 95%: 0,31; 0,83).

A mediana da PFS na população HR-proficiente (n = 249) foi de 8,1 meses para as doentes aleatorizadas para Zejula, em comparação com 5,4 meses para o placebo, com uma taxa de risco de 0,68 (IC 95%: 0,49; 0,94).

Em análises exploratórias de subgrupos de doentes que receberam uma dose de 200 mg ou 300 mg de Zejula com base no peso ou contagem de plaquetas na linha de base, foi observada eficácia comparável (PFS avaliada pelo investigador) com uma taxa de risco de PFS de 0,54 (IC 95%: 0,33; 0,91) na população HR-deficiente e uma taxa de risco de 0,68 (IC 95%: 0,49; 0,94) na população global. No subgrupo HR-proficiente, a dose de 200 mg pareceu proporcionar um efeito de tratamento inferior quando comparada com a dose de 300 mg.

*Análises do subgrupo OS*

No subgrupo de doentes HR-deficiente com cancro do ovário com mutação *BRCA* (n = 223), observou-se uma taxa de risco de OS de 0,94 (IC 95%: 0,63; 1,41). No subgrupo de doentes HR-deficiente sem mutação *BRCA* (n = 149), foi observada uma taxa de risco de 0,97 (IC 95%: 0,62; 1,53).

A mediana da OS na população HR-proficiente (n = 249) foi de 36,6 meses para as doentes aleatorizadas para Zejula, em comparação com 32,2 meses para o placebo, com uma taxa de risco de 0,93 (IC 95%: 0,69; 1,26).

*Tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente sensível à platina*

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 (NOVA) em doentes com cancro epitelial seroso do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, recidivantes predominantemente de alto grau, as quais foram sensíveis à platina, definido por resposta completa (RC) ou parcial (RP) durante mais de seis meses até ao penúltimo (próximo do último) tratamento à base de platina. Para ser elegível para o tratamento com niraparib, a doente teria de responder (RC ou RP) 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 PARPi, 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 *(gBRCA)*. Dentro de cada coorte, as doentes foram aleatorizadas usando uma alocação de 2:1 de niraparib e placebo. As doentes foram colocadas na coorte de g*BRCA*mut com base nas amostras de sangue da análise ao g*BRCA* que foram recolhidas antes da aleatorização. A análise para a mutação tumoral *BRCA (tBRCA*) e HRD foi realizada recorrendo ao teste HRD ao tecido tumoral obtido por altura do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência.

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 por dia, administrado em ciclos contínuos de 28 dias. As consultas na clínica ocorreram a cada ciclo (4 semanas ± 3 dias).

No estudo NOVA, 48% das doentes tiveram uma interrupção da dose no Ciclo 1. Aproximadamente 47% das doentes reiniciaram com uma 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 (PFS) 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 PFS 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 PFS foi determinada por avaliação independente central em ocultação definida e avaliada prospetivamente para a coorte g*BRCA*mut e para a coorte non-g*BRCA*mut separadamente. As análises de sobrevivência global (OS) foram medidas de resultados secundários.

Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluíram intervalo sem quimioterapia (CFI), tempo para o primeiro tratamento subsequente (TFST), PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e OS.

Os dados demográficos, características de base da doença e histórico anterior ao tratamento foram geralmente bem equilibrados entre os braços com niraparib e com placebo na coorte da g*BRCA*mut (n = 203) e na coorte da non-g*BRCA*mut(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 proporção alta de doentes em ambos os braços de tratamento em ambas as coortes tinha recebido 3 ou mais linhas anteriores de quimioterapia, incluindo 49% e 34% das doentes a receber niraparib na coorte da g*BRCA*mut e na coorte da non-g*BRCA*mut, 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 g*BRCA*mut, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no braço de tratamento com niraparib do que no braço de placebo (14 e 7 ciclos, respetivamente). Um número maior de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses do que as doentes no grupo de placebo (54,4% e 16,9%, respetivamente).

Na coorte global da non-g*BRCA*mut, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no braço de tratamento com niraparib do que braço de placebo (8 e 5 ciclos, respetivamente). Um número maior de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses do que as doentes no grupo do placebo (34,2% e 21,1%, respetivamente).

O estudo cumpriu o seu objetivo primário de melhoria da PFS estatisticamente significativa, na monoterapia de manutenção com niraparib, em comparação com o placebo na coorte g*BRCA*mut  bem como na coorte geral non-g*BRCA*mut. A Tabela 6 e as Figuras 3 e 4 mostram os resultados do parâmetro de avaliação primário da PFS para as populações de eficácia primária (coorte g*BRCA*mut e coorte geral non-g*BRCA*mut).

**Tabela 6: Resumo dos resultados relativos ao objetivo primário no estudo NOVA**

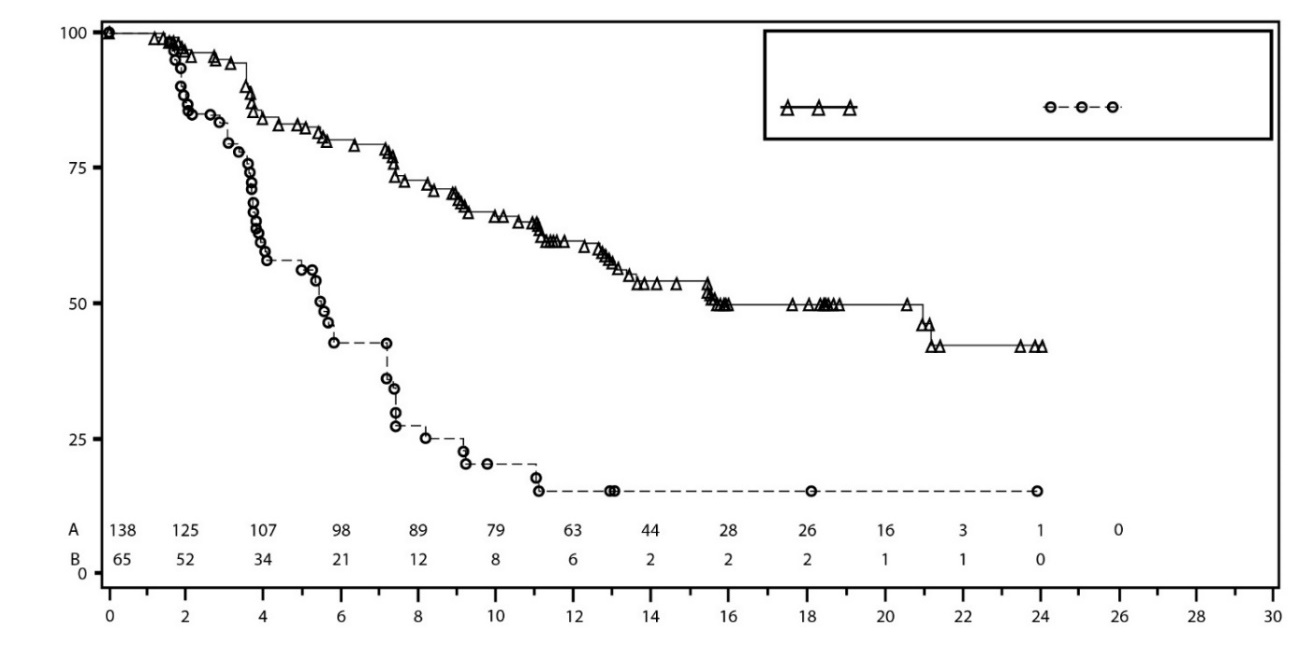
|  | **Coorte g*BRCA*mut** | | **Coorte non-g*BRCA*mut** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zejula**  **(N = 138)** | **Placebo**  **(N = 65)** | **Zejula**  **(N = 234)** | **Placebo**  **(N = 116)** |
| PFS mediana  (IC 95%) | 21,0  (12,9; NE) | 5,5  (3,8; 7,2) | 9,3  (7,2; 11,2) | 3,9  (3,7; 5,5) |
| Valor-p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Taxa de Risco  (Zejula:Placebo) (IC 95%) | 0,27  (0,173; 0,410) | | 0,45  (0,338; 0,607) | |

PFS = Sobrevivência sem progressão; IC = intervalo de confiança; NE = não avaliável

**Figura 3: Sobrevivência sem progressão na coorte da g*BRCAmut*, com base na avaliação do IRC - NOVA (ITT)**

**Função de Sobrevivência Estimada**

Tratamento



HR (IC 95%) 0,27 (0,173;0,410)

A: Zejula

B: Placebo

**Tempo desde a Aleatorização (Meses)**

**Figura 4: Sobrevivência sem progressão na coorte da non-g*BRCA*mut, com base na avaliação geral do IRC – NOVA (ITT)**

Chart, scatter chart

Description automatically generated

Tratamento

B: Placebo

A: Zejula

HR (IC 95%) 0,45 (0,338;0,607)

**Função de Sobrevivência Estimada**

**Tempo desde a Aleatorização (Meses)**

*Parâmetros de avaliação de eficácia secundários no NOVA*

Na análise final, a PFS2 mediana na coorte *gBRCA*mut foi de 29,9 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 22,7 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). A PFS2 mediana na coorte *non-gBRCA*mut foi de 19,5 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 16,1 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,80; IC 95%: 0,63; 1,02).

Na análise final da sobrevivência global, a mediana da OS na coorte *gBRCA*mut (n = 203) foi de 40,9 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 38,1 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,85; IC 95%: 0,61; 1,20). A maturidade da coorte para a coorte *gBRCA*mut foi de 76%. A mediana da OS na coorte *non-gBRCA*mut (n = 350) foi de 31,0 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 34,8 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 1,06; IC 95%: 0,81; 1,37). A maturidade da coorte para a coorte *non-gBRCA*mut foi de 79%.

*Resultados relatados pelas doentes*

Dados dos resultados relatados pelas doentes 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 (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Na sequência da administração de uma dose única de 300 mg de niraparib, niraparib foi mensurável no plasma no espaço de 30 minutos, e o pico médio de concentração plasmática (Cmax) de niraparib foi alcançado em cerca de 3 a 5 horas (variando entre 508-875 ng/ml em diferentes estudos ). 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 (Cmáx 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. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, a variabilidade inter-individual na biodisponibilidade foi estimada a uma coeficiente de variação (CV) de 33,8%.

