

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 (Estádios 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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$, 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 de 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* (uma cápsula de 100 mg)

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

Tabela 2: Ajustes da dose para reações adversas não hematológicas	
Reação adversa não-hematológica de Grau \geq 3 (CTCAE*) relacionada com o tratamento, na qual a profilaxia não seja considerada viável ou a reação adversa persista apesar do tratamento	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> 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 \geq 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: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas	
Foram observadas reações adversas hematológicas durante o tratamento com Zejula, especialmente durante a fase inicial do tratamento. Portanto, recomenda-se a monitorização semanal do hemograma completo durante o primeiro mês de tratamento e o ajuste da dose, quando necessário. Após o primeiro mês, recomenda-se a monitorização mensal do hemograma completo e periodicamente após esse período (ver secção 4.4). Consoante os valores laboratoriais individuais, pode justificar-se a monitorização semanal no segundo mês.	
Reação adversa hematológica com necessidade de transfusão ou apoio	<ul style="list-style-type: none"> Para doentes com contagem de plaquetas \leq 10.000/μl, deve ponderar-se uma transfusão de plaquetas. Caso existam

Tabela 3: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas	
com fator de crescimento hematopoiético	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
Contagem de plaquetas < 100.000/ μ l	<p>Primeira ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu$l. • 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.
	<p>Segunda ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu$l. • 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/ μ l ou Hemoglobina < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de neutrófilos voltar a $\geq 1.500/\mu$l 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (RAM) 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 índice de desempenho 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 das 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

Efeitos de outros medicamentos sobre niraparib

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

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

Niraparib como substrato de transportadores de efluxo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

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

Niraparib não é um substrato da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) ou proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2). O principal metabolito primário M1 não é um substrato de P-gp, BCRP, BSEP ou MRP2. Niraparib não é um substrato de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)-1 ou 2, ao passo que M1 é um substrato de ambos.

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

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

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

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

Efeitos de niraparib sobre outros medicamentos

Inibição das CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4)

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

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

Inibição de glucuronosiltransferases de UDP (UGT)

Niraparib não apresentou efeito inibitório contra as isoformas de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) até 200 μM *in vitro*. Assim, o potencial para inibição clinicamente relevante das UGT pelo niraparib é mínima.

Indução das CYPs (CYP1A2 e CYP3A4)

Nem niraparib nem M1 são indutores da CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib induz ligeiramente a CYP1A2 em altas concentrações e a relevância clínica deste efeito não pode ser completamente excluída. M1 não é indutor da 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 (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

Niraparib não é um inibidor da BSEP ou MRP2. *In vitro*, niraparib inibe a P-gp de forma muito ligeira e a BCRP com um $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ e $5,8 \mu\text{M}$, respetivamente. Portanto, embora improvável, não pode ser excluída uma interação clinicamente significativa relacionada com uma inibição destes transportadores de efluxo. Recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substratos da BCRP (irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato).

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

O principal metabolito primário M1 não parece ser inibidor da P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ou MATE1/2.

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

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

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

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

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

Os estudos clínicos só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

Mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto são submetidas ao tratamento e não deverão estar grávidas no início do tratamento. Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar. Mulheres com potencial para engravidar têm de usar contraceção 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 teratogênicos, 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 RAM de todos os graus que ocorreram em $\geq 10\%$ 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, vômitos, 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); e 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	Pouco frequentes Infeção do trato urinário, bronquite

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE*	Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE*
	Bronquite, conjuntivite	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Frequentes Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide aguda**	Frequentes Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide aguda**
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 Hipersensibilidade [†]	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 cognitiva ^{††} 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)**	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, vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia Frequentes Boca seca, distensão abdominal, inflamação das mucosas, estomatite	Frequentes Náuseas, vômitos, dor abdominal Pouco frequentes Diarreia, obstipação, inflamação das mucosas, estomatite, boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Fotossensibilidade, erupção	Pouco frequentes Fotossensibilidade, erupção

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE*	Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE*
	cutânea	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, creatinemia 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

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

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

†† 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.

Nos estudos 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/ μ l; plaquetas ≥ 100.00 células/ μ l e hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) ou ≥ 10 g/dl (PRIMA) anterior à terapêutica. No programa clínico, as reações adversas 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 inicial 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 que receberam Zejula 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 $180 \times 10^9/l$, 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 estudo NOVA, 48 de 367 (13%) das doentes apresentaram hemorragia com trombocitopenia concomitante; todos os episódios hemorrágicos concomitantes com a trombocitopenia foram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade, exceto para um episódio de petéquias e hematoma de Grau 3 observado concomitantemente com uma reação adversa grave de pancitopenia. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente em doentes cuja contagem de plaquetas na linha de base foi inferior a $180 \times 10^9/l$. Aproximadamente 76% das doentes com contagem de plaquetas baixa na linha de base ($< 180 \times 10^9/l$) 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 que receberam Zejula 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 estudo PRIMA, a incidência de SMD/LMA foi de 0,8% em doentes a receber niraparib e 0,4% em doentes a receber o placebo.

No estudo 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 num 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 hipertensão 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). Ocorreu descontinuação em 0% das doentes 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](#).

