

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zejula

tosilato de niraparibe monoidratado

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos com 100 mg de niraparibe.
Apresentado em embalagens contendo 56 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Zejula** contém:

niraparibe.....100 mg (equivalentes a 159,3 mg de tosilato de niraparibe monoidratado)
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, Opadry II Gray (álcool polivinílico, dióxido de titânio, polietilenoglicol, talco, óxido de ferro preto).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zejula é indicado para:

- terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV – FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina.
- terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Terapia de manutenção de primeira linha para câncer de ovário

O estudo PRIMA foi um estudo duplo-cego, controlado por placebo, no qual as pacientes (n = 733) com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado de alto grau com resposta completa ou parcial à quimioterapia de primeira linha à base de platina foram randomizadas na proporção de 2:1 para o tratamento com **Zejula** ou foram atribuídas a um placebo correspondente.

Após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina, com ou sem cirurgia, as pacientes foram randomizadas. O bevacizumabe foi permitido juntamente com a quimioterapia. Pacientes que tinham recebido bevacizumabe com a quimioterapia, mas não podiam receber bevacizumabe como tratamento manutenção foram permitidas (n=6). As pacientes não poderiam ter recebido outro inibidor da PARP. As pacientes foram randomizadas dentro de 12 semanas do primeiro dia do último ciclo de quimioterapia. As pacientes receberam entre 6 e 9 ciclos de quimioterapia à base de platina. Após a cirurgia de citorredução com intervalo (IDS) as pacientes tiveram 2 ciclos ou mais de quimioterapia à base de platina pós-operatória. As pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de citorredução com intervalo (IDS) poderiam ter um tumor residual visível ou nenhum tumor residual. As pacientes com doença estágio III que tiveram citorredução completa (isto é, sem doença residual visível) após cirurgia primária de citorredução (PDS) foram excluídas.

As pacientes deveriam ter CA-125 na faixa normal ou CA-125 reduzida em mais de 90% durante a quimioterapia de primeira linha à base de platina que é estável por, pelo menos, 7 dias (por exemplo, nenhum aumento >15% do nadir).

A randomização foi estratificada com base na melhor resposta durante regime de primeira linha à base de platina (resposta completa vs. parcial), quimioterapia neoadjuvante (NACT; sim vs. não) e *status* de deficiência de recombinação homóloga (HDR; positivo vs. negativo ou indeterminado). O teste de HDR foi realizado usando um teste de HDR no tecido tumoral, que foi retirado do diagnóstico inicial.

Em alguns casos, outros critérios além do RECIST, como sinais clínicos e sintomas e aumento do CA-125 foram empregados.

O estudo PRIMA foi iniciado com uma dose inicial de 300 mg uma vez ao dia em ciclos contínuos de 28 dias (a seguir denominada dose inicial fixa ou FSD). Com base na análise retrospectiva do estudo NOVA, a dose inicial no estudo PRIMA foi alterada pela Emenda 2 do protocolo. A partir desse momento, as pacientes com peso corporal ≥ 77 kg e contagem plaquetária $\geq 150.000/\mu\text{L}$ receberam **Zejula** 300 mg (cápsulas 3 \times 100 mg) ou placebo (3 cápsulas) diariamente no início do estudo. As pacientes com peso corporal < 77 kg ou contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$ no início do estudo receberam **Zejula** 200 mg (cápsulas 2 \times 100 mg) ou placebo (2 cápsulas) diariamente (a seguir denominada dose inicial ajustada individualmente ou ISD).

Antes da Emenda 2, os 475 pacientes receberam a dose inicial fixa de 300 mg (317- niraparibe, 158-placebo). Após a Emenda, 258 pacientes receberam ISD (44-300mg, 125-200mg, 86-placebo, 3-não dosados após randomização).

O parâmetro decisivo para o resultado da eficácia, PFS (sobrevida livre de progressão), foi determinado com base nos critérios RECIST (versão 1.1.) por revisão central independente cega (BICR).. Os testes de PFS foram realizados de forma hierárquica: primeiro na população positiva para deficiência da recombinação homóloga (HRd) e depois na população total. A sobrevivida global (OS) foi um desfecho secundário importante. O tempo até a primeira terapia subsequente (TFST) e a PFS após a primeira terapia subsequente (PFS2) foram desfechos secundários adicionais. A idade média de 62 anos foi resultado de uma faixa etária de 32 a 85 anos em pacientes randomizadas para **Zejula** e uma faixa etária de 33 a 88 anos em pacientes randomizadas para placebo. 89% de todas as pacientes eram caucasianas. 69% das pacientes randomizadas para **Zejula** e 71% daquelas randomizadas para placebo tiveram um status de desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 no início do estudo. Na população total, 65% das pacientes apresentavam doença em estágio III e 35% em estágio IV. 67% das

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante. 69% das pacientes apresentaram resposta completa à quimioterapia de primeira linha à base de platina.

O estudo PRIMA mostrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS em pacientes randomizadas para **Zejula** em comparação com o placebo na população positiva para deficiência da recombinação homóloga e na população total (Tabela 1; Figuras 1 e 2).

Tabela 1: Sobrevida Livre de Progressão - resultados de eficácia (estudo PRIMA) ^a

| | População HDR pos | | População total | |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| | Zejula (N=247) | Placebo (N=126) | Zejula (N=487) | Placebo (N=246) |
| PFS médio (IC 95%) ^b | 21,9 (19,3; NE) | 10,4 (8,1; 12,1) | 13,8 (11,5; 14,9) | 8,2 (7,3; 8,5) |
| Valor de p ^b | <0,0001 | | <0,0001 | |
| Relação de risco (HR) (IC 95%) ^c | 0,43 (0,31; 0,59) | | 0,62 (0,50; 0,76) | |

a. A análise de eficácia foi baseada em revisão central independente cega (BICR).

b. Baseado em um teste de log-rank estratificado

c. com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox

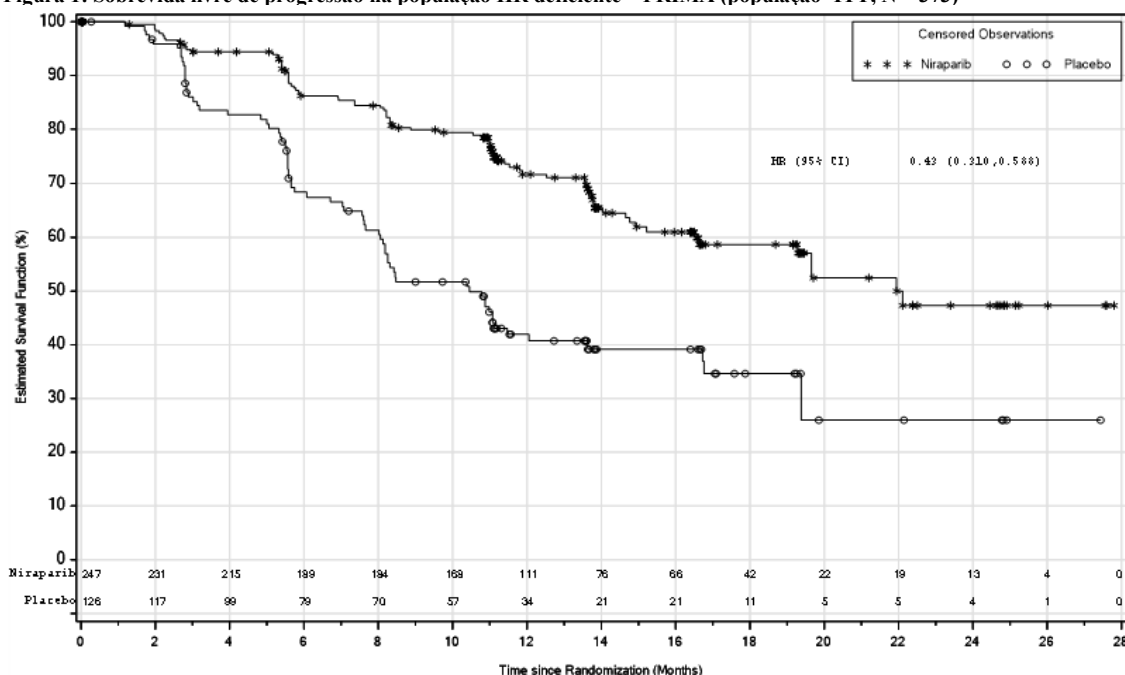
PFS = Sobrevida livre de progressão

IC = Intervalo de confiança

NE = Não avaliável

Em uma análise de subgrupo exploratória das pacientes que receberam as doses de 200mg ou 300mg de niraparibe com base no seu peso corporal basal ou contagem plaquetária basal (grupo ISD), eficácia comparável (PFS avaliada pelo investigador) foi observada para o grupo com a dose fixa inicial de 300mg (FSD), com RR de 0,54 (IC 95% 0,33; 0,91) na população HDR pos e RR de 0,68 (IC 95% 0,49; 0,94) na população total. No subgrupo HDR neg, a dose de 200 mg pareceu produzir um efeito de tratamento inferior em comparação com a dose de 300 mg.