Uma refeição rica em gorduras concomitante não afetou significativamente a farmacocinética de niraparib após a administração de 300 mg de niraparib em cápsula (Cmáx diminuiu 22% e a AUCinf aumentou 10% em comparação com as condições de jejum; ver secção 4.2).

As formulações de comprimidos e cápsulas demonstraram ser bioequivalentes. Na sequência da administração de um comprimido de 300 mg ou três cápsulas de 100 mg de niraparib, em 108 doentes com tumores sólidos em jejum, os intervalos de confiança de 90% das taxas médias geométricas para comprimido em comparação com cápsulas para Cmáx, AUCfinal e AUC∞ estão dentro dos limites de bioequivalência (0,80 e 1,25).

Distribuição

Niraparib estava moderadamente ligado a proteínas no plasma humano (83%), sobretudo com albumina sérica. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, o volume de distribuição aparente (Vd/F) foi de 1.206 l (com base numa doente de 70 kg) em doentes oncológicas (CV 18,4%%), indicando uma extensa distribuição tecidular 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 (t½) de niraparib variou entre 44 e 54 horas (aproximadamente 2 dias) entre estudos. Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de niraparib foi de 15,9 l/h em doentes oncológicas (CV 24,0%).

Niraparib é eliminado principalmente pelas vias hepatobiliares e renais. Na sequência da administração oral de uma dose única de 300 mg de [14C]niraparib, em média 86,2% (intervalo de 71% a 91%) da dose foi recuperada 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%) da dose. Em amostras coletivas recolhidas durante 6 dias, 40% da dose foi recuperada na urina, principalmente como metabolitos, e 31,6% da dose foi recuperada nas fezes, principalmente como niraparib inalterado.

Estudos in vitro

Niraparib é um indutor da CYP1A2 *in vitro* (ver secção 4.5).

Niraparib é um substrato da gp-P e da BCRP. No entanto, devido à elevada permeabilidade e biodisponibilidade do niraparib, o risco de interações clinicamente relevantes com medicamentos que inibem estes transportadores é pouco provável.

O niraparib é um inibidor da gp-P, BCRP, MATE1/2K e do transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1) *in vitro* (ver secção 4.5).

Populações especiais

*Compromisso renal*

Na análise da farmacocinética populacional, doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 60-90 ml/min) e moderado (30-60 ml/min) apresentaram ligeiramente uma redução na depuração de niraparib em comparação com indivíduos com função renal normal. A diferença na exposição não é considerada para justificar um ajuste da dose. 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 dos dados obtidos a partir de estudos clínicos em doentes, o compromisso hepático preexistente ligeiro (n=155) não influenciou a depuração de niraparib. Num estudo clínico de doentes com cancro usando os critérios NCI-ODWG para classificar o grau de compromisso hepático, a AUCinf do niraparib em doentes com compromisso hepático moderado (n = 8) foi 1,56 (IC 90%: 1,06; 2,30) vezes a AUCinf do niraparib em doentes com função hepática normal (n = 9) após a administração de uma dose única de 300 mg. É recomendado o ajuste da dose de niraparib para doentes com compromisso hepático moderado (ver seção 4.2). O compromisso hepático moderado não teve efeito na Cmax do niraparib ou na ligação do niraparib às proteínas. A farmacocinética de niraparib não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

*Peso, idade e raça*

Na análise da farmacocinética populacional verificou-se que o aumento do peso aumenta o volume de distribuição de niraparib. Não foi identificado impacto do peso na depuração de niraparib ou exposição global.

A idade (intervalo de 26 a 91 anos) não foi um fator significativo na depuração ou no volume de distribuição do niraparib na análise farmacocinética populacional.

Não existem dados suficientes entre raças para concluir sobre o impacto da raça 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 de segurança

*In vitro*, niraparib inibiu o transportador de dopamina DAT em concentrações abaixo dos níveis de exposição humana. Em ratinhos, 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 toxicidade 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

Foi observada uma diminuição da espermatogénese em ratos e cães em níveis de exposição abaixo dos observados clinicamente e foi em grande parte reversível 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 cromossómica 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)

Dióxido de titânio (E 171)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 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, 56 × 1 e 28 × 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**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

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

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

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

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2017

Data da última renovação: 18 de julho de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zejula 100 mg comprimidos revestidos por película

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 34,7 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película cinzento, de forma oval (12 mm x 8 mm), gravado com “100” numa das faces e “Zejula” na outra face.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**4.1 Indicações terapêuticas**

Zejula é indicado:

* como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estadios FIGO III e IV) de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.
* como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial seroso do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina as quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina.

**4.2 Posologia e modo de administração**

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

Posologia

*Tratamento de manutenção de primeira linha do cancro do ovário*

A dose inicial recomendada de Zejula é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), administrada uma vez por dia. No entanto, para doentes que pesem ≥ 77 kg e apresentem contagem de plaquetas na linha de base ≥ 150.000/μl, a dose inicial recomendada de Zejula é de 300 mg (três comprimidos de 100 mg), administrada uma vez por dia (ver secção 4.4. e 4.8).

*Tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente*

A dose é de três comprimidos de 100 mg uma vez por 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 ou toxicidade.

*Dose em falta*

Se as doentes se esquecerem de tomar uma dose, deverão tomar a dose seguinte no horário habitual.

*Ajuste da dose em caso de reações adversas*

As modificações de dose recomendadas para as reações adversas estão listadas nas Tabelas 1, 2 e 3.

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 depois reiniciar com a mesma dose. Caso a reação adversa se repita, recomenda-se interromper o tratamento e depois reiniciar com a dose mais baixa. Se as reações adversas persistirem para além de uma interrupção de 28 dias, recomenda-se que Zejula seja descontinuado. Se as reações adversas não forem controláveis com esta estratégia de interrupção e redução da dose, recomenda-se que Zejula seja descontinuado.

**Tabela 1: Modificações da dose recomendadas para as reações adversas**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nível de dose inicial** | **200 mg** | **300 mg** |
| Primeira redução de dose | 100 mg/dia | 200 mg/dia (dois comprimidos de 100 mg) |
| Segunda redução de dose | Descontinuar Zejula. | 100 mg/dia a  (um comprimido de 100 mg) |

a Descontinuar Zejula caso seja necessária redução adicional da dose inferior a 100 mg/dia.

**Tabela 2: Modificações 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:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa.  • Reiniciar Zejula com um nível de dose reduzida de acordo com a Tabela 1. |
| Segunda ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias ou até resolução da reação adversa.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida ou descontinuar de acordo com a Tabela 1. |
| 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 Acontecimentos Adversos.

**Tabela 3: Modicações 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 ≤ 10.000/μl, 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 de acordo com a Tabela 1. |
| Contagem de plaquetas < 100.000/μl | Primeira ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a ≥ 100.000/µl.  • Reiniciar Zejula em dose igual ou reduzida de acordo com a Tabela 1, com base na avaliação clínica.  • Se, em algum momento, a contagem de plaquetas for < 75.000/μl, reiniciar com dose reduzida de acordo com a Tabela 1. |
| Segunda ocorrência:  • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a ≥ 100.000/µl.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1.  • 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 por dia. |
| Neutrófilos < 1.000/µl ou Hemoglobina < 8 g/dl | • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de neutrófilos voltar a ≥ 1.500/µl ou a hemoglobina voltar a ≥ 9 g/dl.  • Reiniciar Zejula com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 1.  • 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 por dia. |
| Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloide aguda  (LMA) | • Descontinuar Zejula permanentemente. |

*Doentes com baixo peso corporal em tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente*

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 idosas (≥ 65 anos). Os dados clínicos sobre doentes de idade igual ou superior a 75 anos são limitados.

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existem dados em 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 ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (quer aspartato aminotransferase (AST) > limite superior normal (LSN) e bilirrubina total (TB) ≤ LSN ou qualquer AST e TB > 1,0 x - 1,5 x LSN). Para doentes com compromisso hepático moderado (qualquer AST e TB > 1,5 x - 3 x LSN), a dose inicial recomendada de Zejula é 200 mg uma vez por dia. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (qualquer AST e TB > 3 x LSN); utilizar com precaução nesses doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

*Doentes com um índice de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 a 4*

Não estão disponíveis dados clínicos em 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

Zejula é administrado por via oral.

É aconselhado tomar os comprimidos de Zejula sem alimentos (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição) ou com uma refeição ligeira (ver seção 5.2).

**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

Foram notificadas reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) em doentes tratadas com Zejula (ver secção 4.8). As doentes com peso corporal mais baixo ou contagem de plaquetas mais baixa na linha de base podem estar em risco mais elevado de trombocitopenia de Grau 3+ (ver secção 4.2).

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 incluindo pancitopenia 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 observados casos de síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluindo casos com desfecho fatal, em doentes tratadas com Zejula em monoterapia ou terapêutica de associação em ensaios clínicos e pós-comercialização (ver seção 4.8).

Nos ensaios clínicos, a duração do tratamento com Zejula em doentes antes de desenvolverem SMD/LMA variou de 0,5 meses a > 4,9 anos. Os casos eram típicos de SMD/LMA secundária, relacionada com o tratamento oncológico. Todas as doentes receberam regimes de quimioterapia contendo platina e muitas também tinham igualmente recebido outros agentes prejudiciais para o ADN e radioterapia. Algumas doentes tinham antecedentes de supressão da medula óssea. No estudo NOVA, a incidência de SMD/LMA foi maior na coorte gBRCAmut (7,4%) do que na coorte non-gBRCAmut (1,7%).

Para suspeita de SMD/LMA ou toxicidades hematológicas prolongadas, o doente deve ser encaminhado para um hematologista para uma avaliação adicional. Se a SMD/LMA for confirmada, o tratamento com Zejula deve ser descontinuado e a doente devidamente tratada.