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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$ receberam niraparib 300 mg (n = 34) ou placebo diariamente (n = 21) enquanto as doentes com peso corporal na linha de base < 77 kg ou contagem de plaquetas na linha de base $< 150.000/\mu\text{l}$ 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/menos cirurgia. 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 citorrredutora 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 manutenção 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 citorrredutora 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 citorrredutora 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 \pm 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 sobrevivência global (OS) foi um parâmetro de avaliação secundário chave. A análise da PFS foi realizada hierarquicamente: primeiro na população HR deficiente, depois na população global. A mediana de idade de 62 variou desde 32 a 85 anos entre as doentes aleatorizadas para niraparib e 33 a 88 anos entre as doentes aleatorizadas para placebo. 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 ($\geq 80\%$) 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 niraparib 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 parâmetros de avaliação secundários incluíram a PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e OS (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados de eficácia – PRIMA (determinados por BICR)

	População HR deficiente		População global	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
PFS mediana (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	
PFS2 Taxa de risco(IC 95%)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Taxa de risco (IC 95%)	0,61 (0,265; 1.388)		0,70 (0,44; 1,11)	

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

*No momento da análise primária da PFS, uma sobrevivência estimada a dois anos após aleatorização de 84% das doentes a receber Zejula quando comparada com 77% das doentes a receber placebo na população global.

Atualmente, os dados da PFS2 e OS não estão desenvolvidos.

Figura 1: Sobrevivência sem progressão em doentes com tumores HR deficientes – PRIMA (população ITT, N = 373)

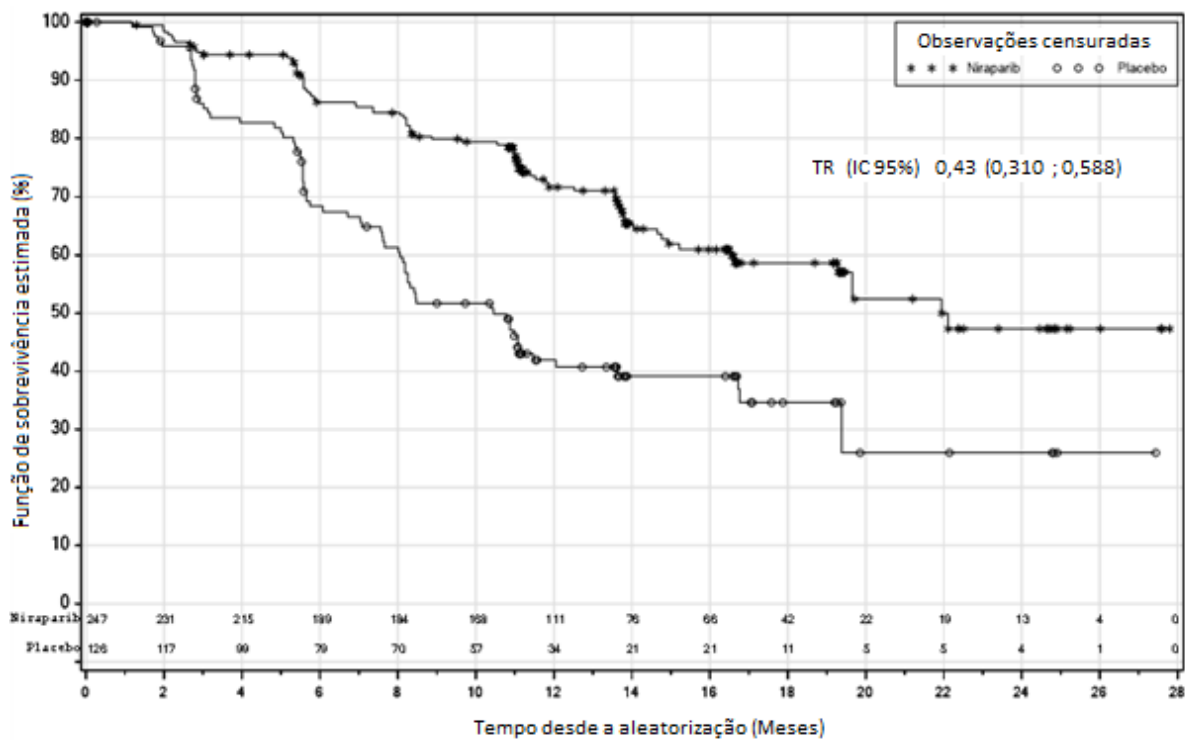
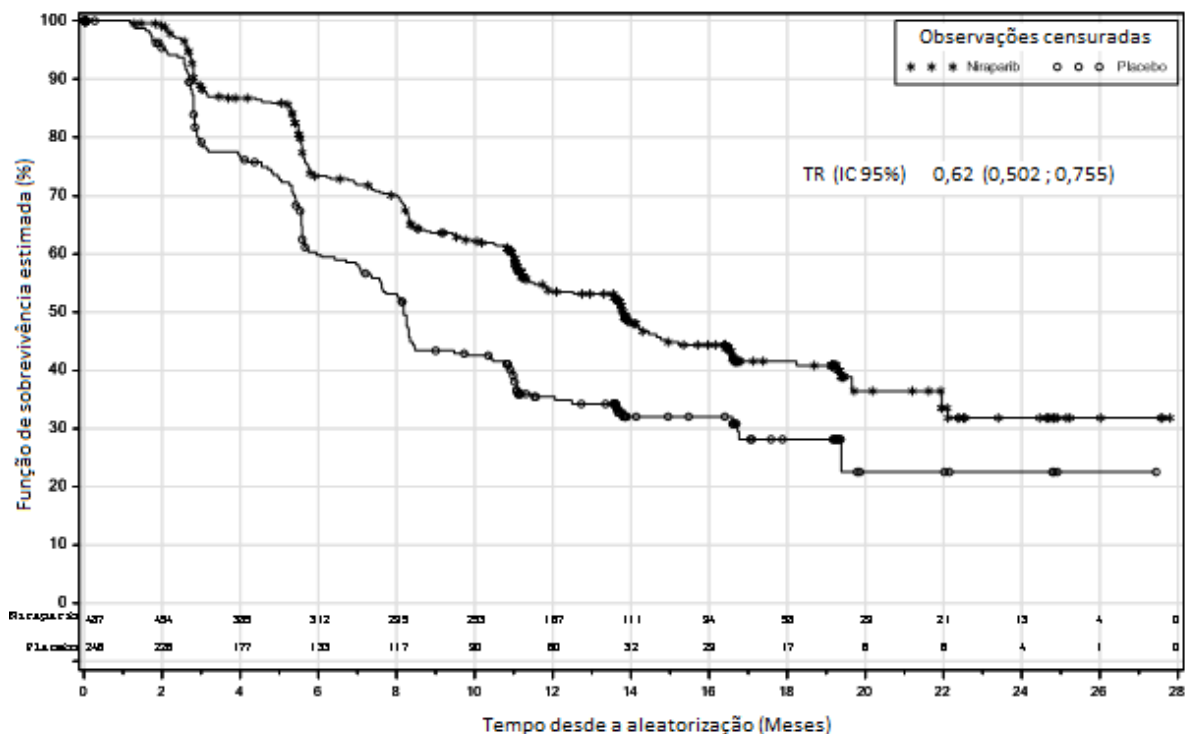