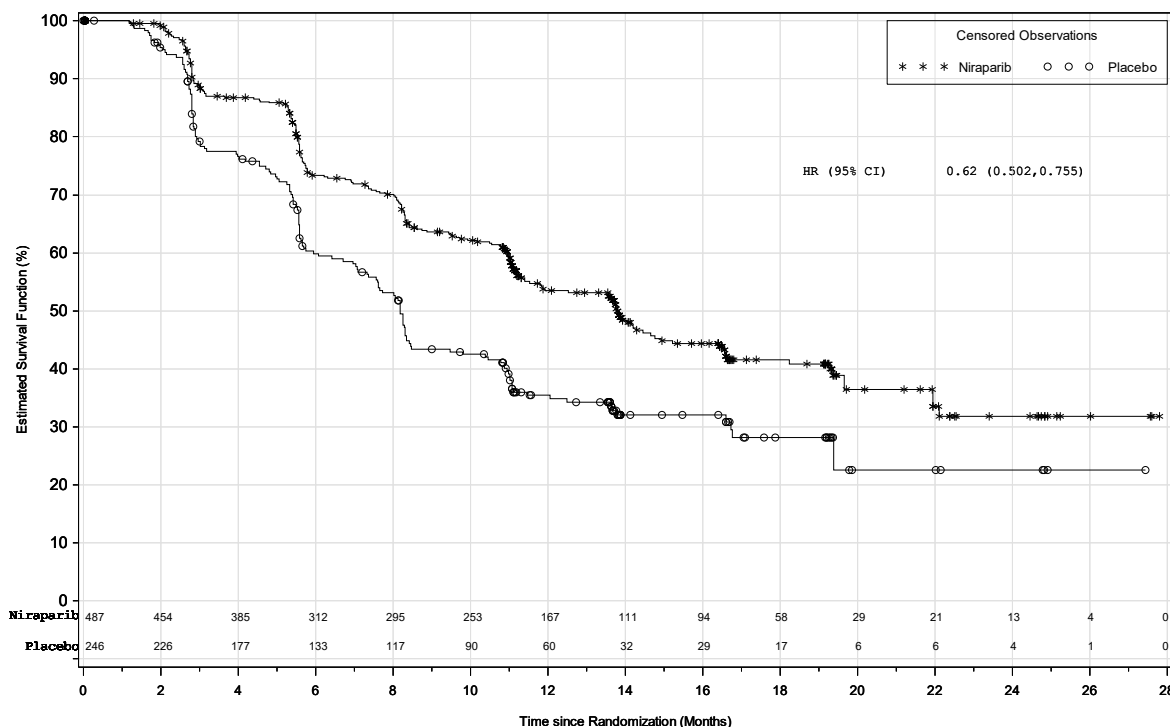
Figura 1: Sobrevida livre de progressão na população HR deficiente – PRIMA (população- ITT, N = 373)



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Figura 2: Sobrevida livre de progressão na população total- PRIMA (população ITT, N = 733)



Dentro da população positiva para deficiência da recombinação homóloga, uma taxa de risco de 0,40 (IC 95% 0,27; 0,62) de PFS foi encontrada no subgrupo de pacientes com câncer de ovário mutado *BRCA* (n = 223). No subgrupo de pacientes HR deficiente sem uma mutação *BRCA* (n = 150), a taxa de risco foi de 0,50 (IC 95% 0,31; 0,83).

Para a população negativa para deficiência da recombinação homóloga (HDR negativa) (n = 249), a taxa de risco foi de 0,68 (IC 95% 0,49, 0,94).

Desfechos secundários de eficácia no estudo PRIMA

Na análise final, o TFST mediano na população geral foi de 17,0 meses (IC de 95%: 15,4, 20,1) em pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 12,0 meses (IC de 95%: 10,4, 14,1) no braço placebo, com uma razão de risco de 0,74 (IC de 95%: 0,62, 0,89). Na população com deficiência de HR, o TFST mediano foi de 26,9 meses (IC de 95%: 23,2, 39,0) em pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 13,9 meses (IC de 95%: 11,6, 18,1) no braço placebo, com uma razão de risco de 0,55 (IC de 95%: 0,43, 0,71).

Na análise final, a PFS2 mediana na população geral foi de 30,1 meses (IC de 95%: 27,1, 33,1) em pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 27,6 meses (IC de 95%: 24,2, 33,1) no braço placebo, com uma razão de risco de 0,96 (IC de 95%: 0,79, 1,17). Na população HR deficiente, a PFS2 mediana foi de 43,4 meses (IC de 95%: 37,2, 54,1) em pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 39,3 meses (30,3, 55,7) no braço placebo, com uma razão de risco de 0,87 (IC de 95%: 0,66, 1,17).

Na população geral, 11,7% dos pacientes randomizados para niraparibe e 37,8% no braço placebo receberam terapia subsequente com iPARP. Na população com HR deficiente, 15,8% dos pacientes randomizados para niraparibe e 48,4% no braço placebo receberam terapia subsequente com iPARP.

Análises de sobrevida global no estudo PRIMA

Na análise final da sobrevida global (OS), a mediana da OS na população geral foi de 46,6 meses (IC de 95%: 43,7, 52,8) para pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 48,8 meses (IC de 95%: 43,1, 61,0) no braço placebo, com uma razão de risco de 1,01 (IC de 95%: 0,84, 1,23) (Figura 3). A maturidade dos dados de OS para a população geral foi de 62,5%.

A mediana de OS na população com deficiência de HR foi de 71,9 meses (IC de 95%: 55,5, NE) para pacientes randomizados para niraparibe em comparação com 69,8 meses (IC de 95%: 51,6, NE) no braço placebo, com uma razão de risco de 0,95 (IC de 95%: 0,70, 1,29) (Figura 4). A maturidade dos dados de OS para o grupo com HR deficiente foi de 49,6%.

Figura 3. Sobrevida global na população geral – PRIMA (população ITT, N = 733).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

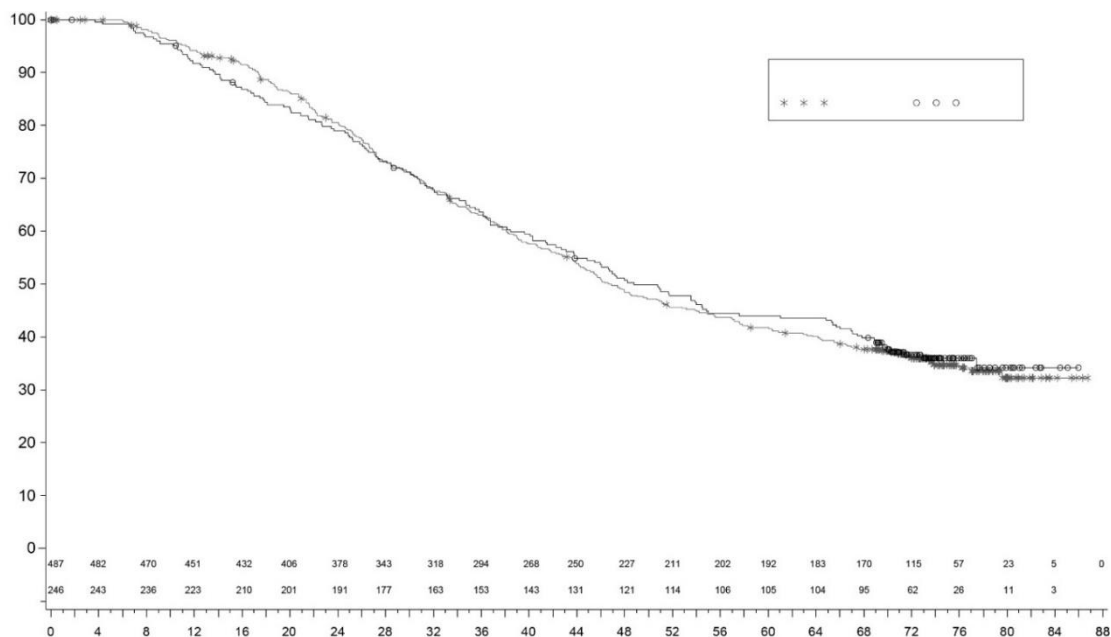
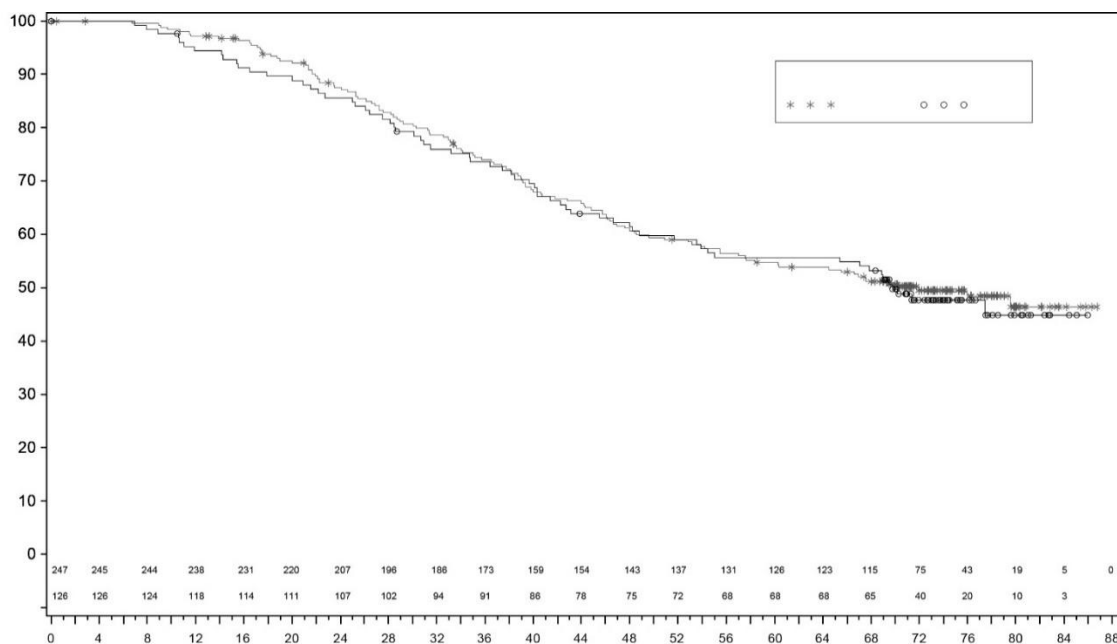