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva

Foi relatada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, com o uso de Zejula (ver secção 4.8). A hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Zejula. A tensão arterial deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante dois meses, depois monitorizada mensalmente durante o primeiro ano e periodicamente depois disso, durante o tratamento com Zejula. Pode ser considerada a monitorização da tensão arterial em casa para doentes adequados com instrução para contactar o seu prestador de cuidados de saúde em caso de aumento da tensão arterial.

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.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Houve notificações de PRES em doentes a receber Zejula (ver seção 4.8). PRES é uma doença neurológica rara, reversível que se pode apresentar com desenvolvimento rápido de sintomas que incluem convulsões, cefaleia, alteração do estado mental, perturbação visual ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES requer confirmação por imagiologia cerebral, preferencialmente imagiologia por ressonância magnética (IRM).

Em caso de PRES, é recomendado descontinuar Zejula e tratar sintomas específicos incluindo hipertensão. É desconhecida a segurança de reiniciar o tratamento com Zejula em doentes que experienciaram PRES previamente.

Gravidez/contraceção

Zejula não deve ser usado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam dispostas a usar contraceção altamente eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após terem 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.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático grave podem ter exposição ao niraparib aumentada baseado em dados de doentes com compromisso hepático moderado, e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 5.2).

Lactose

Os comprimidos de Zejula contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Interações farmacodinâmicas

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

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

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com niraparib.

*Efeitos de niraparib sobre outros medicamentos*

*Indução da CYP1A2*

*In vitro,* niraparib induz a CYP1A2. Portanto, recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substâncias ativas cujo metabolismo depende da CYP1A2 e, em particular, aquelas com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, clozapina, teofilina e ropinirol).

*Inibição de transportadores de efluxo [glicoproteína-P (gp-P) Proteína de Resistência do Cancro da Mama (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) e MATE1/2K)]*

*In vitro,* o niraparib é um inibidor da gp-P. Como não existem dados clínicos disponíveis, não se pode excluir que o niraparib possa aumentar a exposição sistémica de outros medicamentos transportados por gp que sejam sensíveis à inibição intestinal de gp-P (por exemplo, dabigatrano etexilato).

In vitro, o niraparib é um inibidor de BCRP. Não se pode excluir uma interação clinicamente relevante com substratos de BCRP. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando niraparib for administrado juntamente com substratos do BCRP (por exemplo: irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato), devido ao risco de aumento da exposição sistémica.

Niraparib é um inibidor de MATE1 e MATE2K *in vitro*. As concentrações plasmáticas de metformina podem aumentar quando administradas concomitantemente com niraparib. Recomenda-se uma monitorização rigorosa da glicémia ao iniciar ou interromper o niraparib em doentes que estejam a tomar metformina. Pode ser necessário ajustar a dose de metformina.

**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 altamente eficaz durante o tratamento e durante 6 meses 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. As doentes que tomam Zejula podem apresentar astenia, fadiga, tonturas ou dificuldades de concentração. As doentes que apresentem estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas de todos os graus que ocorreram em ≥ 10% das 851 doentes em tratamento com Zejula em monoterapia no conjunto dos ensaios PRIMA (dose inicial de 200 mg ou 300 mg) e NOVA foram náuseas, anemia, trombocitopenia, fadiga, obstipação, vómitos, cefaleias, insónia, contagem de plaquetas diminuída, neutropenia, dor abdominal, apetite diminuído, diarreia, dispneia, hipertensão, astenia, tonturas, contagem de neutrófilos diminuída, tosse, artralgia, dor de costas, contagem de glóbulos brancos diminuída e afrontamentos.

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 com base nos ensaios clínicos e vigilância pós-comercialização em doentes que receberam Zejula em monoterapia (ver Tabela 4).

As frequências da ocorrência de efeitos indesejáveis são baseadas em dados de eventos adversos agrupados gerados a partir dos estudos PRIMA e NOVA (dose inicial fixa de 300 mg/dia), onde a exposição do doente é conhecida e definidas como:

Muito frequentes: ≥ 1/10

Frequentes: ≥ 1/100; < 1/10

Pouco frequentes: ≥ 1/1000; < 1/100

Raros: ≥ 1/10 000; <1/1000

Muito raros: < 1/10 000

Em cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4: Lista tabelada de reações adversas**

| **Classe de sistemas de órgãos** | **Frequência de todos os graus CTCAE** | **Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE** |
| --- | --- | --- |
| Infeções e infestações | **Muito frequentes**  Infeção do trato urinário  **Frequentes**  Bronquite, conjuntivite | **Pouco frequentes**  Infeção do trato urinário, bronquite |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos) | **Frequentes**  Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide agudaa | **Frequentes**  Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide agudaa |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | **Muito frequentes**  Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia  **Pouco frequentes**  Pancitopenia, neutropenia febril | **Muito frequentes**  Trombocitopenia, anemia, neutropenia  **Frequentes**  Leucopenia  **Pouco frequentes**  Pancitopenia, neutropenia febril |
| Doenças do sistema imunitário | **Frequentes**  Hipersensibilidadeb | **Pouco frequentes**  Hipersensibilidade |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | **Muito frequentes**  Apetite diminuído  **Frequentes**  Hipocaliemia | **Frequentes**  Hipocaliemia  **Pouco frequentes**  Apetite diminuído |
| Perturbações do foro psiquiátrico | **Muito frequentes**  Insónia  **Frequentes**  Ansiedade, depressão,  Insuficiência cognitivac  **Pouco frequentes**  Estado confusional | **Pouco frequentes**  Insónia, ansiedade, depressão, estado confusional |
| Doenças do sistema nervoso | **Muito frequentes**  Cefaleias, tonturas  **Frequentes**  Disgeusia  **Raros**  Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) a | **Pouco frequentes**  Cefaleias |
| Cardiopatias | **Muito frequentes**  Palpitações  **Frequentes**  Taquicardia |  |
| Vasculopatias | **Muito frequentes**  Hipertensão  **Raros**  Crise hipertensiva | **Frequentes**  Hipertensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | **Muito frequentes**  Dispneia, tosse, nasofaringite  **Frequentes**  Epistaxe  **Pouco frequentes**  Pneumonia | **Pouco frequentes**  Dispneia, epistaxis, pneumonia |
| Doenças gastrointestinais | **Muito frequentes**  Náuseas, obstipação, vómitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia  **Frequentes**  Boca seca, distensão abdominal, inflamação das mucosas, estomatite | **Frequentes**  Náuseas, vómitos, dor abdominal  **Pouco frequentes**  Diarreia, obstipação, inflamação das mucosas, 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 aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, peso diminuído | **Frequentes**  Gamaglutamiltransferase aumentada, ALT aumentada  **Pouco frequentes**  AST aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada |

CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.02

a Com base nos dados dos ensaios clínicos com niraparib. Não é limitado ao estudo pivot em monoterapia ENGOT-OV16.

b Inclui hipersensibilidade, hipersensibilidade a medicamentos, reação anafilactóide, erupção medicamentosa, angioedema e urticária.

c Inclui defeito de memória, insuficiência de concentração.

As reações adversas observadas no grupo de doentes a quem foi administrada uma dose inicial de 200 mg de Zejula com base no peso ou na contagem de plaquetas na linha de base foram semelhantes ou menos frequentes quando comparadas com o grupo a quem foi administrado uma dose inicial fixa de 300 mg (Tabela 4).

Para informação específica relativa à frequência da trombocitopenia, anemia e neutropenia, ver em baixo.

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.

No NOVA e PRIMA, as doentes elegíveis para tratamento com Zejula apresentavam os parâmetros hematológicos seguintes na linha de base: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/µl; plaquetas ≥ 100.00 células/µl e hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) ou ≥ 10 g/dl (PRIMA) anterior à terapêutica. No programa clínico, as reações advessas hematológicas foram geridas através de monitorização laboratorial e modificações de dose (ver secção 4.2).

No PRIMA, as doentes a quem foi administrada a dose incial de Zejula com base no peso ou contagem de plaquetas na linha de base, a trombocitopenia, anemia e neutropenia de Grau ≥ 3 foram reduzidas de 48% para 21%, 36% para 23% e 24% para 15%, respetivamente, em comparação com o grupo a quem foi administrada uma dose fixa inicial de 300 mg. A descontinuação devido a trombocitopenia, anemia e neutropenia ocorreu em 3%, 3% e 2% das doentes, respetivamente.

*Trombocitopenia*

No PRIMA, 39% das doentes tratadas com Zejula apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4 em comparação com 0,4% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 22 dias (intervalo: 15 a 335 dias) e com uma duração mediana de 6 dias (intervalo: 1 a 374 dias). Ocorreu descontinuação em 4% das doentes a receber niraparib devido a trombocitopenia.

No NOVA, aproximadamente 60% das doentes apresentaram trombocitopenia de qualquer grau e 34% das doentes apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4. Em doentes com contagem de plaquetas na linha de base inferior a 180 × 109/l, ocorreu trombocitopenia independente do grau e de Grau 3/4 em 76% e em 45% das 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 Grau 3/4 foi de 10 dias. Doentes tratadas com Zejula que desenvolvam 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.

No NOVA, 13% (48/367) 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 uma reação adversa grave de pancitopenia. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente em doentes cuja contagem de plaquetas na linha de base foi inferior a 180 × 109/l. Aproximadamente 76% das doentes com contagem de plaquetas baixa na linha de base (< 180 × 109/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.

*Anemia*

No PRIMA, 31% das doentes tratadas com Zejula apresentaram anemia de Grau 3/4 em comparação com 2% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 80 dias (intervalo: 15 a 533 dias) e com uma duração mediana de 7 dias (intervalo: 1 a 119 dias). Ocorreu descontinuação em 2% das doentes a receber niraparib devido a anemia.

No NOVA, aproximadamente 50% das doentes apresentaram anemia de qualquer grau e 25% apresentou anemia de Grau 3/4. O tempo mediano para o aparecimento da anemia de qualquer grau foi de 42 dias, sendo de 85 dias para episódios de Grau 3/4. A duração mediana da anemia de qualquer grau foi de 63 dias e de 8 dias para episódios de Grau 3/4. 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*

No PRIMA, 21% das doentes tratadas com Zejula apresentaram neutropenia de Grau 3/4 em comparação com 1% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 29 dias (intervalo: 15 a 421 dias) e com uma duração mediana de 8 dias (intervalo: 1 a 42 dias). Ocorreu descontinuação em 2% das doentes a receber niraparib devido a neutropenia.