Figura 2: Sobrevivência sem progressão na população global – PRIMA (população ITT, N=733)



Análises dos subgrupos

Na população HR deficiente, foi observada uma taxa de risco de 0,40 (IC 95%: 0,27; 0,62) no subgrupo de doentes com cancro do ovário *BRCA*mut (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). Na população HR proficiente (N = 249), foi observada 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 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.

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 *gBRCA*mut com base nas amostras de sangue da análise ao *gBRCA* 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 \geq 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 \pm 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 *gBRCA*mut e para a coorte non-*gBRCA*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 *gBRCA*mut (n = 203) e na coorte da non-*gBRCA*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 *gBRCAmut* e na coorte da *non-gBRCAmut*, respetivamente. A maioria das doentes tinha idades entre os 18 e os 64 anos (78%), eram caucasianas (86%) e tinham um índice de desempenho ECOG de 0 (68%).

Na coorte da *gBRCAmut*, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no 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-gBRCAmut*, 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 *gBRCAmut* bem como na coorte geral *non-gBRCAmut*. 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 *gBRCAmut* e coorte geral *non-gBRCAmut*).

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

	Coorte <i>gBRCAmut</i>		Coorte <i>non-gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (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 (Nir:plac) (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: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência sem progressão na coorte da *gBRCAmut*, com base na avaliação do IRC- NOVA (população ITT, N = 203)