Figura 4. Sobrevida global na população HR deficiente – PRIMA (população ITT, N = 373).



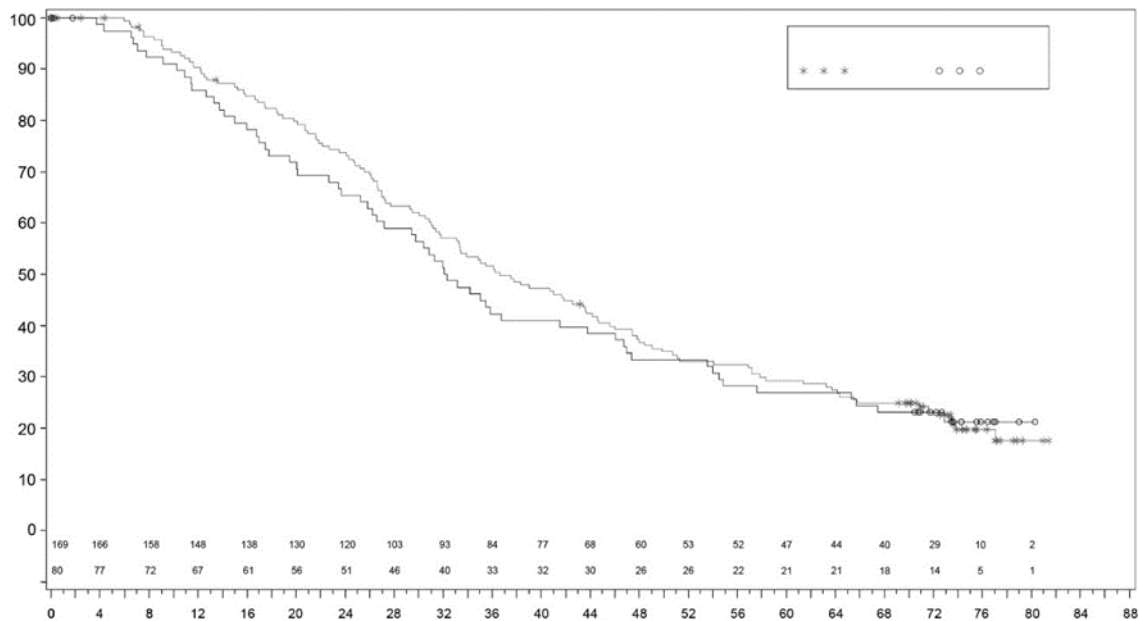
Análises de sobrevida global – resultados de subgrupos adicionais no estudo PRIMA

A sobrevida global mediana na população com HR proficiente (n = 249) foi de 36,6 meses (IC de 95%: 31,7, 43,7) para pacientes randomizados para niraparibe, em comparação com 32,2 meses (IC de 95%: 26,3, 43,8) no grupo placebo, com uma razão de risco de 0,93 (IC de 95%: 0,69, 1,26) (Figura 5).

Figura 5. Sobrevida global na população HR proficiente – PRIMA (população ITT, N = 249)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos



Dentro da população HR deficiente, os resultados da razão de risco de OS para pacientes com e sem mutação BRCA foram consistentes entre os subgrupos. Uma razão de risco de OS de 0,94 (IC de 95%: 0,63, 1,41) foi observada no subgrupo de pacientes com mutação BRCA (n = 223). No subgrupo de pacientes HR deficiente sem mutação BRCA (n = 149), uma razão de risco de 0,97 (IC de 95%: 0,62, 1,53) foi observada.

Desfechos reportados pelo paciente

Na análise final, não foi observada diferença entre **Zejula** e placebo em termos de sintomas relatados pelas pacientes, função (física, papel/função, emocional, cognitiva, social) ou qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) medido pelo questionários de qualidade de vida da organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer, EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-OV28.

Terapia de manutenção para câncer de ovário recorrente

A segurança e a eficácia do niraparibe como terapia de manutenção foram investigadas em um estudo internacional de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NOVA) em pacientes com carcinoma de ovário epitelial seroso, das trompas de Falópio ou peritoneal primário, principalmente de alto grau, anteriormente sensíveis à platina. As pacientes deveriam ter uma histologia serosa de alto grau (ou Grau 3), uma histologia predominantemente serosa ou uma *gBRCA*mut conhecida. No entanto, nos dados clínicos, o grau numérico do câncer de ovário, das trompas de Falópio ou peritoneal primário não foram coletados.

A sensibilidade à platina foi definida pela resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) por mais de seis meses ao penúltimo regime terapêutico à base de platina.

Todas as pacientes haviam recebido anteriormente pelo menos dois regimes terapêuticos à base de platina e mostraram uma resposta (completa ou parcial) ao seu último regime terapêutico à base de platina. As concentrações de CA-125 deveriam estar na faixa normal ou terem tido uma redução maior que 90% durante seu último tratamento à base de platina e deveriam estar estáveis por pelo menos 7 dias. As pacientes não haviam recebido tratamento anterior com um inibidor da PARP (iPARP), incluindo o niraparibe.

As pacientes elegíveis para o estudo foram designadas para uma das duas coortes, dependendo dos resultados de um teste de mutação da linha germinativa BRCA (coorte *gBRCA*mut e coorte não *gBRCA*mut). Em cada coorte, as pacientes foram aleatoriamente designadas para o tratamento com niraparibe ou placebo na proporção de 2:1.

As pacientes foram designadas para a coorte *gBRCA*mut com base no resultado de teste em amostras de sangue para análise *gBRCA* realizadas antes da randomização. O teste para mutação do tumor BRCA (*tBRCA*) e HRD foi realizado usando o teste HRD em tecido tumoral obtido no momento do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência.

Nesta coorte, a eficácia foi avaliada na população *gBRCA*mut global. O estudo atendeu ao objetivo primário de uma melhoria na PFS estatisticamente significativa para o tratamento de manutenção com niraparibe quando comparado ao placebo na coorte *gBRCA*mut (HR 0,27; IC 95 % 0,173; 0,410; $p < 0,0001$).

Dentro de cada coorte, a randomização foi estratificada com base em três critérios: tempo para progressão após o penúltimo tratamento à base de platina antes do recrutamento para o estudo (6 a <12 meses ou ≥ 12 meses); uso de bevacizumabe com o penúltimo ou último regime terapêutico à base de platina (sim/não); melhor resposta durante o último regime terapêutico à base de platina (resposta total ou parcial).

As pacientes iniciaram o tratamento no ciclo 1/dia 1 com 300 mg de niraparibe ou o placebo correspondente, com administração diária em ciclos contínuos de 28 dias. As visitas à clínica foram realizadas em cada ciclo (4 semanas \pm 3 dias).

Durante o estudo NOVA, 48% das pacientes necessitaram de interrupção do tratamento no ciclo 1. Aproximadamente 47% das pacientes retomaram o tratamento com uma dose reduzida no ciclo 2.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

A dose mais comum usada em pacientes tratadas com niraparibe no estudo NOVA foi de 200 mg.

A sobrevida livre de progressão como desfecho primário foi determinada por uma avaliação central, independente e cega, de acordo com os critérios RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, Versão 1.1) ou de acordo com os achados clínicos, os sintomas e o aumento no antígeno CA-125. A sobrevida livre de progressão foi medida entre o tempo de randomização (até 8 semanas após o término do regime de quimioterapia) e a progressão da doença ou óbito.