No NOVA, aproximadamente 30% das doentes apresentaram neutropenia de qualquer grau e 20% das doentes apresentaram neutropenia de Grau 3/4. O tempo mediano para o aparecimento da neutropenia de qualquer grau foi de 27 dias, sendo de 29 dias para episódios de Grau 3/4. A duração mediana da neutropenia de qualquer grau foi de 26 dias e de 13 dias para episódios de Grau 3/4. 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.

*Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda*

Nos estudos clínicos, a SMD/LMA ocorreu em 1% das doentes tratadas com Zejula, com 41% dos casos resultando em morte. A incidência foi maior em doentes com cancro do ovário recidivante que receberam 2 ou mais linhas anteriores de quimioterapia de platina e com *gBRCA*mut após 75 meses de acompanhamento de sobrevivência. Todas as doentes apresentavam potenciais fatores contribuintes para o desenvolvimento da SMD/LMA, tendo recebido quimioterapia previamente com agentes de platina. Muitas também receberam outros agentes que danificam o DNA e radioterapia. A maioria das notificações foi de portadoras de *gBRCA*mut. Algumas das doentes tinham histórico de cancro anterior ou supressão da medula óssea.

No PRIMA, a incidência de SMD/LMA foi de 2,3% em doentes a receber Zejula e 1,6% em doentes a receber o placebo com um acompanhamento de 74 meses.

No NOVA, em doentes com cancro do ovário recidivante que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia de platina, a incidência global de SMD/LMA foi de 3,8% em doentes a receber niraparib e 1,7% em doentes a receber o placebo com um acompanhamento de 75 meses. Nas coortes gBRCAmut e non-gBRCAmut, a incidência de SMD/LMA foi de 7,4% e 1,7% em doentes a receber niraparib e 3,1% e 0,9% em doentes a receber o placebo, respetivamente.

*Hipertensão*

No PRIMA, ocorreu hipertenção de Grau 3/4 em 6% das doentes tratadas com Zejula em comparação com 1% das doentes tratadas com placebo com um tempo mediano desde a primeira dose ao primeiro aparecimento de 50 dias (intervalo: 1 a 589 dias) e com uma duração mediana de 12 dias (intervalo: 1 a 61 dias). Nenhuma doente descontinuou Zejula devido a hipertensão.

No estudo NOVA, ocorreu hipertensão arterial de qualquer grau em 19,3% das doentes tratadas com Zejula. Ocorreu hipertensão de Grau 3/4 em 8,2% das doentes. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK02.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Niraparib é um inibidor de enzimas de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, 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 da 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 *Breast Cancer* (BRCA) 1 e 2. Em tumores xenoenxertados ortotópicos, derivados de doentes (PDX) com cancro do ovário seroso de alto grau e cultivados em ratos, niraparib revelou reduzir o crescimento do tumor BRCA1 e BRCA2 mutante, em BRCA de tipo selvagem mas com recombinação homóloga (HR) deficiente, e em tumores com BRCA de tipo selvagem e sem deficiência detetável de HR.

Eficácia e segurança clínicas

*Tratamento de manutenção de primeira linha do cancro do ovário*

PRIMA foi um ensaio de Fase III de dupla ocultação, controlado por placebo no qual as doentes (n=733) com resposta completa ou parcial à primeira linha de quimioterapia à base de platina foram aleatorizadas 2:1 para niraparib ou placebo correspondente. PRIMA foi iniciado com uma dose inicial de 300 mg uma vez por dia em 475 doentes (das quais 317 foram aleatorizadas para o braço de niraparib vs 158 para o braço de placebo) em ciclos contínuos de 28 dias. A dose inicial no PRIMA foi alterada com a Modificação 2 ao Protocolo. Desde esse ponto em diante, as doentes com um peso corporal na linha de base ≥77 kg e contagem de plaquetas na linha de base ≥150.000/µl receberam niraparib 300 mg (n=34) ou placedo diariamente (n=21) enquanto que as doentes com peso corporal na linha de base <77 kg ou contagem de plaquetas na linha de base <150.000/µl receberam niraparib 200 mg (n=122) ou placebo diariamente (n=61).

As doentes foram aleatorizadas após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina mais ou menos cirgurgia. As participantes foram aleatorizadas no período de 12 semanas a contar do primeiro dia do último ciclo de quimioterapia. As participantes tinham ≥6 e ≤9 ciclos de tratamento à base de platina. Após cirurgia citorredutora secundária as participantes tinham ≥2 ciclos pós-operatórios de tratamento à base de platina. As doentes que tinham recebido bevacizumab com a quimioterapia mas que não receberam bevacizumab como terapêutica de mantutenção não foram excluídas do estudo. As doentes não podiam ter recebido tratamento prévio com inibidor da PARP (PARPi), incluindo niraparib. As doentes que tinham quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia citorredutora secundária podiam ter doença residual visível ou sem doença residual. Foram excluídas as doentes com doença em Fase III que tinham citoredução completa (*i.e*., sem doença residual visível) após a cirurgia citorredutora primária. A aleatorização foi estratificada pela melhor resposta durante o regime de primeira linha de platina (resposta completa vs resposta parcial), quimioterapia neoadjuvante (NACT) (Sim vs Não); e estado de deficiência de recombinação homóloga (HRD) [positivo (HR-deficiente) vs negativo (HR-proficiente) ou não determinado]. A análise da HRD foi realizada utilizando um teste HRD no tecido do tumor obtido na altura do diagnóstico inicial. Os níveis de CA-125 devem estar no intervalo normal (ou uma diminuição de CA-125 em > 90 %) durante a terapêutica de primeira linha da doente e ficar estável durante pelo menos 7 dias.

As doentes iniciaram tratamento no Ciclo 1/Dia 1 (C1/D1) com niraparib 200 ou 300 mg ou placebo correspondente administrados uma vez por dia em ciclos contínuos de 28 dias. As visitas clínicas ocorreram a cada ciclo (4 semanas ± 3 dias).

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência sem progressão (PFS), determinada por revisão central independente em ocultação (BICR) por RECIST, versão 1.1. A análise da PFS foi realizada hierarquicamente: primeiro na população HR deficiente, depois na população global. Os parâmetros de secundários de eficácia incluíram a PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e a sobrevivência global (OS) (Tabela 5). A mediana de idade foi 62 anos entre as doentes aleatorizadas para niraparib (intervalo de 32 a 85 anos) ou placebo (intervalo de 33 a 88 anos). Oitenta e nove por cento de todas as doentes eram caucasianas. Sessenta e nove por cento das doentes aleatorizadas para niraparib e 71% das doentes aleatorizadas para placebo tinham uma ECOG de 0 na linha de base do estudo. Na população global, o local primário do tumor na maioria das doentes (≥ 80%) foi o ovário; a maioria das doentes (> 90%) tinham tumores com histologia serosa. Sessenta e sete por cento das doentes receberam NACT. Sessenta e nove por cento das doentes apresentaram resposta completa à primeira linha de quimioterapia à base de platina. Um total de 6 doentes no grupo Zejula tinham recebido bevacizumab anterior ao tratamento para o seu cancro do ovário.

O PRIMA demonstrou melhoria estatisticamente significativa na PFS em doentes aleatorizadas para niraparib em comparação com placebo na população HR deficiente e global (Tabela 5 e Figuras 1 e 2). Os resultados de eficácia para a análise final dos dados de OS são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5: Resultados de eficácia – PRIMA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **População HR-deficiente** | | | **População global** | | |
| **Zejula**  **(N=247)** | **Placebo**  **(N=126)** | | **Zejula**  **(N=487)** | **Placebo**  **(N=246)** | |
| **Parâmetro de avaliação primário (determinado por BICR)** |  |  | |  |  | |
| PFS mediana, meses  (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) | |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,43  (0,31; 0,59) | | | 0,62  (0,50; 0,76) | | |
| Valor de p | <0,0001 | | | <0,0001 | | |
| **Parâmetros de avaliação secundáriosa, b, c** | | | | | | |
| PFS2 mediana, meses  (IC 95%) | 43,4  (37,2; 54,1) | | 39,3  (30,3; 55,7) | 30,1  (27,1; 33,1) | | 27,6  (24,2; 33,1) |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,87  (0,66; 1,17) | | | 0,96  (0,79; 1,17) | | |
| OS mediana, mesesd  (IC 95%) | 71,9  (55,5; NE) | | 69,8  (51,6; NE) | 46,6  (43,7; 52,8) | | 48,8  (43,1; 61,0) |
| Taxa de risco  (IC 95%) | 0,95  (0,70; 1,29) | | | 1,01  (0,84; 1,23) | | |