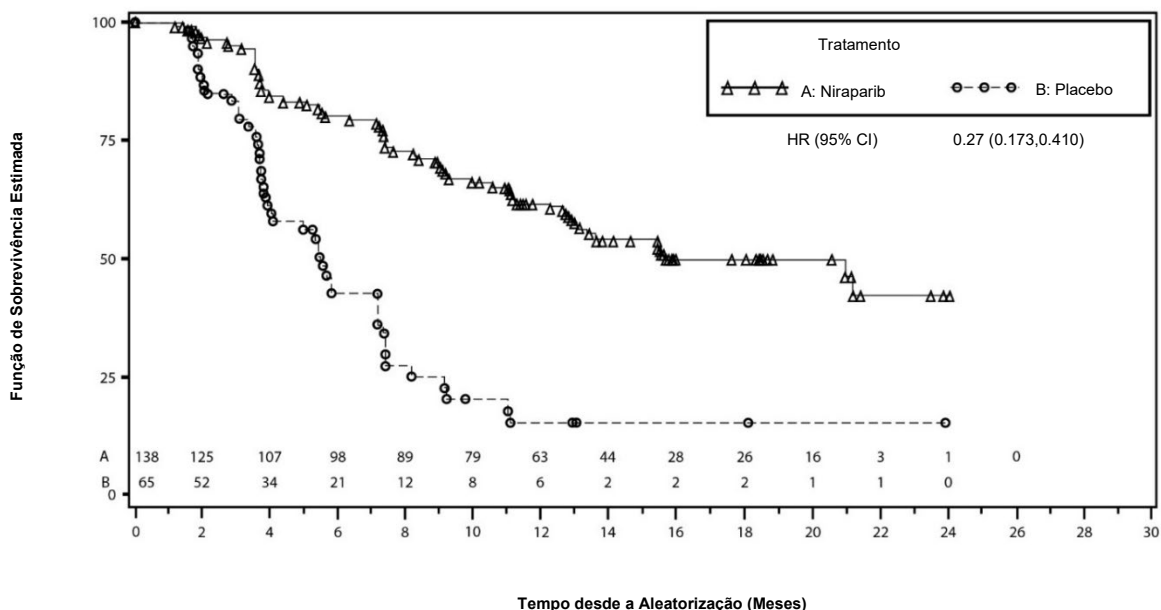
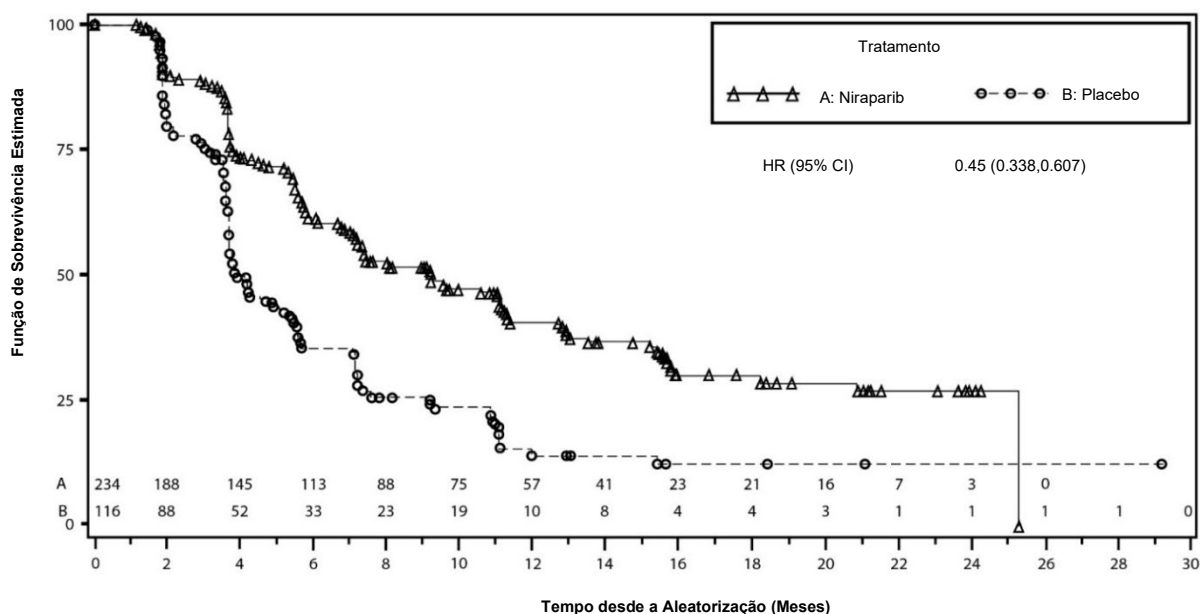


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência sem progressão na coorte da non-*gBRCA*mut, com base na avaliação geral do IRC – NOVA (população ITT, N = 350)



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%.

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

As exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ 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 31%.

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

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 $C_{\text{máx}}$, AUC_{final} 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 (V_d/F) foi de 1.311 l (com base numa doente de 70 kg) em doentes oncológicas (CV 116%), 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 ($t_{1/2}$) de niraparib variou entre 48 e 51 horas (aproximadamente 2 dias). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de niraparib foi de 16,5 l/h em doentes oncológicas (CV 23,4%).

Niraparib é eliminado principalmente pelas vias hepatobiliares e renais. Na sequência da administração oral de uma dose única de 300 mg de [^{14}C]niraparib, em média 86,2% (intervalo de 71% a 91%) da dose 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.

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 (7-17% de exposição superior em compromisso renal ligeiro e 17-38% de exposição superior em compromisso renal moderado). 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 AUC_{inf} do niraparib em doentes com compromisso hepático moderado (n = 8) foi 1,56 (IC 90%: 1,06; 2,30) vezes a AUC_{inf} 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 secção 4.2). O compromisso hepático moderado não teve efeito na C_{max} 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. Do ponto de vista farmacocinético, não é necessário ajuste da dose de acordo com o peso corporal.

Na análise da farmacocinética populacional verificou-se que o aumento da idade diminui a depuração de niraparib. A exposição média numa doente com 91 anos de idade foi prevista ser 23% superior à de uma doente com 30 anos de idade. O impacto da idade não é considerado para justificar um ajuste da dose.

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 <http://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 (Estádios 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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$, 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 de 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* (um comprimido de 100 mg)

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

Tabela 2: Ajustes da dose para reações adversas não hematológicas	
Reação adversa não-hematológica de Grau \geq 3 (CTCAE*) relacionada com o tratamento, na qual a profilaxia não seja considerada viável ou a reação adversa persista apesar do tratamento	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> 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 \geq 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: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas
Foram observadas reações adversas hematológicas durante o tratamento com Zejula, especialmente durante a fase inicial do tratamento. Portanto, recomenda-se a monitorização semanal do hemograma completo durante o primeiro mês de tratamento e o ajuste da dose quando necessário. Após o primeiro mês, recomenda-se a monitorização mensal do hemograma completo e periodicamente após esse período (ver secção 4.4). Consoante os valores laboratoriais individuais, pode justificar-se a monitorização semanal no segundo mês.