A análise de eficácia primária para sobrevida livre de progressão foi definida e avaliada prospectivamente e separadamente para a coorte *gBRCAmut* e a coorte não *gBRCAmut*. O desfecho primário de eficácia, sobrevida livre de progressão, foi analisado para a coorte não-*gBRCAmut* usando um esquema de teste hierárquico. Durante a primeira etapa do teste, a PFS foi avaliada no grupo de pacientes com tumores HDR pos; se o resultado fosse significativo, a PFS seria avaliada na coorte não-*gBRCAmut* completa (*BRCAmut* somática, HDR pos/*BRCA* selvagem, HDR neg).

Os desfechos secundários de eficácia incluíram intervalo livre de quimioterapia (CFI), tempo até a primeira terapia subsequente (TFST), PFS antes da primeira terapia subsequente (PFS2) e sobrevida global (OS).

Os dados demográficos, as características basais da doença e a história do tratamento foram geralmente bem equilibrados entre os grupos niraparibe e placebo nas coortes *gBRCAmut* (n = 203) e não-*gBRCAmut* (n = 350). A idade mediana, entre tratamentos e coortes, variou de 57 a 63 anos. O tumor primário estava localizado, na maioria das pacientes (> 80%) em cada coorte, no ovário; na maioria das pacientes (> 88%), a histologia do tumor mostrou características serosas. Nos dois grupos de tratamento e nas duas coortes, uma alta proporção de pacientes recebeu 3 ou mais linhas de tratamento antes da quimioterapia, incluindo 49% e 34% das pacientes tratadas com niraparibe nas coortes *gBRCAmut* e não-*gBRCAmut*, respectivamente. A maioria das pacientes tinha entre 18 e 64 anos (65%), branca (87%) e apresentava um desempenho ECOG de 0 (68%).

Tabela 2 Relatório do Estudo Clínico NOVA (dados demográficos)

| Características Basais/Demográficas | Coorte <i>gBRCAmut</i> (N=203) | | Coorte Não- <i>gBRCAmut</i> (N=350) | | Todos os indivíduos N=553 |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| | niraparibe (N=138) | Placebo (N=65) | niraparibe (N=234) | Placebo (N=116) | |
| Idade (anos), n (%) | | | | | |
| 18-64 | 110 (79,7) | 49 (75,4) | 130 (55,6) | 69 (59,5) | 358 (64,7) |
| 65-74 | 24 (17,4) | 16 (24,6) | 85 (36,3) | 39 (33,6) | 164 (29,7) |
| ≥65 | 28 (20,3) | 16 (24,6) | 104 (44,4) | 47 (40,5) | 195 (35,3) |
| ≥75 | 4 (2,9) | 0 | 19 (8,1) | 8 (6,9) | 31 (5,6) |
| Raça: branca | 123 (89,1) | 55 (84,6) | 201 (85,9) | 101 (87,1) | 480 (86,8) |
| Desempenho ECOG de 0 no recrutamento | 91 (65,9) | 48 (73,8) | 160 (68,4) | 78 (67,2) | 377 (68,2) |

Entre as coortes *gBRCAmut* e não *gBRCAmut*, 24% a 27% tinham recebido anteriormente bevacizumabe com o penúltimo ou último regime de platina.

Na coorte *gBRCAmut*, o número médio de ciclos de tratamento foi maior no braço de niraparibe do que no braço de placebo (14 e 7 ciclos, respectivamente). Mais pacientes no grupo niraparibe continuaram o tratamento por mais de 12 meses do que pacientes no grupo placebo (54,4% e 16,9%, respectivamente).

Na coorte geral não-*gBRCAmut*, o número médio de ciclos de tratamento foi maior no braço de niraparibe do que no braço de placebo (8 e 5 ciclos, respectivamente). Mais pacientes no grupo niraparibe continuaram o tratamento por mais de 12 meses do que pacientes no grupo placebo (34,2% e 21,1%, respectivamente).

Na coorte não-*gBRCAmut*, testes exploratórios para tumor com mutação *BRCA* e *HRD* realizados antes do estudo foram não-cegos usando tecido obtido no momento do diagnóstico inicial ou no momento da recorrência. A eficácia na coorte não *gBRCAmut* foi realizada de maneira hierárquica com o teste de subconjunto de *HRD* positivo (*BRCAmut* somático e *HRD* positivo/*BRCAwt*) realizado inicialmente, seguido por um teste da coorte não-*gBRCAmut* global caso o primeiro teste fosse estatisticamente significativo.

O estudo atendeu ao desfecho primário na coorte não-*gBRCAmut* global (RH 0,45; IC95 % 0,338; 0,607; p < 0,0001).

O estudo alcançou seu objetivo principal de melhorar estatisticamente a sobrevida livre de progressão com niraparibe como monoterapia de manutenção em comparação com o placebo na coorte *gBRCAmut* (HR 0,27; IC 95%: 0,173-0,410; p < 0,0001); sobrevida média livre de progressão 21,0 meses (IC 95% 12,9 - não alcançado) com niraparibe e sobrevida média livre de progressão 5,5 meses (IC 95% 3,8 - 7,2) com placebo e nas pacientes não-*gBRCAmut* (HR 0,45; IC 95% 0,338-0,607, p < 0,0001); sobrevida média sem progressão 9,3 meses (IC 95% 7,2 - 11,2) com niraparibe e sobrevida média sem progressão 3,9 meses (IC 95% 3,7 - 5,5) com placebo. A avaliação do pesquisador sobre a sobrevida livre de progressão coincidiu com a do comitê de revisão independente, que realizou a avaliação radiológica central e clínica clínico-oncológica às cegas.

No momento da análise da sobrevida livre de progressão, os dados de sobrevida global disponíveis eram limitados com 17% de mortes entre as duas coortes.

A Tabela 3 e as Figuras 6 e 7 mostram os resultados para o endpoint primário de PFS para as populações de eficácia primária (coorte *gBRCAmut* e a coorte geral não *gBRCAmut*).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Tabela 3: Sobrevida livre de progressão - resultados de eficácia (estudo NOVA)

| | Coorte <i>gBRCAmut</i> | | Coorte Não- <i>gBRCAmut</i> | |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| | niraparibe (N=138) | Placebo (N=65) | niraparibe (N=234) | Placebo (N=116) |
| PFS mediana, meses (95% CI) | 21.0 (12.9, NE) | 5.5 (3.8, 7.2) | 9.3 (7.2, 11.2) | 3.9 (3.7, 5.5) |
| Valor de p | < 0.0001 | | < 0.0001 | |
| Relação de risco (95 % CI) | 0.27 (0.173, 0.410) | | 0.45 (0.338, 0.607) | |

PFS= sobrevida livre de progressão, IC = intervalo de confiança, NE= não avaliável

Antes da revelação do estudo, os tumores dos pacientes foram testados quanto à presença de HRD usando um teste experimental de HRD, o qual avalia a presença do tumor *BRCAmut* e três medidas indiretas de instabilidade do genoma do tumor: perda de heterozigosidade, desequilíbrio alélico telomérico (TAI) e transições de forma em grande escala. No grupo positivo para deficiência da recombinação homóloga (HDR positiva), a razão de risco foi de 0,38 (IC 95%, 0,243; 0,586; $p < 0,0001$). No grupo negativo para deficiência da recombinação homóloga (HDR negativa), a razão de risco foi de 0,58 (IC95% 0,361; 0,922; $p = 0,0226$). O teste experimental não foi capaz de discriminar quais as pacientes se beneficiariam ou não com a terapia de manutenção com niraparibe.

Figura 6: Sobrevida livre de progressão na coorte *gBRCAmut* com base na avaliação IRC - NOVA (população ITT, N = 203)