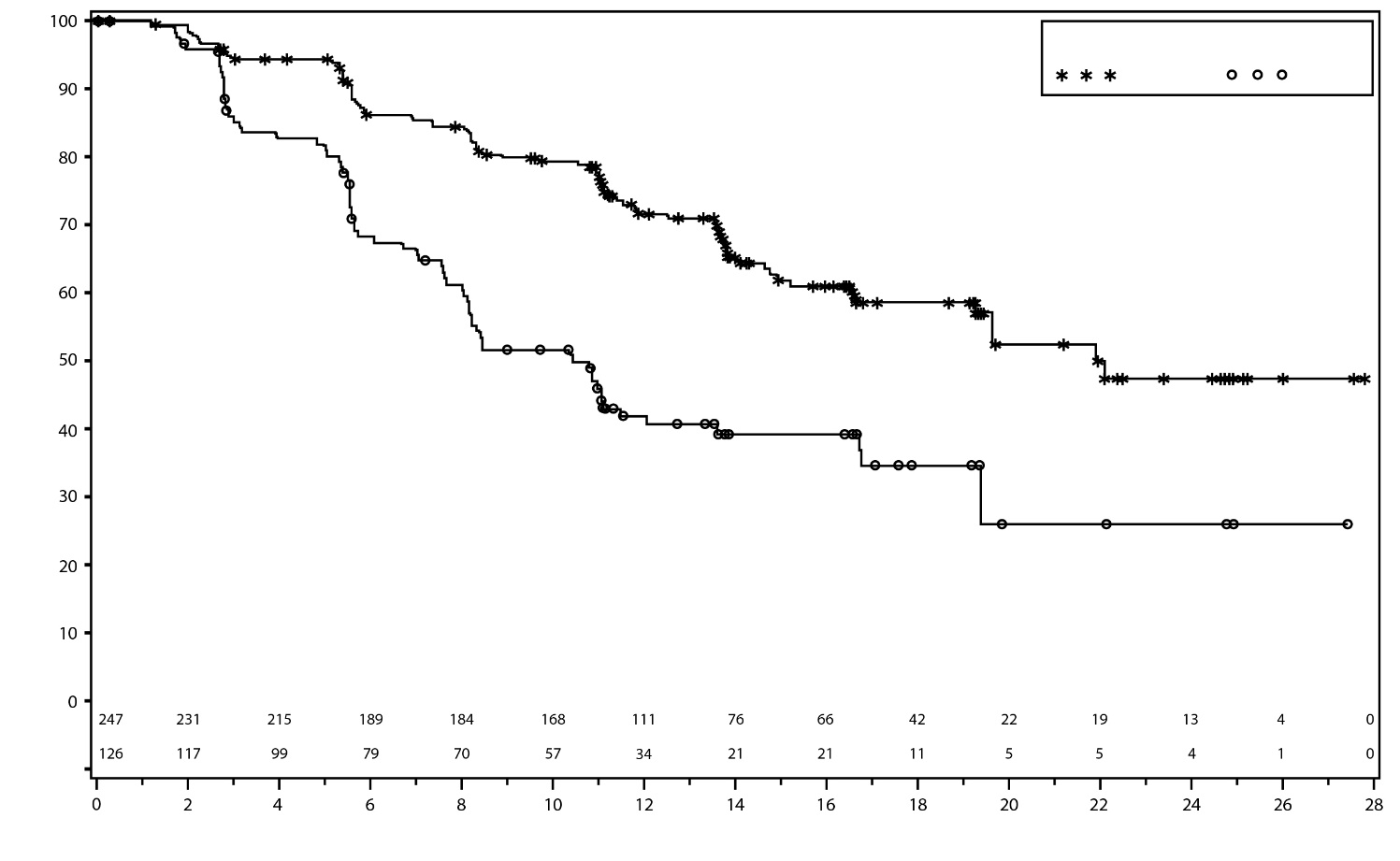
PFS = sobrevivência sem progressão; IC = intervalo de confiança; NE = não avaliável; PFS2 = PFS após o primeiro tratamento subsequente; OS = sobrevivência global.

a Dados baseados na análise final.

b Na população HR-deficiente e na população global, 15,8% e 11,7% das doentes do braço de Zejula receberam tratamento subsequente com PARPi, respetivamente.

c Na população HR-deficiente e na população global, 48,4% e 37,8% das doentes com placebo receberam tratamento subsequente com PARPi, respetivamente.

d A maturidade dos dados da OS para a população HR-deficiente e para a população global foi 49,6% e 62,5%, respetivamente.

**Figura 1: Sobrevivência sem progressão na população HR-deficientes - PRIMA (ITT)**

Zejula

Placebo

Tempo desde a aleatorização (meses)

Função de sobrevivência estimada (%)

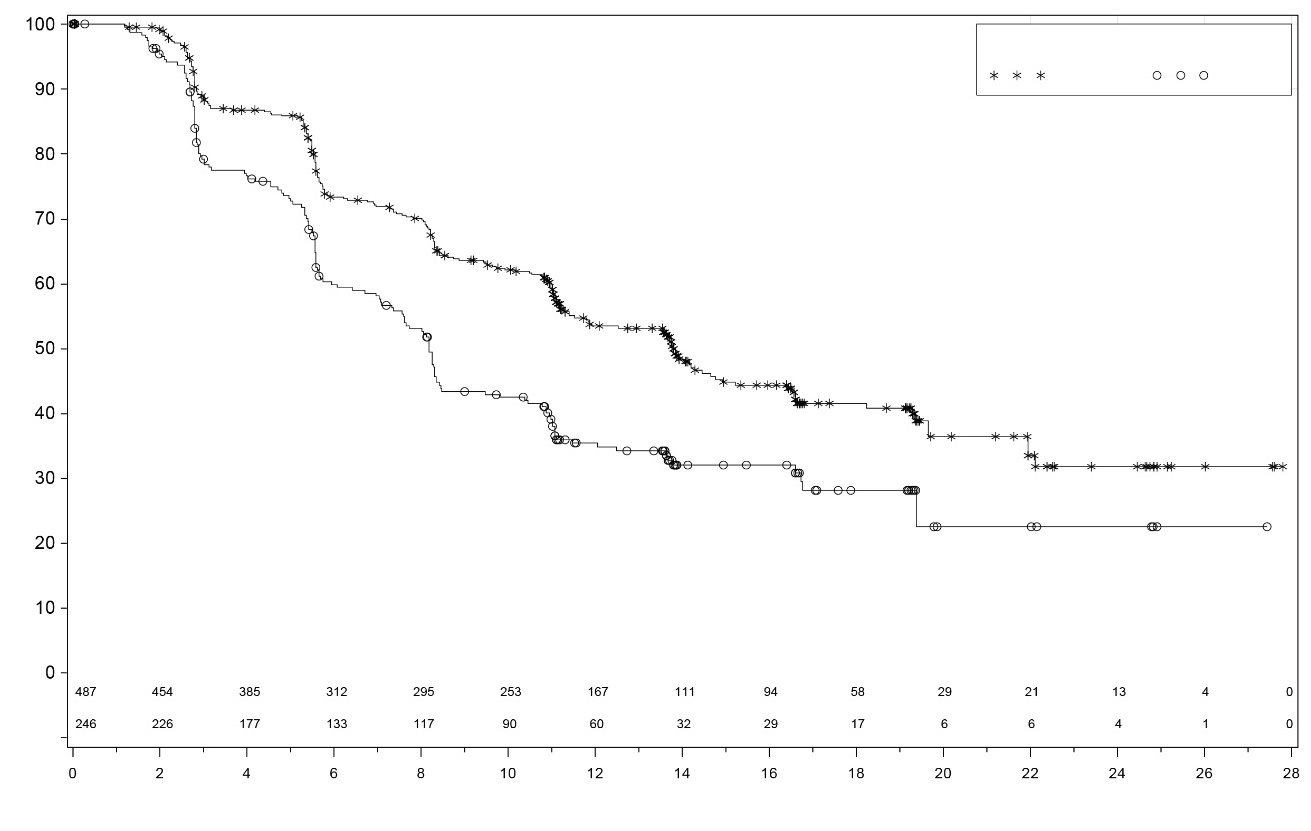
HR (IC 95%) 0,43 (0,310;0,588)

Placebo

Zejula

Observações censuradas

**Figura 2: Sobrevivência sem progressão na população global – PRIMA (população ITT, N=733)**



Zejula

Placebo

Tempo desde a aleatorização (meses)

Função de sobrevivência estimada (%)

HR (IC 95%) 0,62 (0,502;0,755)

Placebo

Observações censuradas

Zejula

*Análises do subgrupo PFS*

Na população HR-deficiente, foi observada uma taxa de risco da PFS de 0,40 (IC 95%: 0,27; 0,62) no subgrupo de doentes com cancro do ovário com mutação *BRCA* (n = 223). No subgrupo de doentes HR-deficientes sem mutação *BRCA* (n = 150), foi observada uma taxa de risco de 0,50 (IC 95%: 0,31; 0,83).

A mediana da PFS na população HR-proficiente (n = 249) foi de 8,1 meses para as doentes aleatorizadas para o Zejula, em comparação com 5,4 meses para o placebo, com uma taxa de risco de 0,68 (IC 95%: 0,49; 0,94).

Em análises exploratórias de subgrupos de doentes que receberam uma dose de 200 mg ou 300 mg de Zejula com base no peso ou contagem de plaquetas na linha de base, foi observada eficácia comparável (PFS avaliada pelo investigador) com uma taxa de risco da PFS de 0,54 (IC 95%: 0,33; 0,91) na população HR-deficiente e uma taxa de risco de 0,68 (IC 95%: 0,49; 0,94) na população global. No subgrupo HR-proficiente, a dose de 200 mg pareceu proporcionar um efeito de tratamento inferior quando comparada com a dose de 300 mg.

*Análises do subgrupo OS*

No subgrupo de doentes HR-deficiente com cancro do ovário com mutação *BRCA* (n = 223), observou-se uma taxa de risco da OS de 0,94 (IC 95%: 0,63; 1,41). No subgrupo de doentes HR-deficiente sem mutação *BRCA* (n = 149), foi observada uma taxa de risco de 0,97 (IC 95%: 0,62; 1,53).

A mediana da OS na população HR-proficiente (n = 249) foi de 36,6 meses para as doentes aleatorizadas para o Zejula, em comparação com 32,2 meses no braço placebo, com uma taxa de risco de 0,93 (IC 95%: 0,69; 1,26).

*Tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente sensível à platina*

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 (NOVA) em doentes com cancro epitelial seroso do ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, recidivantes predominantemente de alto grau, as quais foram sensíveis à platina, definido por resposta completa (RC) ou parcial (RP) durante mais de seis meses até ao penúltimo (próximo do último) tratamento à base de platina. Para ser elegível para o tratamento com niraparib, a doente teria de responder (RC ou RP) 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 PARPi, 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 (*gBRCA*). Dentro de cada coorte, as doentes foram aleatorizadas usando uma alocação de 2:1 de niraparib e placebo. As doentes foram colocadas na coorte de g*BRCA*mut com base nas amostras de sangue da análise ao g*BRCA* que foram recolhidas antes da aleatorização. A análise para a mutação tumoral BRCA (tBRCA) e HRD foi realizada recorrendo ao teste HRD ao tecido tumoral obtido por altura do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência.