Tabela 3: Ajustes da dose para reações adversas hematológicas	
Reação adversa hematológica com necessidade de transfusão ou apoio com fator de crescimento hematopoiético	<ul style="list-style-type: none"> Para doentes com contagem de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{l}$, deve ponderar-se uma transfusão de plaquetas. Caso existam outros fatores de risco de hemorragia, como a coadministração de medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes, ponderar a interrupção dessas substâncias e/ou a transfusão para contagens de plaquetas superiores. Reiniciar Zejula com uma dose reduzida.
Contagem de plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$	<p>Primeira ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Reiniciar Zejula 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 $< 75.000/\mu\text{l}$, reiniciar com dose reduzida de acordo com a Tabela 1.
	<p>Segunda ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de plaquetas voltar a $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Reiniciar Zejula com uma dose reduzida 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 $< 1.000/\mu\text{l}$ ou Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Zejula no máximo durante 28 dias e monitorizar o hemograma semanalmente até a contagem de neutrófilos voltar a $\geq 1.500/\mu\text{l}$ ou a hemoglobina voltar a $\geq 9 \text{ g/dl}$. Reiniciar Zejula com uma dose reduzida 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 (RAM) 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 índice de desempenho 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 das 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 secção 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

Efeitos de outros medicamentos sobre niraparib

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

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

Niraparib como substrato de transportadores de efluxo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

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

Niraparib não é um substrato da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) ou proteína 2 associada a resistência a múltiplos fármacos (MRP2). O principal metabolito primário M1 não é um substrato de P-gp, BCRP, BSEP ou MRP2. Niraparib não é um substrato de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)-1 ou 2, ao passo que M1 é um substrato de ambos.

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

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

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

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

Efeitos de niraparib sobre outros medicamentos

Inibição das CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4)

Nem niraparib nem M1 são inibidores de enzimas CYP metabolizantes de substâncias ativas,

designadamente CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5.

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

Inibição de glucuronosiltransferases de UDP (UGT)

Niraparib não apresentou efeito inibitório contra as isoformas de UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) até 200 μM *in vitro*. Assim, o potencial para inibição clinicamente relevante das UGT pelo niraparib é mínima.

Indução das CYPs (CYP1A2 e CYP3A4)

Nem niraparib nem M1 são indutores da CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib induz ligeiramente a CYP1A2 em altas concentrações e a relevância clínica deste efeito não pode ser completamente excluída. M1 não é indutor da 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 (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

Niraparib não é um inibidor da BSEP ou MRP2. *In vitro*, niraparib inibe a P-gp de forma muito ligeira e a BCRP com um $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ e $5,8 \mu\text{M}$, respetivamente. Portanto, embora improvável, não pode ser excluída uma interação clinicamente significativa relacionada com uma inibição destes transportadores de efluxo. Recomenda-se precaução quando niraparib é associado com substratos da BCRP (irinotecano, rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina e metotrexato).

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

O principal metabolito primário M1 não parece ser inibidor da P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ou MATE1/2.

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

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

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

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

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

Os estudos clínicos só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

Mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto são submetidas ao tratamento e não deverão estar grávidas no início do tratamento. Antes do tratamento, deve ser realizado um teste de gravidez a todas as mulheres com potencial para engravidar. Mulheres com potencial para engravidar têm de usar contraceção 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 teratogênicos, 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 RAM de todos os graus que ocorreram em $\geq 10\%$ 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, vômitos, 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); e 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

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE*	Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE*
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Frequentes Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide aguda**	Frequentes Síndrome mielodisplásica/ Leucemia mielóide aguda**
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 Hipersensibilidade [†]	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 cognitiva ^{††} 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)**	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, vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia Frequentes Boca seca, distensão abdominal, inflamação das mucosas, estomatite	Frequentes Náuseas, vômitos, 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

Classe de sistemas de órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE*	Frequência de grau 3 ou 4 CTCAE*
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

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

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

†† 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.

Nos estudos 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/ μ l; plaquetas ≥ 100.00 células/ μ l e hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) ou ≥ 10 g/dl (PRIMA) anterior à terapêutica. No programa clínico, as reações adversas 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 inicial 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 que receberam Zejula 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 $180 \times 10^9/l$, 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 estudo NOVA, 48 de 367 (13%) das doentes apresentaram hemorragia com trombocitopenia concomitante; todos os episódios hemorrágicos concomitantes com a trombocitopenia foram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade, exceto para um episódio de petéquias e hematoma de Grau 3 observado concomitantemente com uma reação adversa grave de pancitopenia. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente em doentes cuja contagem de plaquetas na linha de base foi inferior a $180 \times 10^9/l$. Aproximadamente 76% das doentes com contagem de plaquetas baixa na linha de base ($< 180 \times 10^9/l$) 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 que receberam Zejula 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 estudo PRIMA, a incidência de SMD/LMA foi de 0,8% em doentes a receber niraparib e 0,4% em doentes a receber o placebo.

No estudo 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 num acompanhamento de 75 meses. Nas coortes *gBRCA*mut e non-*gBRCA*mut, 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 hipertensão 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). Ocorreu descontinuação em 0% das doentes 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](#).

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 xenoinxertados 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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$ receberam niraparib 300 mg (n=34) ou placebo diariamente (n=21) enquanto que as doentes com peso corporal na linha de base < 77 kg ou contagem de plaquetas na linha de base $< 150.000/\mu\text{l}$ 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/menos cirurgia. 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 citorrredutora 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 manutenção 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 citorrredutora 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 citorrredutora 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 \pm 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 sobrevivência global (OS) foi um parâmetro de avaliação secundário chave. A análise da PFS foi realizada hierarquicamente: primeiro na população HR deficiente, depois na população global. A mediana de idade de 62 variou desde 32 a 85 anos entre as doentes aleatorizadas para niraparib e 33 a 88 anos entre as doentes aleatorizadas para placebo. 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 ($\geq 80\%$) 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 niraparib 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 parâmetros de avaliação secundários incluíram a PFS após o primeiro tratamento subsequente (PFS2) e OS (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados de eficácia – PRIMA (determinados por BICR)

	População HR deficiente		População global	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
PFS mediana (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	
PFS2 Taxa de risco (IC 95%)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Taxa de risco(IC 95%)	0,61 (0,265; 1.388)		0,70 (0,44; 1,11)	

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

*No momento da análise primária da PFS, uma sobrevivência estimada a dois anos após aleatorização de 84% das doentes a receber Zejula quando comparada com 77% das doentes a receber placebo na população global.