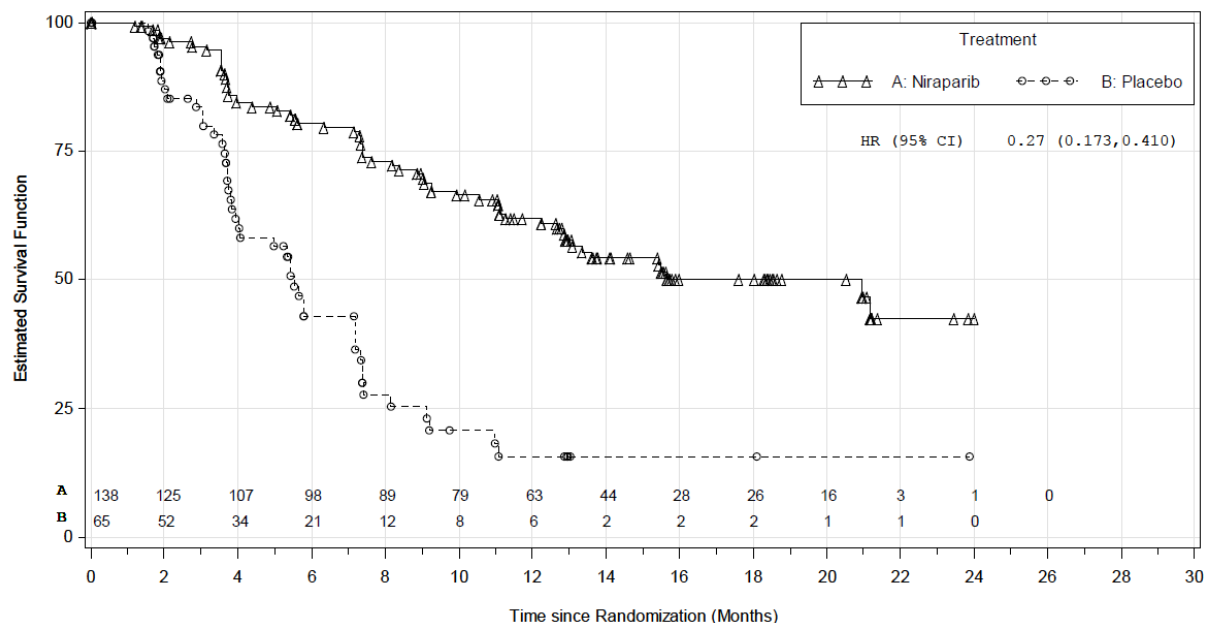
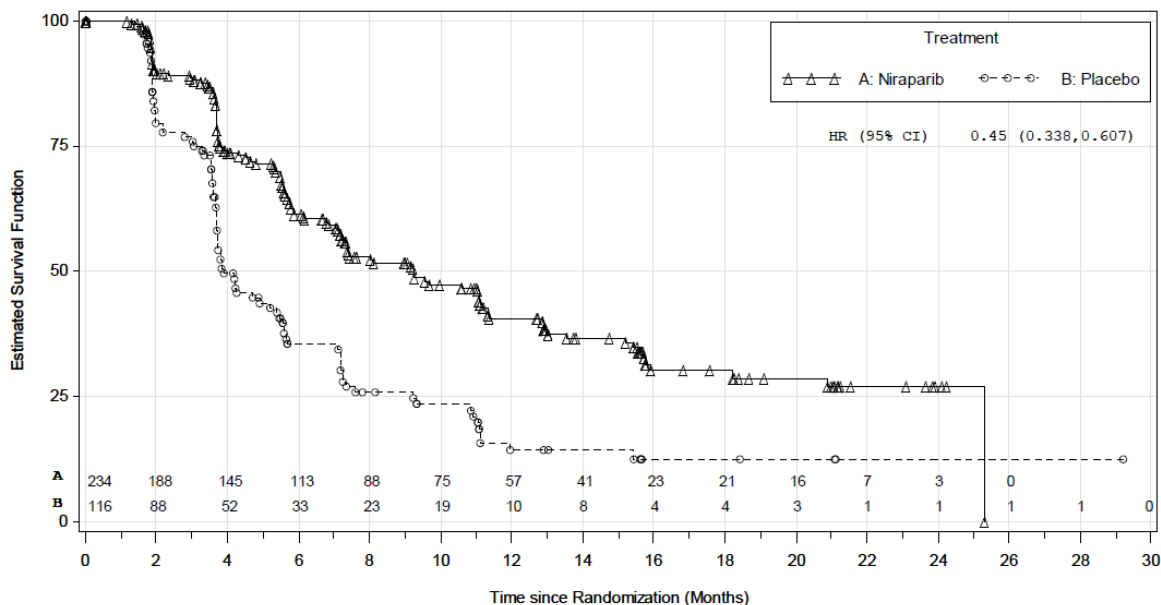


Figura 7: Sobrevida livre de progressão na coorte não *gBRCAmut* geral com base na avaliação IRC -NOVA (população ITT, N = 350)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos



Desfechos reportados pelo paciente

Dados de desfechos reportados pelas pacientes a partir de ferramentas validadas (FOSI -Avaliação Funcional da Terapia para Câncer/ Índice de Sintomas Ovarianos e EQ-5D- escala Europeia de Qualidade de Vida, 5-Dimensões) indicam que as pacientes tratadas com niraparibe não reportaram diferenças em relação àquelas tratadas com placebo em medidas associadas à qualidade de vida.

Desfechos secundários de eficácia no NOVA

Na análise final, o CFI mediano na coorte gBRCAmut foi de 20.0 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 9.4 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,39; IC 95%: 0.27, 0.56). O CFI mediano na coorte não-gBRCAmut foi de 13.4 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 8.7 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,56; 95% CI: 0.43, 0.73).

Na análise final, o TFST mediano na coorte gBRCAmut foi de 19.1 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 8.6 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,57; IC 95%: 0.41, 0.78). A mediana do TFST na coorte não-gBRCAmut foi de 12.4 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 7.4 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,58; IC 95%: 0.45, 0.74).

Na análise final, a PFS2 mediana na coorte gBRCAmut foi de 29.9 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 22.7 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,70; IC 95%: 0.50, 0.97). A PFS2 mediana na coorte não-gBRCAmut foi de 19.5 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 16.1 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,80; 95% CI: 0.63, 1.02).

Análise de Sobrevida Global no NOVA

As análises de sobrevida global foram medidas de resultados secundários do estudo NOVA. Na análise final da sobrevida global, a OS mediana na coorte gBRCAmut (n = 203) foi de 40.9 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 38.1 meses para pacientes que receberam placebo (HR=0,85; IC 95%: 0.61, 1.20). A maturidade da coorte para a coorte gBRCAmut foi de 76%. A OS mediana na coorte não-gBRCAmut (n = 350) foi de 31.0 meses para pacientes tratados com niraparibe em comparação com 34.8 meses para pacientes que receberam placebo (HR=1,06; IC 95%: 0.81, 1.37). A maturidade da coorte para a coorte não-gBRCAmut foi de 79%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC
L01XK02

Mecanismo de ação

O niraparibe é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel no reparo do DNA. Estudos *in vitro* mostraram que a citotoxicidade induzida pelo niraparibe pode inibir a atividade enzimática da PARP e aumentar a formação de complexos DNA-PARP, levando a danos no DNA, apoptose e morte celular.

Efeitos Farmacodinâmicos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Foi observado um aumento na citotoxicidade induzida pelo niraparibe em linhagens celulares de tumor com ou sem deficiência na expressão dos genes BRCA1/2. Demonstrou-se que o niraparibe reduz o crescimento do tumor em diferentes modelos experimentais: xenoinxertos implantados em camundongos de tumores humanos de câncer de ovário seroso de alto grau com mutação BRCA 1 e 2; sem mutação BRCA, mas com deficiência da recombinação homóloga; e sem mutação BRCA e sem deficiência da recombinação homóloga detectável.

Eletrofisiologia Cardíaca

O niraparibe não demonstrou prolongamento do intervalo QTc clinicamente significativo nos estudos clínicos. O potencial de prolongamento do intervalo QTc com niraparibe foi avaliado em um estudo randomizado e controlado com placebo em pacientes com câncer de ovário (NOVA). A análise QTcF foi conduzida em 58 indivíduos no total (53 com niraparibe, 5 com placebo) derivados do estudo NOVA principal e dois subestudos (Efeito de Alimentos Aberto e QTc Aberto). Nenhuma paciente que foi submetida a monitoramento intensivo de ECG no estudo NOVA principal ou no subestudo QTc apresentou QTcF > 480 ms ou alteração do QTcF do valor basal > 30 ms em qualquer momento pós-administração.

O estudo avaliou os efeitos do niraparibe na repolarização cardíaca após uma dose única de niraparibe (300 mg por via oral) e correlacionou as alterações do valor basal do QTc com as concentrações plasmáticas de niraparibe. Em pacientes que foram submetidas a monitoramento intensivo de ECG no NOVA principal ou subestudo QTc, o maior aumento observado no QTcF desde a linha de base (Δ QTcF) foi de $4,3 \pm 8,8$ ms (média \pm DP) 3 horas após administração da dose. O limite superior do IC 95% unilateral do Δ QTcF foi de 6,7 ms 3 horas após a administração da dose. O maior limite superior do IC 95% unilateral da alteração média da linha de base e do placebo no intervalo QTcF (Δ QTcF) foi de 6,3 ms 4 horas após a administração da dose.

Toxicologia Animal e/ou Farmacologia

In vitro, o niraparibe se ligou ao transportador de dopamina (DAT), transportador de norepinefrina (NET) e transportador de serotonina (SERT) e inibiu a captação de norepinefrina e dopamina em células com valores de IC₅₀ menores do que C_{min} no estado de equilíbrio, em pacientes que receberam a dose recomendada. O niraparibe tem o potencial de causar, em pacientes, efeitos relacionados à inibição desses transportadores (por exemplo, cardiovascular ou SNC).

A administração intravenosa de niraparibe a 1, 3 e 10 mg/kg durante 30 minutos a cães vagotomizados resultou em aumento da faixa de pressão arterial de 13-20, 18-27 e 19-25% e aumento da faixa de frequência cardíaca de 2-11, 4-17 e 12-21% acima dos níveis pré-dose, respectivamente. As concentrações plasmáticas de niraparibe não-ligado em cães a estes níveis de dose foram aproximadamente 0,5, 1,5 e 5,8 vezes a C_{máx} não ligada no estado de equilíbrio em pacientes recebendo a dose recomendada.