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 por dia, administrado em ciclos contínuos de 28 dias. As consultas na clínica ocorreram a cada ciclo (4 semanas ± 3 dias).

No estudo NOVA, 48% das doentes tiveram uma interrupção da dose no Ciclo 1. Aproximadamente 47% das doentes reiniciaram com uma 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 (PFS) 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 PFS 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 PFS foi determinada por avaliação independente central em ocultação definida e avaliada prospetivamente para a coorte g*BRCA*mut e para a coorte non-g*BRCA*mut separadamente. As análises de sobrevivência global (OS) foram medidas de resultados secundários.

Os parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluíram intervalo sem quimioterapia (CFI), tempo para o primeiro tratamento subsequente (TFST), PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e OS.

Os dados demográficos, características de base da doença e histórico anterior ao tratamento foram geralmente bem equilibrados entre os braços com niraparib e com placebo na coorte da g*BRCA*mut (n = 203) e na coorte da non-g*BRCA*mut(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 proporção alta de doentes em ambos os braços de tratamento em ambas as coortes tinha recebido 3 ou mais linhas anteriores de quimioterapia, incluindo 49% e 34% das doentes a receber niraparib na coorte da g*BRCA*mut e na coorte da non-g*BRCA*mut, 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 g*BRCA*mut, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no braço de tratamento com niraparib do que no braço de placebo (14 e 7 ciclos, respetivamente). Um número maior de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses do que as doentes no grupo de placebo (54,4% e 16,9%, respetivamente). Na coorte global da non-g*BRCA*mut, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no braço de tratamento com niraparib do que braço de placebo (8 e 5 ciclos, respetivamente). Um número maior de doentes no grupo de niraparib continuou o tratamento durante mais de 12 meses do que as doentes no grupo do placebo (34,2% e 21,1%, respetivamente).

O estudo cumpriu o seu objetivo primário de melhoria da PFS estatisticamente significativa, na monoterapia de manutenção com niraparib, em comparação com o placebo na coorte g*BRCA*mut bem como na coorte geral non-g*BRCA*mut. A Tabela 6 e as Figuras 3 e 4 mostram os resultados do parâmetro de avaliação primário da PFS para as populações de eficácia primária (coorte g*BRCA*mut e coorte geral non-g*BRCA*mut).

**Tabela 6: Resumo dos resultados relativos ao objetivo primário no estudo NOVA**

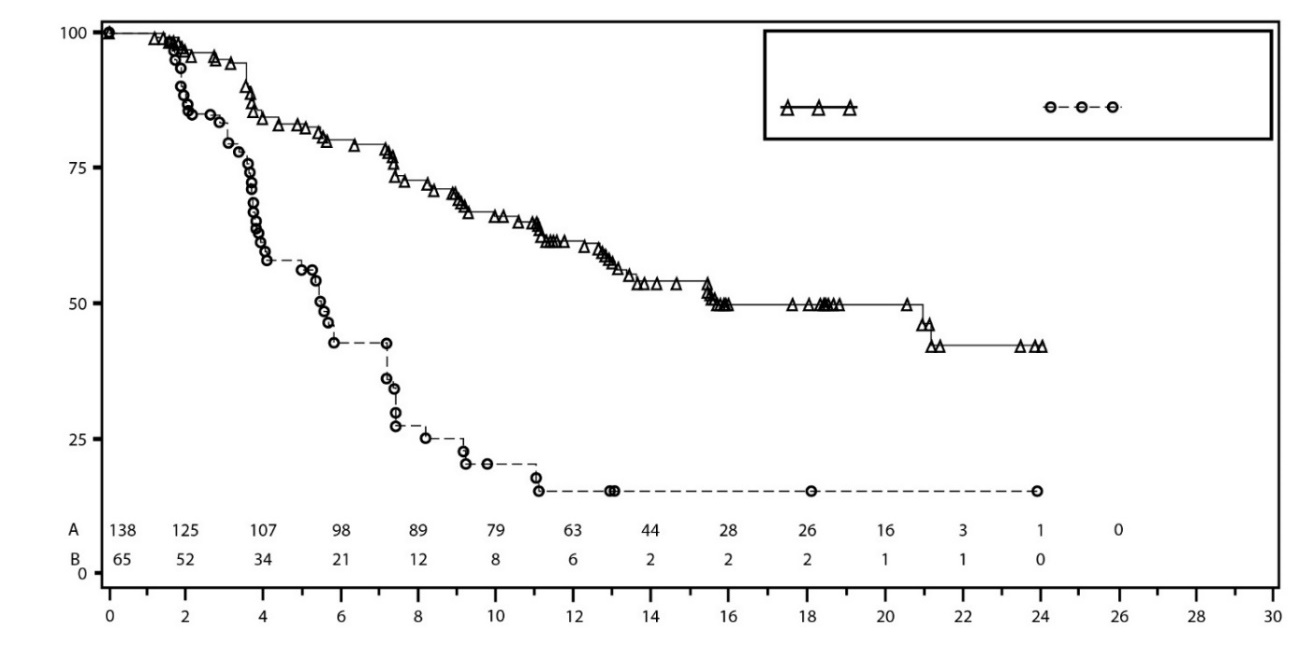
|  | **Coorte g*BRCA*mut** | | **Coorte non-g*BRCA*mut** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zejula**  **(N = 138)** | **Placebo**  **(N = 65)** | **Zejula**  **(N = 234)** | **Placebo**  **(N = 116)** |
| **PFS mediana**  (IC 95%) | **21,0**  (12,9; NE) | **5,5**  (3,8; 7,2) | **9,3**  (7,2; 11,2) | **3,9**  (3,7; 5,5) |
| **Valor-p** | **< 0,0001** | | **< 0,0001** | |
| **Taxa de Risco**  (Zejula:Placebo) (IC 95%) | **0,27**  (0,173; 0,410) | | **0,45**  (0,338; 0,607) | |

PFS= Sobrevivência sem progressão; IC= intervalo de confiança; NE= não avaliável

**Figura 3: Sobrevivência sem progressão na coorte da g*BRCAmut*, com base na avaliação do IRC – NOVA (ITT)**

Tratamento

**Função de Sobrevivência Estimada**



HR (IC 95%) 0,27 (0,173;0,410)

A: Zejula

B: Placebo

**Tempo desde a Aleatorização (Meses)**

**Figura 4: Sobrevivência sem progressão na coorte da non-g*BRCA*mut, com base na avaliação geral do IRC – NOVA (ITT)**

Chart, scatter chart

Description automatically generated

HR (IC 95%) 0,45 (0,338;0,607)

B: Placebo

A: Zejula

Tratamento

**Função de Sobrevivência Estimada**

**Tempo desde a Aleatorização (Meses)**

*Parâmetros de avaliação de eficácia secundários no NOVA*

Na análise final, a PFS2 mediana na coorte *gBRCA*mut foi de 29,9 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 22,7 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). A PFS2 mediana na coorte *non-gBRCA*mut foi de 19,5 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 16,1 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,80; IC 95%: 0,63; 1,02).

Na análise final da sobrevivência global, a mediana da OS na coorte *gBRCA*mut (n = 203) foi de 40,9 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 38,1 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 0,85; IC 95%: 0,61; 1,20). A maturidade da coorte para a coorte *gBRCA*mut foi de 76%. A mediana da OS na coorte *non-gBRCA*mut (n = 350) foi de 31,0 meses para doentes tratadas com niraparib em comparação com 34,8 meses para doentes tratadas com placebo (TR = 1,06; IC 95%: 0,81; 1,37). A maturidade da coorte para a coorte *non-gBRCA*mut foi de 79%.

*Resultados relatados pelas doentes*

Dados dos resultados relatados pelas doentes 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 (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

Na sequência da administração de uma dose única de 300 mg de niraparib, niraparib foi mensurável no plasma no espaço de 30 minutos, e o pico médio de concentração plasmática (Cmax) de niraparib foi alcançado em cerca de 3 a 5 horas [variando entre 508-875 ng/ml em diferentes estudos. 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 (Cmáx 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. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, a variabilidade inter-individual na biodisponibilidade foi estimada a uma coeficiente de variação (CV) de 33,8%.

Após uma refeição rica em gorduras em doentes com tumores sólidos, a Cmax e AUCinf dos comprimidos de niraparib aumentaram 11% e 28% respetivamente, em comparação com as condições de jejum (ver secção 4.2).

As formulações de comprimidos e cápsulas demonstraram ser bioequivalentes. Na sequência da administração de um comprimido de 300 mg ou três cápsulas de 100mg de niraparib em 108 doentes com tumores sólidos em jejum, os intervalos de confiança de 90% das taxas médias geométricas para comprimido em comparação com cápsulas para Cmáx, AUCfinal e AUC∞ estão dentro dos limites de bioequivalência (0,80 e 1,25).

Distribuição

Niraparib estava moderadamente ligado a proteínas no plasma humano (83%), sobretudo com albumina sérica. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, o volume de distribuição aparente (Vd/F) foi de 1.206 l (com base numa doente de 70 kg) em doentes oncológicas (CV 18,4%), indicando uma extensa distribuição tecidular 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 (t½) de niraparib variou entre 44 e 54 horas (aproximadamente 2 dias) entre estudos. Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de niraparib foi de 15,9 l/h em doentes oncológicas (CV 24,0%).

Niraparib é eliminado principalmente pelas vias hepatobiliares e renais. Na sequência da administração oral de uma dose única de 300 mg de [14C]niraparib, em média 86,2% (intervalo de 71% a 91%) da dose foi recuperada 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%) da dose. Em amostras coletivas recolhidas durante 6 dias, 40% da dose foi recuperada na urina, principalmente como metabolitos, e 31,6% da dose foi recuperada nas fezes, principalmente como niraparib inalterado.

*Estudos in vitro*

Niraparib é um indutor da CYP1A2 *in vitro* (ver secção 4.5).

Niraparib é um substrato da gp-P e BCRP. No entanto, devido à elevada permeabilidade e biodisponibilidade do niraparib, o risco de interações clinicamente relevantes com medicamentos que inibem estes transportadores é pouco provável.