Atualmente, os dados da PFS2 e OS não estão desenvolvidos.

Figura 1: Sobrevivência sem progressão em doentes com tumores HR deficientes - PRIMA (população ITT, N = 373)

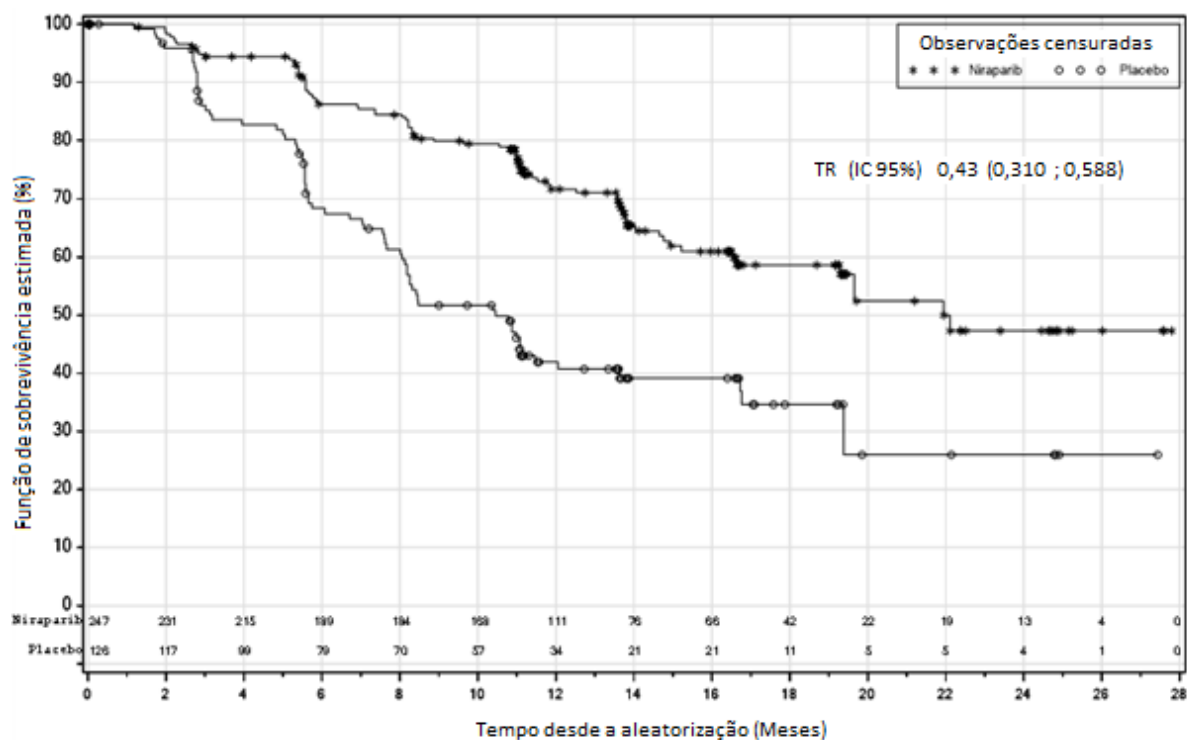
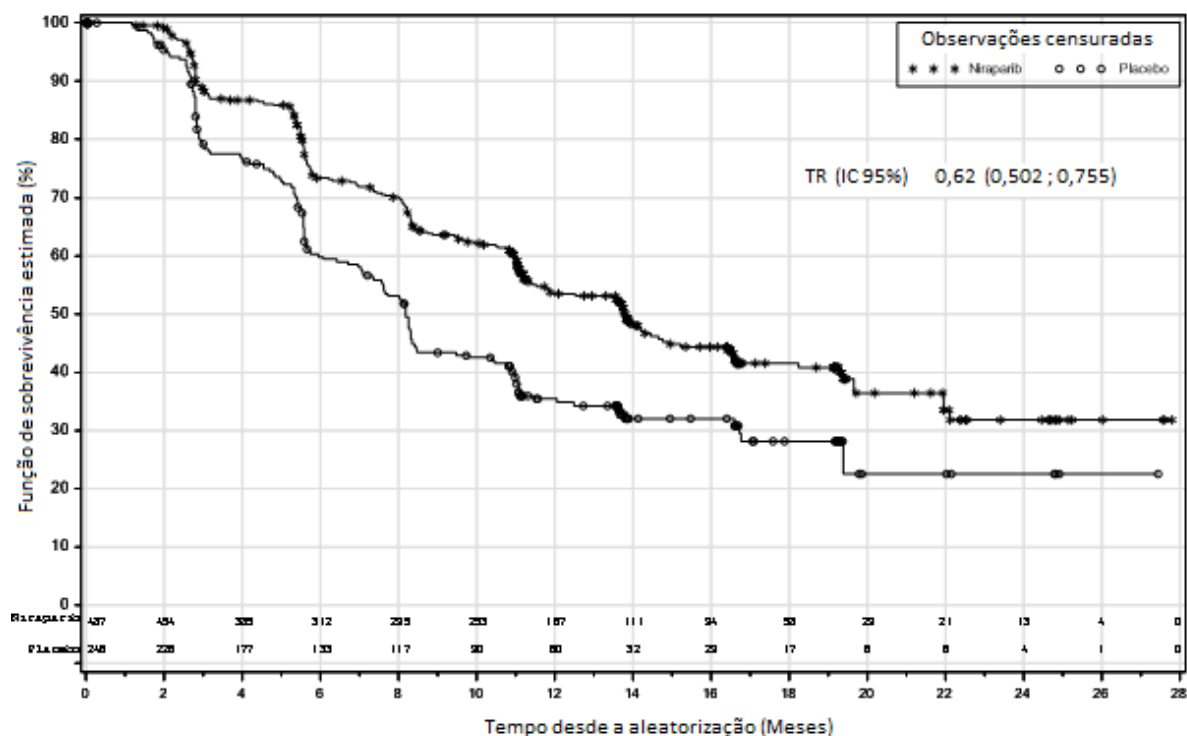