Além disso, o niraparibe atravessou a barreira hematoencefálica em ratos e macacos após administração oral. A razão líquido cefalorraquidiano (LCR): C_{máx} plasmático de niraparibe administrado a 10 mg/kg por via oral a dois macacos Rhesus foram de 0,10 e 0,52.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose única de 300 mg de niraparibe em jejum, o niraparibe foi mensurável no plasma após 30 minutos. A concentração plasmática máxima média (C_{máx}) de niraparibe [intervalo 508-875 ng/mL entre estudos] foi atingida dentro de 5 horas. Após doses orais múltiplas de 30 mg a 400 mg de niraparibe uma vez ao dia, o acúmulo de niraparibe foi de aproximadamente 2-3 vezes.

A exposição sistêmica ao niraparibe (C_{máx} e AUC) aumentou proporcionalmente à dose quando a dose de niraparibe aumentou de 30 mg para 400 mg. A biodisponibilidade absoluta do niraparibe é de aproximadamente 73%, indicando efeito mínimo de primeira passagem.

Uma refeição concomitante com alto teor de gordura não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos do niraparibe após administração de 300 mg de niraparibe em cápsulas.

Após uma refeição rica em gordura em pacientes com tumores sólidos, a C_{máx} e a AUC_∞ dos comprimidos de niraparibe aumentaram 11% e 28%, respectivamente, em comparação com as condições de jejum. Estas alterações na exposição não foram clinicamente significativas.

As formulações de comprimidos e cápsulas demonstraram ser bioequivalentes. Após a administração de um comprimido de 300 mg ou três cápsulas de 100 mg de niraparibe em 108 pacientes com tumores sólidos em jejum, os intervalos de confiança de 90% das razões geométricas médias para comprimido em comparação com cápsulas para C_{máx}, AUCt e AUC_∞ caíram dentro dos limites de bioequivalência (0,80 e 1,25).

Distribuição

Em uma análise farmacocinética populacional de niraparibe, o Vd/F foi de 1206 L em pacientes com câncer, consistente com o volume aparente de distribuição de 1220 L observado no estudo ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação).

Metabolismo

O niraparibe é metabolizado principalmente em M1 por carboxilesterases, esse metabólito não inibe a PARP. Em um estudo de balanço de massa, M1 e M10 (os glicuronídeos de M1 formados posteriormente) foram os principais metabólitos na corrente sanguínea. No plasma, os 3 metabólitos glicuronídeos do M1 juntos representam ~ 55,7% da AUC da radioatividade total, M1 9,3%, niraparibe 2,4% e M1 metilado 2,5%. As isoformas responsáveis da CES e UGT não são totalmente caracterizadas.

Eliminação

Após uma dose oral única de 300 mg de niraparibe, sua meia-vida média terminal (t_{1/2}) variou de 44 a 54 horas (aproximadamente 2 dias) entre estudos. Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) do niraparibe em pacientes com câncer foi de 15.9L/h. O niraparibe é principalmente excretado no fígado e nos rins. Após a administração de uma dose oral única de 300 mg [¹⁴C]-niraparibe, uma média de 86,2% (variação de 71% a 91%) da dose foi encontrada na urina e nas fezes novamente durante 21 dias. Da radioatividade detectada, 47,5% da dose (intervalo de 33,4% a 60,2%) estava na urina e 38,8% (intervalo de 28,3% a 47,0%) nas fezes. Nas amostras coletadas durante 6 dias, 40,0% da dose foi encontrada na urina, principalmente como M1, e 31,6% da dose nas fezes, principalmente como niraparibe inalterado.

Carcinogênese

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado com niraparibe.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Toxicologia Reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Toxicidade por dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida, com administração diária por via oral de niraparibe por até 3 meses, foram realizados em ratos e cães. O principal órgão alvo de ambas as espécies foi a medula óssea, com alterações correspondentes nos parâmetros hematológicos periféricos. Uma diminuição na espermatogênese também foi encontrada em ambas as espécies. Estes resultados foram observados em exposições mais baixas do que as observadas clinicamente e foram amplamente reversíveis nas 4 semanas após a última administração.

Genotoxicidade

O niraparibe não mostrou efeitos mutagênicos no teste de Ames, mas foi clastogênico em um teste *in vitro* de aberrações cromossômicas em mamíferos e em um teste *in vivo* de micronúcleos na medula óssea do rato. Essa clastogênese é consistente com a instabilidade genômica resultante da farmacologia primária do niraparibe e indica potencial genotóxico em humanos.

Populações Especiais de Pacientes

Insuficiência Renal

Na análise farmacocinética populacional, as pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 60-90 mL/min) e moderada (30-60 mL/min) tiveram *clearance* do niraparibe levemente reduzido em comparação com indivíduos com função renal normal (exposição 7-17% maior na insuficiência leve e 17-38% maior na insuficiência renal moderada). A diferença na exposição não é considerada para justificar um ajuste da dose.

Insuficiência Hepática

De acordo com a análise farmacocinética da população, os valores iniciais de albumina sérica, AST, bilirrubina total e ALT não tiveram influência clinicamente significativa na farmacocinética do niraparibe em pacientes com insuficiência hepática leve.

Em um estudo clínico em pacientes com câncer usando os critérios NCI-ODWG para classificar o grau de insuficiência hepática, a AUC_{inf} do niraparibe em pacientes com insuficiência hepática moderada (n = 8) foi 1,56 (IC 90%: 1,06 a 2,30) vezes a AUC_{inf} do niraparibe em pacientes com função hepática normal (n = 9) após administração de uma dose única de 300 mg. O ajuste da dose de niraparibe é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (ver Posologia e Modo de Usar). A insuficiência hepática moderada não teve efeito na C_{max} do niraparibe ou na ligação do niraparibe às proteínas.

A farmacocinética de **Zejula** em pacientes com insuficiência hepática grave é desconhecida.

Idade, peso e raça

Não houve efeito covariável significativo de idade, peso e etnia na farmacocinética do niraparibe; estes parecem não afetar a farmacocinética do niraparibe.

População pediátrica

Nenhum estudo farmacocinético pediátrico foi realizado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zejula é contraindicado nos seguintes casos de:

- Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou a qualquer um dos excipientes.
- Amamentação durante o tratamento e até 1 mês após a última dose (ver Advertências e Precauções).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos adversos hematológicos

Para descobrir quaisquer alterações clinicamente relevantes nos parâmetros hematológicos durante o tratamento, recomenda-se verificar o hemograma uma vez por semana durante o primeiro mês, depois uma vez por mês durante os próximos 11 meses e, em seguida, em intervalos regulares (ver Posologia e Modo de Usar). **Zejula** deve ser descontinuado se a paciente desenvolver um hemograma tóxico persistente grave incluindo pancitopenia, que não normalizou no período de 28 dias após a descontinuação. A paciente deve ser encaminhada a um hematologista para investigações adicionais.

Devido ao risco de trombocitopenia, os anticoagulantes e os medicamentos que diminuem a contagem de plaquetas devem ser usados com cautela (ver Reações Adversas).

Reações adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia e neutropenia) foram reportadas em pacientes tratadas com **Zejula** (ver Reações Adversas).

Pacientes com baixo peso corporal ou baixa contagem plaquetária podem estar sob risco aumentado de apresentar trombocitopenia grau 3 ou maior (ver Posologia e Modo de Usar).

Não iniciar o tratamento com **Zejula** até que as pacientes tenham se recuperado de toxicidades hematológicas causadas para quimioterapia prévia.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (MDS/AML), incluindo casos com desfecho fatal, foi relatada em pacientes que receberam **Zejula** (ver item Reações Adversas).

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Nos estudos clínicos, a duração do tratamento com **Zejula** antes do aparecimento de uma MDS/AML variou entre 0,5 meses e mais de 4,9 anos. Os casos eram típicos de MDS/AML secundária associada ao tratamento antineoplásico. Todas as pacientes receberam vários esquemas de quimioterapia à base de platina e um grande número delas também recebeu outras substâncias prejudiciais ao DNA e radioterapia. Algumas pacientes tinham histórico de supressão da medula óssea.

Para suspeita de MDS / AML ou toxicidades hematológicas prolongadas, o paciente deve ser encaminhado a um hematologista para avaliação adicional. Se MDS / AML for confirmado, o tratamento com **Zejula** deve ser interrompido.

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva

Foram notificados casos de hipertensão, incluindo crise hipertensiva, durante o tratamento com **Zejula** (ver Reações Adversas).