O niraparib é um inibidor da gp-P, BCRP, MATE1/2K e do transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1) *in vitro* (ver secção 4.5).

Populações especiais

*Compromisso renal*

Na análise da farmacocinética populacional, doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 60-90 ml/min) e moderado (30-60 ml/min) apresentaram ligeiramente uma redução na depuração de niraparib em comparação com indivíduos com função renal normal. A diferença na exposição não é considerada para justificar um ajuste da dose. 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 dos dados obtidos a partir de estudos clínicos em doentes, o compromisso hepático preexistente ligeiro (n = 155) não influenciou a depuração de niraparib. Num estudo clínico de doentes com cancro usando os critérios NCI-ODWG para classificar o grau de compromisso hepático, a AUCinf do niraparib em doentes com compromisso hepático moderado (n = 8) foi 1,56 (IC 90%: 1,06; 2,30) vezes a AUCinf do niraparib em doentes com função hepática normal (n = 9) após a administração de uma dose única de 300 mg. É recomendado o ajuste da dose de niraparib para doentes com compromisso hepático moderado (ver seção 4.2). O compromisso hepático moderado não teve efeito na Cmax do niraparib ou na ligação do niraparib às proteínas. A farmacocinética de niraparib não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

*Peso, idade e raça*

Na análise da farmacocinética populacional verificou-se que o aumento do peso aumenta o volume de distribuição de niraparib. Não foi identificado impacto do peso na depuração de niraparib ou exposição global.

A idade (intervalo de 26 a 91 anos) não foi um fator significativo na depuração ou no volume de distribuição do niraparib na análise farmacocinética populacional.

Não existem dados suficientes entre raças para concluir sobre o impacto da raça 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 de segurança

*In vitro*, niraparib inibiu o transportador de dopamina DAT em concentrações abaixo dos níveis de exposição humana. Em ratinhos, 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 toxicidade 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

Foi observada uma diminuição da espermatogénese em ratos e cães em níveis de exposição abaixo dos observados clinicamente e foi em grande parte reversível 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 cromossómica 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**

Núcleo do comprimido

Crospovidona

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina (E 460)

Povidona (E 1201)

Sílica coloidal hidratada

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E 1203)

Dióxido de titânio (E 171)

Macrogol (E 1521)

Talco (E 553b)

Óxido de ferro negro (E 172)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

4 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer condições especiais de conservação, conserve na embalagem de origem para proteger os comprimidos da absorção da água em condições de elevada humidade.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de OPA/alumínio/PVC/alumínio/vinil/acrílico em embalagens de 84 e 56 comprimidos revestidos por película, ou blisters resistentes à abertura por crianças de OPA/alumínio/PVC/alumínio/ vinil/acrílico/papel em embalagens de 84 e 56 comprimidos revestidos por película.

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**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

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

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

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

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2017

Data da última renovação: 18 de julho de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://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 libertação do lote

Cápsulas e Comprimidos revestidos por película

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Comprimidos revestidos por película

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Irelanda

OU

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Espanha

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

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**

**CÁPSULA - EMBALAGEM**

**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 DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

84 × 1 cápsulas

56 × 1 cápsulas

28 × 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**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

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

EU/1/17/1235/001 84 cápsulas

EU/1/17/1235/002 56 cápsulas

EU/1/17/1235/003 28 cápsulas

**13. NÚMERO 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**

**CÁPSULA - BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zejula 100 mg cápsulas

niraparib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**COMPRIMIDO - EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zejula 100 mg comprimidos revestidos por película

niraparib

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

Cada comprimido revestido por película contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

**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**

Conserve na embalagem de origem.

**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**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

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

EU/1/17/1235/004 56 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1235/005 84 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1235/006 56 comprimidos revestidos por película em blisters resistentes à abertura por crianças

EU/1/17/1235/007 84 comprimidos revestidos por película em blisters resistentes à abertura por crianças

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

zejula comprimido

**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**

**COMPRIMIDO - BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zejula 100 mg comprimidos

niraparib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Zejula 100 mg cápsulas**

niraparib

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 peritoneu (membrana que forra o abdómen).

Zejula é utilizado para o cancro que:

* respondeu ao primeiro tratamento com quimioterapia à base de platina, ou
* voltou a aparecer (regressado) após o cancro ter respondido ao tratamento padrão anterior com quimioterapia 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**

Fale com o 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 infeção e nódoas negras 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.

Tensão arterial alta

Zejula pode causar tensão arterial alta, o que, nalguns casos, pode ser grave. O seu médico medirá a sua tensão arterial regularmente durante o seu tratamento. Também poderá dar-lhe um medicamento para tratar a tensão arterial alta e ajustar a sua dose de Zejula, se necessário. O seu médico pode aconselhar a monitorizar a tensão arterial em casa e instrução de quando o contactar em caso de aumento da tensão arterial.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Um efeito indesejável neurológico raro chamado PRES foi associado ao tratamento com Zejula. Se tiver dor de cabeça, alterações da visão, confusão ou convulsão com ou sem tensão arterial alta, por favor contacte o seu médico.

**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.

O Zejula pode alterar o modo como outros medicamentos funcionam. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar algum medicamento que contenha a substância ativa metformina (utilizada para reduzir o açúcar no sangue), pois o seu médico poderá precisar de ajustar a dose da metformina.

**Gravidez**

Zejula não deve ser tomado durante a gravidez, uma vez que pode prejudicar o seu 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 altamente eficaz enquanto estiver a tomar Zejula, e tem de continuar a utilizar contraceção altamente eficaz durante 6 meses após ter tomado a sua última dose. O seu médico irá pedir-lhe que confirme que não está grávida, realizando um teste de gravidez antes de iniciar o seu 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 sua 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, desconcentrado, 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 o seu médico lhe disse 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.

*Para o cancro do ovário que respondeu ao primeiro tratamento com quimioterapia à base de platina*

A dose inicial recomendada é de 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) tomadas juntas, uma vez por dia, com ou sem alimentos. Se o seu peso é ≥ 77 kg e tem contagem de plaquetas ≥ 150.000/μl antes de iniciar o tratamento, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), tomadas juntas, uma vez por dia, com ou sem alimentos.

*Para o cancro do ovário que voltou a aparecer (regressou)*

A dose inicial recomendada é de 300 mg (três cápsulas de 100 mg), tomadas juntas, uma vez por dia , 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.

O seu médico poderá ajustar a sua dose inicial se tiver problemas de fígado.

Engula as cápsulas inteiras com água. Não mastigue nem esmague as cápsulas. Isto garante que o medicamento atua o melhor possível.

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

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

**Se tomar mais Zejula do que deveria**

Se tomar mais do que a sua dose habitual, 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 hora planeada 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 indesejáveis possíveis**

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

**Informe imediatamente o seu médico se sentir qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis 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, sentir-se muito cansada, tiver pele pálida ou batimento cardíaco rápido – estes podem ser sinais de contagem baixa de glóbulos vermelhos no sangue (anemia).

• Febre ou infeção –a contagem baixa de glóbulos brancos no sangue (neutropenia) pode aumentar o risco de infeção. Os sintomas podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, sensação de dor ou ardor ao urinar. Algumas infeções podem ser graves e podem levar à morte.

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

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

• Reação alérgica (incluindo reação alérgica grave que pode colocar a vida em risco). Os sinais incluem erupção na pele saliente e com comichão (urticária) e inchaço – por vezes da cara e boca (angioedema), causando dificuldade em respirar e colapso ou perda de consciência.

• Baixas contagens de células sanguíneas devido a um problema na medula óssea ou cancro no sangue com inicio na medula óssea “síndrome mielodisplásica” (SMD) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA)

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

• Febre com contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia febril)

• Redução do número de glóbulos vermelhos, brancos e de plaquetas (pancitopenia)

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

• Um aumento repentino na tensão arterial, que pode ser uma emergência médica que pode levar a lesões nos órgãos ou pode colocar a vida em risco.

• Um problema cerebral com sintomas que incluem convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações da visão (Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ou PRES), que é uma emergência médica que pode levar a lesões nos órgãos ou pode colocar a vida em risco.

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

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

• Sensação de enjoo (náuseas)

• Diminuição do número de glóbulos brancos no sangue

• Diminuição do número de plaquetas no sangue

• Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)

• Sensação de cansaço

• Sensação de fraqueza

• Prisão de ventre

• Vómitos

• Dor de estômago

• Incapacidade de dormir

• Dor de cabeça

• Diminuição do apetite

• Corrimento nasal ou nariz entupido

• Diarreia

• Falta de ar

• Dor nas costas

• Dor muscular

• Tensão arterial alta

• Indigestão (dispepsia)

• Tonturas

• Tosse

• Infeção do aparelho urinário

• Palpitações (sensação de que o coração falha alguns batimentos ou bate mais forte do que o habitual)

**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

• Distensão abdominal

• Sensação de preocupação, nervosismo ou inquietação

• Sentimento de tristeza, depressão

• Hemorragia nasal

• Perda de peso

• Dor nas articulações

• Alteração da concentração, compreensão, memória e pensamento (insuficiência cognitiva)

• Olhos avermelhados/cor de rosa

• Batimentos rápidos do coração podem causar tonturas, dor no peito ou falta de ar

• Boca seca

• Inflamação da boca e/ou trato digestivo

• Erupção da pele

• Valores elevados nas análises sanguíneas

• Valores anómalos nas análises sanguíneas

• Gosto anormal na boca

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

• Estado confusional

• Inflamação dos pulmões o que pode causar falta de ar e dificuldade em respirar (pneumonia não-infecciosa)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 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), povidona (E 1201) e dióxido de titânio (E 171).