Figura 2: Sobrevivência sem progressão na população global – PRIMA (população ITT, N=733)



Análises dos subgrupos

Na população HR deficiente, foi observada uma taxa de risco de 0,40 (IC 95%: 0,27; 0,62) no subgrupo de doentes com cancro do ovário *BRCA*mut (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). Na população HR proficiente (N = 249), foi observada 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 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.

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 *gBRCA*mut com base nas amostras de sangue da análise ao *gBRCA* 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 *gBRCA*mut e para a coorte non-*gBRCA*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 *gBRCA*mut (n = 203) e na coorte da non-*gBRCA*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 *gBRCAmut* e na coorte da *non-gBRCAmut*, respetivamente. A maioria das doentes tinha idades entre os 18 e os 64 anos (78%), eram caucasianas (86%) e tinham um índice de desempenho ECOG de 0 (68%).

Na coorte da *gBRCAmut*, o número mediano de ciclos de tratamento foi maior no 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-gBRCAmut*, 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 *gBRCAmut* bem como na coorte geral *non-gBRCAmut*. 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 *gBRCAmut* e coorte geral *non-gBRCAmut*).

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

	Coorte <i>gBRCAmut</i>		Coorte <i>non-gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (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 (Nir:plac) (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: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência sem progressão na coorte da *gBRCAmut*, com base na avaliação do IRC – NOVA (população ITT, N = 203)

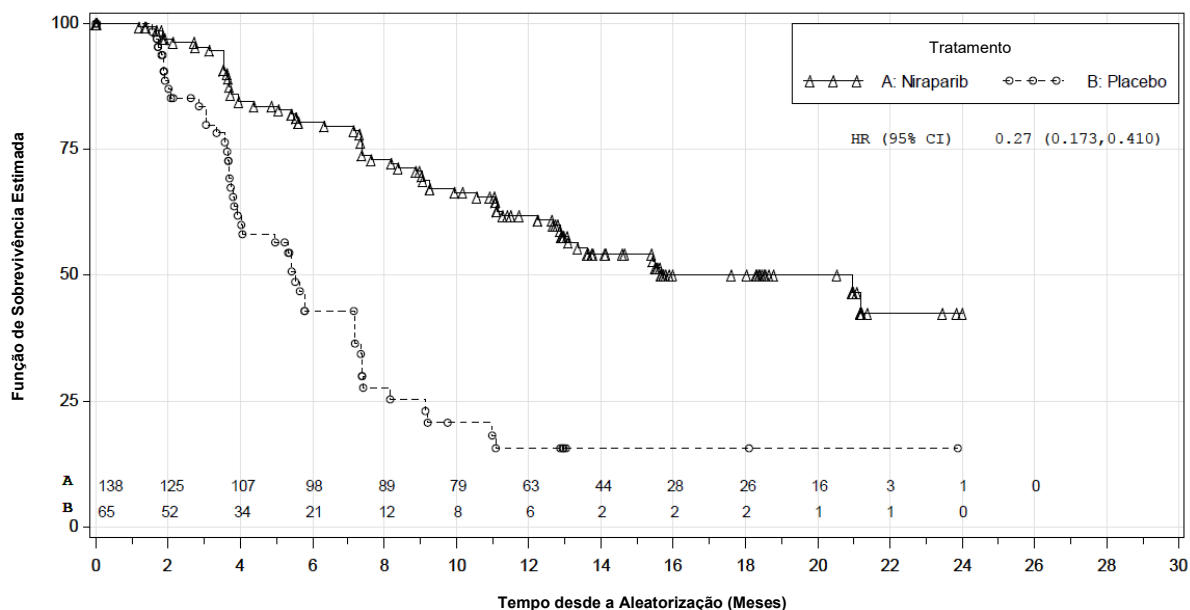
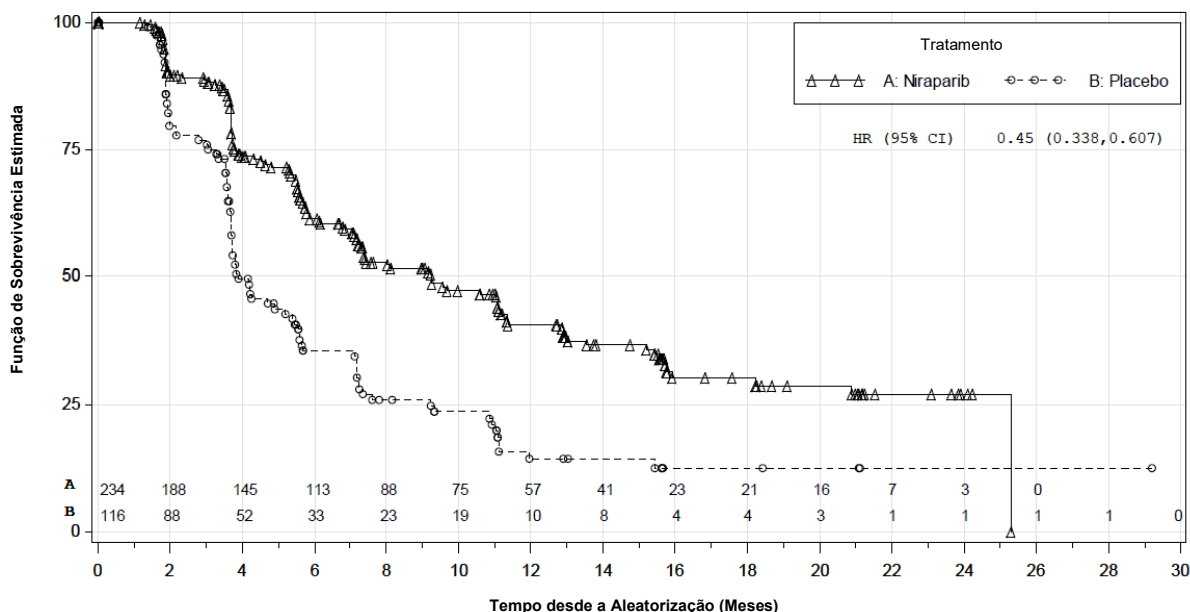