A hipertensão arterial pré-existente deve ser efetivamente controlada antes do início do tratamento com **Zejula**. A pressão sanguínea deve ser verificada semanalmente nos primeiros dois meses de tratamento com **Zejula**, depois mensalmente no primeiro ano de tratamento, e posteriormente em intervalos regulares. Pacientes devem ser orientadas a procurar seu médico em caso de aumento da pressão sanguínea. Pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, arritmia cardíaca e hipertensão, devem ser cuidadosamente monitoradas. A hipertensão deve ser tratada com medicamentos anti-hipertensivos e a dose de **Zejula** ajustada, se necessário (ver Posologia e Modo de Usar).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Houve raros relatos (0,09% das pacientes em estudos clínicos) de pacientes tratadas com niraparibe que desenvolveram sinais e sintomas consistentes com Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) (ver Reações Adversas). PRES é um distúrbio neurológico raro que pode se apresentar com os seguintes sinais e sintomas, incluindo convulsões, cefaleia, alteração do estado mental, distúrbio visual ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação por imagem do cérebro, de preferência imagem de ressonância magnética (MRI). Em pacientes que desenvolvem PRES, é recomendado o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle da hipertensão, junto com a descontinuação do niraparibe. A segurança de reiniciar a terapia com niraparibe em pacientes que já experimentaram PRES não é conhecida.

Lactose

Os comprimidos de **Zejula** contêm lactose monohidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a influência de **Zejula** na fertilidade. Foi observada uma diminuição reversível da espermatogênese em estudos com animais.

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção

Mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas no início do tratamento e não devem planejar engravidar enquanto estiverem tomando **Zejula**. Para todas as mulheres em idade fértil, um teste de gravidez deve ser realizado antes do tratamento.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e por 6 meses após receber a última dose de **Zejula**.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Zejula** em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. No entanto, devido ao seu mecanismo de ação, o niraparibe pode prejudicar o embrião ou o feto quando administrado a uma mulher grávida, incluindo efeitos letais e teratogênicos no embrião. **Zejula** não deve ser utilizado durante a gravidez.

Lactação

Não se sabe se o niraparibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A amamentação é contraindicada durante o tratamento com **Zejula** e no primeiro mês após a última dose (ver Contraindicações).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Capacidade de realizar tarefas que requerem habilidades motoras, cognitivas ou de julgamento

As pacientes podem sentir fraqueza, cansaço, com dificuldade de concentração e tonturas enquanto estiverem usando **Zejula**. Pacientes com esses sintomas devem ter cuidado ao conduzir veículos e operar máquinas.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

A administração simultânea de niraparibe e vacinas ou agentes imunossupressores não foi investigada. Também existem dados limitados sobre a combinação de niraparibe com medicamentos citotóxicos. Como resultado, deve-se ter cautela quando o niraparibe é coadministrado com vacinas, agentes imunossupressores ou outros medicamentos citotóxicos.

Interações Farmacocinéticas

Nenhum estudo clínico foi realizado sobre interações medicamentosas com **Zejula**.

O niraparibe inibe o MATE1 (transportador de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas) e o MATE2-K *in vitro*. O metabólito M1 não inibe MATE1/2K. Simulações usando modelagem PBPK indicam um aumento esperado de >2 vezes na exposição de metformina quando administrada com niraparibe em 200mg ou 300mg diariamente. O monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado ao iniciar ou interromper niraparibe em pacientes recebendo metformina. Um ajuste de dose de metformina pode ser necessário.

O niraparibe inibe a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em pequena extensão *in vitro*. A relevância clínica é desconhecida e o niraparibe pode aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos cuja distribuição ou eliminação depende do BCRP.

Resumo dos resultados de estudos *in vitro*

Inibição das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs): O niraparibe não apresentou efeito inibitório contra as isoformas da UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) até 200 µM *in vitro*. Portanto, o potencial de inibição clinicamente relevante das UGTs pelo niraparibe é mínimo.

Inibição do CYP: *In vitro*, o niraparibe e seu principal metabólito M1 não são inibidores clinicamente relevantes de quaisquer enzimas CYP metabolizadoras de substâncias ativas, a saber CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5.

O niraparibe induz ligeiramente o CYP1A2 *in vitro*; em concentrações maiores que 10 vezes as concentrações de estado de equilíbrio em dose de 300mg/dia. Esta indução da CYP1A2 não é considerada clinicamente relevante.

Indução do CYP: O niraparibe e seu principal metabólito M1 não são indutores clinicamente relevantes do CYP3A4/5 *in vitro*.

O niraparibe é um provável substrato da carboxilesterase 1. O papel de outras isoformas da carboxilesterase no metabolismo do niraparibe é desconhecido.

Inibição de sistemas de transporte: O niraparibe é um inibidor do MATE1 e MATE2-K. Nem o niraparibe, nem o M1 são inibidores clinicamente relevantes da P-gp, BCRP, BSEP ou MRP2 com base em dados *in vitro* e modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK). O niraparibe e o M1 não são inibidores dos polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ou do transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e 3 (OAT3) ou do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2).

Substrato do sistema de transporte: O niraparibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). O niraparibe não é um substrato da bomba de exportação de sal biliar (BSEP). O metabólito M1 não é um substrato de P-gp, BCRP ou BSEP. Nem niraparibe nem M1 são substratos dos polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ou do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), do transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e 3 (OAT3) ou o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2). *In vitro*, nem niraparibe, nem M1 são inibidores dos transportadores de captação hepática OATP1B1 ou OATP1B3 e renal OAT1, OAT3 ou OCT2. *In vitro*, niraparibe causou inibição do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), em concentrações maiores que 7 vezes as concentrações de estado de equilíbrio em doses de 300mg/dia. Essa inibição do OCT1 não é considerada clinicamente relevante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido revestido de 100 mg, cinza, oval, com a gravação “100” numa das faces e “Zejula” na outra.

Os comprimidos revestidos estão disponíveis em blisters de alumínio/alumínio em embalagens de 56 comprimidos revestidos..

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso

O tratamento com **Zejula** deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

Zejula é administrado por via oral. O comprimido deve ser engolidosem necessidade de considerar as refeições.

A administração no momento de dormir pode ser um método em potencial para o manejo da náusea.

Posologia

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

A dose inicial recomendada de **Zejula** é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia. No entanto, para pacientes com peso ≥ 77 kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu\text{L}$, a dose inicial recomendada é de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

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

As pacientes devem ser orientadas a usar os comprimidos de **Zejula** aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

O tratamento com **Zejula** deve continuar até que seja observada a progressão da doença ou aparecimento de eventos adversos, que não podem ser controlados.

Se a paciente se esquecer de tomar uma dose de **Zejula**, ela deve tomar a próxima dose no horário normal.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

Para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado, as pacientes devem iniciar o tratamento com **Zejula** não mais que 12 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

Para o tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado, as pacientes devem iniciar o tratamento com **Zejula** não mais que 8 semanas após a quimioterapia à base de platina mais recente.

Ajuste da dose em caso eventos adversos aos medicamentos

Os ajustes de dose recomendados para eventos adversos estão listados nas Tabelas 4, 5 e 6.

| Tabela 4: Ajustes recomendados para eventos adversos | | |
|--|---|---|
| Dose inicial | 200 mg/dia (dois comprimidos de 100 mg) | 300 mg/dia (três comprimidos de 100 mg) |
| Primeira redução de dose | 100 mg/dia * (um comprimido de 100 mg) | 200 mg/dia (dois comprimidos de 100 mg) |
| Segunda redução de dose | Interrupção do tratamento | 100 mg/dia ** (um comprimido de 100 mg) |

Se for necessária uma redução adicional da dose para menos de 100 mg/dia, o tratamento com **Zejula deve ser interrompido.

| Tabela 5: Ajustes de dose para eventos adversos não hematológicos | |
|--|---|
| Eventos adversos não hematológicos de gravidade relacionados ao tratamento ≥ 3 , de acordo com o CTCAE*, para os quais a profilaxia não é considerada possível, ou eventos adversos persistirem apesar do tratamento. | Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> • Interrompa Zejula por um período máximo de 28 dias ou até que os eventos adversos desapareçam. • Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. São permitidas até duas reduções de dose para a dose de 300 mg; é permitida uma redução de dose única para a dose de 200 mg. |
| Os eventos adversos de gravidade relacionados ao tratamento ≥ 3 , de acordo com a CTCAE que duram mais de 28 dias. | Interromper o tratamento. |

a. *CTCAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos.

| Tabela 6: Ajustes de dose para efeitos adversos hematológicos | |
|---|---|
| Efeitos adversos hematológicos foram observados durante o tratamento com Zejula , particularmente no início do tratamento. Portanto, recomenda-se verificar o hemograma semanalmente no primeiro mês de tratamento e ajustar a dose individualmente, se necessário. Após o primeiro mês, recomenda-se verificar o hemograma uma vez por mês e depois a intervalos regulares (ver Advertências e Precauções). | |
| Efeitos adversos hematológicos que requerem transfusão ou suporte de um fator de crescimento hematopoiético. | <ul style="list-style-type: none"> • Uma transfusão de plaquetas deve ser considerada em pacientes com uma contagem de plaquetas $\leq 10.000/\mu\text{L}$. Se houver outros fatores de risco para hemorragias, como a administração simultânea de anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária, a interrupção desses medicamentos e/ou uma transfusão deve ser considerada mesmo com uma contagem plaquetária mais alta. • Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida. |
| Contagem de plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$ | Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> • Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Dependendo da avaliação clínica, Zejula deve ser tomado novamente com a mesma dose ou com uma dose reduzida, conforme a Tabela 4. • Se a contagem de plaquetas, em qualquer momento, for $<75.000/\mu\text{L}$, o tratamento com uma dose reduzida deve ser retomado de acordo com a Tabela 4. |
| | Segunda ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> • Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. • Interrompa Zejula se a contagem de plaquetas não retornar a um nível aceitável dentro de 28 dias após a descontinuação ou se a paciente já tiver reduzido a dose para 100 mg por dia. |