Este medicamento contém lactose e tartrazina - ver secção 2 para 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 dose únitária

• 84 × 1 cápsulas

• 56 × 1 cápsulas

• 28 × 1 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**Fabricante**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 | **Lietuva**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 370 80000334 |
| **България**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Teл.: + 359 80018205 | **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 | **Magyarország**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel.: + 36 80088309 |
| **Danmark**  GlaxoSmithKline Pharma A/S  Tlf.: + 45 36 35 91 00  dk-info@gsk.com | **Malta**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 356 80065004 |
| **Deutschland**  GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  produkt.info@gsk.com | **Nederland**  GlaxoSmithKline BV  Tel: + 31 (0)33 2081100 |
| **Eesti**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 372 8002640  estonia@gsk.com | **Norge**  GlaxoSmithKline AS  Tlf: + 47 22 70 20 00 |
| **Ελλάδα**  GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.  Τηλ: + 30 210 68 82 100 | **Österreich**  GlaxoSmithKline Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 97075 0  at.info@gsk.com |
| **España**  GlaxoSmithKline, S.A.  Tel: + 34 900 202 700  es-ci@gsk.com | **Polska**  GSK Services Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 576 9000 |
| **France**  Laboratoire GlaxoSmithKline  Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  diam@gsk.com | **Portugal**  GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 412 95 00  FI.PT@gsk.com |
| **Hrvatska**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: +385 800787089  **Ireland**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 353 (0)1 4955000 | **România**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 40 800672524  **Slovenija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 386 80688869 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 421 800500589 |
| **Italia**  GlaxoSmithKline S.p.A.  Tel: + 39 (0)45 7741 111 | **Suomi/Finland**  GlaxoSmithKline Oy  Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 |
| **Κύπρος**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Τηλ: + 357 80070017 | **Sverige**  GlaxoSmithKline AB  Tel: + 46 (0)8 638 93 00  info.produkt@gsk.com |
| **Latvija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 371 80205045 |  |

**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: <https://www.ema.europa.eu>.

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Zejula 100 mg comprimidos revestidos por película**

niraparib

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 peritoneu (membrana que forra o abdómen).

Zejula é utilizado para o cancro que:

* respondeu ao primeiro tratamento com quimioterapia à base de platina, ou
* voltou a aparecer (regressado) após o cancro ter respondido ao tratamento padrão anterior com quimioterapia 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**

Fale com o 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 infeção e nódoas negras 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.

Tensão arterial alta

Zejula pode causar tensão arterial alta, o que, nalguns casos, pode ser grave. O seu médico medirá a sua tensão arterial regularmente durante o seu tratamento. Também poderá dar-lhe um medicamento para tratar a tensão arterial alta e ajustar a sua dose de Zejula, se necessário. O seu médico pode aconselhar a monitorizar a tensão arterial em casa e instrução de quando o contactar em caso de aumento da tensão arterial.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Um efeito indesejável neurológico raro chamado PRES foi associado ao tratamento com Zejula. Se tiver dor de cabeça, alterações da visão, confusão ou convulsão com ou sem tensão arterial alta, por favor contacte o seu médico.

**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.

O Zejula pode alterar o modo como outros medicamentos funcionam. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar algum medicamento que contenha a substância ativa metformina (utilizada para reduzir o açúcar no sangue), pois o seu médico poderá precisar de ajustar a dose da metformina.

**Gravidez**

Zejula não deve ser tomado durante a gravidez, uma vez que pode prejudicar o seu 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 altamente eficaz enquanto estiver a tomar Zejula, e tem de continuar a utilizar contraceção altamente eficaz durante 6 meses após ter tomado a sua última dose. O seu médico irá pedir-lhe que confirme que não está grávida, realizando um teste de gravidez antes de iniciar o seu 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 sua 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, desconcentrada, 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 o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

**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.

*Para o cancro do ovário que respondeu ao primeiro tratamento com quimioterapia à base de platina*

A dose inicial recomendada é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) tomados juntos, uma vez por dia, sem alimentos (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição) ou com uma refeição ligeira. Se o seu peso é ≥ 77 kg e tem contagem de plaquetas ≥ 150.000/μl antes de iniciar o tratamento, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três comprimidos de 100 mg), tomados juntos, uma vez por dia, sem alimentos (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição) ou com uma refeição ligeira.

*Para o cancro do ovário que voltou a aparecer (regressou)*

A dose inicial recomendada é de 300 mg (três comprimidos de 100 mg), tomados juntos, uma vez por dia, sem alimentos (pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição) ou com uma refeição ligeira.

Tome Zejula aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tomar Zejula à hora de ir dormir pode ajudar a controlar as náuseas.

O seu médico poderá ajustar a sua dose inicial se tiver problemas de fígado.

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

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

**Se tomar mais Zejula do que deveria**

Se tomar mais do que a sua dose habitual, 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 hora planeada. 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 indesejáveis possíveis**

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

**Informe imediatamente o seu médico se sentir qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis 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, sentir-se muito cansada, tiver pele pálida ou batimento cardíaco rápido – estes podem ser sinais de contagem baixa de glóbulos vermelhos no sangue (anemia).

• Febre ou infeção –a contagem baixa de glóbulos brancos no sangue (neutropenia) pode aumentar o risco de infeção. Os sintomas podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, sensação de dor ou ardor ao urinar. Algumas infeções podem ser graves e podem levar à morte.

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

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

• Reação alérgica (incluindo reação alérgica grave que pode colocar a vida em risco). Os sinais incluem erupção na pele saliente e com comichão (urticária) e inchaço – por vezes da cara e boca (angioedema), causando dificuldade em respirar e colapso ou perda de consciência.

• Baixas contagens de células sanguíneas devido a um problema na medula óssea ou cancro no sangue com inicio na medula óssea “síndrome mielodisplásica” (SMD) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA)

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

• Febre com contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia febril)

• Redução do número de glóbulos vermelhos, brancos e de plaquetas (pancitopenia)

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

• Um aumento repentino na tensão arterial, que pode ser uma emergência médica que pode levar a lesões nos órgãos ou pode colocar a vida em risco.

• Um problema cerebral com sintomas que incluem convulsões (ataques), dor de cabeça, confusão e alterações da visão (Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ou PRES), que é uma emergência médica que pode levar a lesões nos órgãos ou pode colocar a vida em risco.

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

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

• Sensação de enjoo (náuseas)

• Diminuição do número de glóbulos brancos no sangue

• Diminuição do número de plaquetas no sangue

• Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)

• Sensação de cansaço

• Sensação de fraqueza

• Prisão de ventre

• Vómitos

• Dor de estômago

• Incapacidade de dormir

• Dor de cabeça

• Diminuição do apetite

• Corrimento nasal ou nariz entupido

• Diarreia

• Falta de ar

• Dor nas costas

• Dor muscular

• Tensão arterial alta

• Indigestão (dispepsia)

• Tonturas

• Tosse

• Infeção do aparelho urinário

• Palpitações (sensação de que o coração falha alguns batimentos ou bate mais forte do que o habitual)

**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

• Distensão abdominal

• Sensação de preocupação, nervosismo ou inquietação

• Sentimento de tristeza, depressão

• Hemorragia nasal

• Perda de peso

• Dor nas articulações

• Alteração da concentração, compreensão, memória e pensamento (insuficiência cognitiva)

• Olhos avermelhados/cor de rosa

• Batimentos rápidos do coração podem causar tonturas, dor no peito ou falta de ar

• Boca seca

• Inflamação da boca e/ou trato digestivo

• Erupção da pele

• Valores elevados nas análises sanguíneas

• Valores anómalos nas análises sanguíneas

• Gosto anormal na boca

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

• Estado confusional

• Inflamação dos pulmões o que pode causar falta de ar e dificuldade em respirar (pneumonia não-infecciosa)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Conserve na embalagem de origem para proteger os comprimidos da absorção da água em condições de humidade elevada.

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 comprimido revestido por película contém tosilato mono-hidratado de niraparib equivalente a 100 mg de niraparib.

• Os outros componentes (excipientes) são:

Núcleo do comprimido: crospovidona, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina (E460), povidona (E 1201), sílica coloidal hidratada

Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E 1203), dióxido de titânio (E 171), macrogol (E 1521), talco (E 553b), óxido de ferro negro (E 172)

Este medicamento contém lactose – ver secção 2 para mais informações.

**Qual o aspeto de Zejula e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Zejula são cinzentos, de forma oval, gravados com “100” numa das faces e “Zejula” na outra face.

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters ou em blisters resistentes à abertura por crianças de

• 84 comprimidos revestidos por película

• 56 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

**Fabricante**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Irelanda

Glaxo Wellcome, S.A.   
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Espanha

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 | **Lietuva**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 370 80000334 |
| **България**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Teл.: + 359 80018205 | **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 | **Magyarország**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel.: + 36 80088309 |
| **Danmark**  GlaxoSmithKline Pharma A/S  Tlf.: + 45 36 35 91 00  dk-info@gsk.com | **Malta**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 356 80065004 |
| **Deutschland**  GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  produkt.info@gsk.com | **Nederland**  GlaxoSmithKline BV  Tel: + 31 (0)33 2081100 |
| **Eesti**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 372 8002640  estonia@gsk.com | **Norge**  GlaxoSmithKline AS  Tlf: + 47 22 70 20 00 |
| **Ελλάδα**  GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.  Τηλ: + 30 210 68 82 100 | **Österreich**  GlaxoSmithKline Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 97075 0  at.info@gsk.com |
| **España**  GlaxoSmithKline, S.A.  Tel: + 34 900 202 700  es-ci@gsk.com | **Polska**  GSK Services Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 576 9000 |
| **France**  Laboratoire GlaxoSmithKline  Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  diam@gsk.com | **Portugal**  GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 412 95 00  FI.PT@gsk.com |
| **Hrvatska**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: +385 800787089  **Ireland**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 353 (0)1 4955000 | **România**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 40 800672524  **Slovenija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 386 80688869 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 421 800500589 |
| **Italia**  GlaxoSmithKline S.p.A.  Tel: + 39 (0)45 7741 111 | **Suomi/Finland**  GlaxoSmithKline Oy  Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 |
| **Κύπρος**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Τηλ: + 357 80070017 | **Sverige**  GlaxoSmithKline AB  Tel: + 46 (0)8 638 93 00  info.produkt@gsk.com |
| **Latvija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 371 80205045 |  |

**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: <https://www.ema.europa.eu>.