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência sem progressão na coorte da *non-gBRCAmut*, com base na avaliação geral do IRC – NOVA (população ITT, N = 350)



Parâmetros de avaliação de eficácia secundários no NOVA

Na análise final, a PFS2 mediana na coorte *gBRCAmut* 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-gBRCAmut* 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 *gBRCAmut* (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 *gBRCAmut* foi de 76%. A mediana da OS na coorte *non-gBRCAmut* (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-gBRCAmut* foi de 79%.

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

As exposições sistémicas (C_{max} e AUC) a niraparib aumentaram de forma proporcional à dose quando a dose de niraparib aumentou de 30 mg para 400 mg. A biodisponibilidade absoluta de niraparib é de aproximadamente 73%, indicando um efeito de primeira passagem mínimo. Numa análise farmacocinética populacional de niraparib, a variabilidade inter-individual na biodisponibilidade foi estimada a uma coeficiente de variação (CV) de 31%.

Após uma refeição rica em gorduras em doentes com tumores sólidos, a C_{max} e AUC_{inf} 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 C_{max} , AUC_{final} 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 (V_d/F) foi de 1.311 l (com base numa doente de 70 kg) em doentes oncológicas (CV 116%), indicando uma extensa distribuição tecidual de niraparib.

Biotransformação

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

Eliminação

Na sequência de uma dose única oral de 300 mg de niraparib, a semivida terminal média ($t_{1/2}$) de niraparib variou entre 48 e 51 horas (aproximadamente 2 dias). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de niraparib foi de 16,5 l/h em doentes oncológicas

(CV 23,4%).

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.

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 (7-17% de exposição superior em compromisso renal ligeiro e 17-38% de exposição superior em compromisso renal moderado). 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 AUC_{inf} do niraparib em doentes com compromisso hepático moderado (n = 8) foi 1,56 (IC 90%: 1,06; 2,30) vezes a AUC_{inf} 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 secção 4.2). O compromisso hepático moderado não teve efeito na C_{max} 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. Do ponto de vista farmacocinético, não é necessário ajuste da dose de acordo com o peso corporal.

Na análise da farmacocinética populacional verificou-se que o aumento da idade diminui a depuração de niraparib. A exposição média numa doente com 91 anos de idade foi prevista ser 23% superior à de uma doente com 30 anos de idade. O impacto da idade não é considerado para justificar um ajuste da dose.

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 espermatogênese 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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela 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
Irlanda

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).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Por forma a investigar adicionalmente a eficácia de niraparib no tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado (Estádios 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, o TAIM deve submeter a análise final da OS e análises atualizadas de TFST, PFS-2 e resultados para a próxima terapêutica anticancerígena do estudo PRIMA.	31 Dezembro 2025

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.

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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$ 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 infecção – a contagem baixa de glóbulos brancos no sangue (neutropenia) pode aumentar o risco de infecção. Os sintomas podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, sensação de dor ou ardor ao urinar. Algumas infecções 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 início 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
- Vômitos
- 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
- Infecção 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 anormais 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](#). 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
Involúcro 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 unitária

- 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
Тел.: + 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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

Outras fontes de informação

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

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.

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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$ 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

umentar o risco de infecção. Os sintomas podem incluir febre, arrepios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, sensação de dor ou ardor ao urinar. Algumas infecções 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 início 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
- Vômitos
- 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
- Infecção 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 anormais 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](#). 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 monohidratado 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
Irlanda

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
Тел.: + 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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

Outras fontes de informação

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