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

| | |
|--|---|
| Neutrófilos <1.000/μL ou hemoglobina <8 g/dL | <ul style="list-style-type: none"> Interrompa Zejula por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de neutrófilos suba novamente para $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ou a hemoglobina suba novamente para ≥ 9 g/dL. Reinicie Zejula novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4. Interrompa Zejula se a contagem de neutrófilos e/ou hemoglobina não retornar a um nível aceitável dentro de 28 dias após a descontinuação ou se a paciente já tiver reduzido a dose para 100 mg por dia. |
| Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA) | <ul style="list-style-type: none"> Pare definitivamente com o uso de Zejula. |

Populações especiais

Idosas (65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosas (≥ 65 anos). Dados clínicos limitados estão disponíveis para pacientes > 75 anos.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de **Zejula** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência renal grave ou com nefropatia na fase terminal tratada com hemodiálise não é conhecida.

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose inicial recomendada é de 200mg uma vez ao dia (ver Características Farmacológicas). A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência hepática grave não é conhecida (ver Características Farmacológicas).

Pacientes com status de desempenho de ECOG de 2 a 4 (ECOG = Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental)

Não há estudo clínico para pacientes com status de desempenho de ECOG 2 a 4.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

Resultado da população e do perfil de segurança

Os efeitos adversos de todos os graus de gravidade, que ocorreram em $\geq 10\%$ das 851 pacientes que receberam **Zejula** em monoterapia no estudo PRIMA agrupado (dose inicial de 200 mg ou 300 mg) e no estudo NOVA, foram náusea e anemia, trombocitopenia, cansaço, constipação, vômito, dor de cabeça, insônia, contagem reduzida de plaquetas, neutropenia, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, dispnéia, hipertensão, astenia, tontura, tosse, artralgia, dor nas costas, leucopenia e ondas de calor.

As reações adversas graves mais comuns em $> 1\%$ das pacientes (frequência de reações durante o tratamento) foram: trombocitopenia e anemia.

Reações adversas tabuladas

As seguintes reações adversas foram identificadas com base em dados agrupados obtidos nos estudos clínicos PRIMA e NOVA em pacientes recebendo niraparibe em monoterapia e durante experiência pós-comercialização (ver Tabela 7). As frequências das reações adversas listadas são: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Lista tabulada de reações adversas^a

| Classe do Sistema de Órgãos | Frequência de todos os graus CTCAE ^{a,b} | Frequência de CTCAE ^{a,b} grau 3 ou 4 |
|---|---|---|
| Infecções e infestações | Muito comum Infecção do trato urinário Comum Bronquite, conjuntivite | Incomum Infecção do trato urinário, bronquite |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificado (incluindo cistos e pólipos) | Comum Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda | Comum Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda |

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

| | | |
|--|--|---|
| Desordens do sistema circulatório e linfático | Muito comum Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Comum Infecção neutropênica Incomum Neutropenia febril, pancitopenia, sepse neutropênica | Muito comum Trombocitopenia, anemia, neutropenia Comum Leucopenia Incomum Infecção neutropênica, neutropenia febril, sepse neutropênica, pancitopenia |
| Desordens do sistema imune | Comum Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia) | Incomum Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia) |
| Desordens do metabolismo e nutrição | Muito comum Diminuição do apetite Comum Hipocalemia | Comum Hipocalemia Incomum Diminuição do apetite |
| Desordens psiquiátricas | Muito comum Insônia Comum Ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo (comprometimento da memória, comprometimento da concentração) Incomum Estado confusional / desorientação, alucinação | Incomum Insônia, ansiedade, depressão, estado confusional / desorientação, alucinação |
| Desordens do sistema nervoso | Muito comum Cefaleia, tontura Comum Disgeusia Rara Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)** | Incomum Cefaleia Rara Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)** |
| Desordens cardíacas | Muito comum Palpitações Comum Taquicardia | |
| Desordens vasculares | Muito comum Hipertensão arterial Rara Crise hipertensiva | Comum Hipertensão arterial Rara Crise hipertensiva |
| Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais | Muito comum Dispneia, tosse, nasofaringite Comum Epistaxe Incomum Pneumonite não-infecciosa | Incomum Dispneia, epistaxe, pneumonite não-infecciosa |
| Desordens gastrointestinais | Muito comum Náusea, constipação, vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia Comum Boca seca, mucosite e estomatite. | Comum Náusea, vômito, dor abdominal Incomum Diarreia, constipação, mucosite, estomatite, boca seca |
| Desordens da pele e do tecido subcutâneo | Comum Fotossensibilização, erupção cutânea | Incomum Fotossensibilização, erupção cutânea |
| Desordens musculoesqueléticas e de tecido conectivo | Muito comum Dor nas costas, artralgia Comum Mialgia | Incomum Dor nas costas, artralgia, mialgia |
| Desordens gerais e condições ao local de administração | Muito comum Fadiga, astenia Comum Edema periférico | Comum Fadiga, astenia |
| Investigações | Comum Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de AST, aumento da creatinina sérica, aumento de ALT, aumento da fosfatase alcalina no sangue, perda de peso | Comum Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de ALT, aumento de AST, aumento da fosfatase alcalina no sangue |

^a Frequência com base em dados de ensaios clínicos de niraparibe não limitados aos estudos pivotais PRIMA ou NOVA.

^bCTCAE = Critérios comuns de terminologia para eventos adversos versão 4.02

No grupo de pacientes que receberam uma dose inicial de 200 mg de **Zejula** no início do estudo devido ao seu peso ou contagem de plaquetas, a frequência de reações adversas observadas foi semelhante ou menor que a frequência no grupo que recebeu 300 mg (Tabela 6). Ver abaixo para informações específicas sobre a frequência de trombocitopenia, anemia e neutropenia.

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas hematológicas

Nos estudos NOVA e PRIMA, as pacientes elegíveis para terapia com **Zejula** apresentaram os seguintes parâmetros hematológicos basais: contagem absoluta de neutrófilos (CPN) ≥ 1.500 células/ μL , plaquetas ≥ 100.000 / μL e hemoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) ou ≥ 10 g/dL (PRIMA) antes da terapia. No programa clínico, as reações adversas hematológicas foram gerenciadas com monitoramento laboratorial e modificações de dose (ver Posologia e Modo de Usar).

No estudo PRIMA, as pacientes que receberam uma dose inicial de **Zejula** com base no seu peso ou contagem de plaquetas no início do estudo apresentaram uma redução de trombocitopenia, anemia e neutropenia de gravidade ≥ 3 de 39% para 21%, 31% para 23%, e 21% para 15%, respectivamente, quando comparadas ao grupo que recebeu uma dose inicial fixa de 300 mg. A descontinuação do tratamento devido a trombocitopenia, anemia e neutropenia ocorreu em 4%, 2% e 2% das pacientes, respectivamente.

Os efeitos adversos hematológicos (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluindo diagnósticos clínicos e/ou resultados laboratoriais, geralmente ocorreram após o tratamento com niraparibe e sua incidência diminuiu ao longo do tempo.

Trombocitopenia

No estudo PRIMA, 39% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram trombocitopenia grau 3-4, em comparação com 0,4% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 22 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (Intervalo: 15 a 335 dias) e uma duração média de 6 dias (intervalo: 1 a 374 dias). A descontinuação devido à trombocitopenia ocorreu em 4% das pacientes.

No estudo NOVA, aproximadamente 60% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram trombocitopenia de qualquer grau, e 34% das pacientes apresentaram trombocitopenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da trombocitopenia de todas as gravidades foi de 22 dias. A incidência geral de eventos de trombocitopenia foi de 49% durante o primeiro mês de tratamento com niraparibe; diminuiu para 9% durante o segundo mês. A taxa de novas incidências de trombocitopenia foi de 1,2% após modificações intensivas de dose realizadas durante os primeiros dois meses de tratamento do Ciclo 4. A duração média de eventos de trombocitopenia de qualquer grau foi de 23 dias e a duração média de eventos de trombocitopenia grau 3/4 foi de 10 dias. As pacientes tratadas com **Zejula** podem ter um risco aumentado de sangramento, especialmente no caso de trombocitopenia simultânea. No programa clínico, a trombocitopenia foi gerenciada por meio de controles laboratoriais, modificação da dose e possivelmente transfusão de plaquetas (ver Posologia e Modo de Usar). O tratamento foi interrompido em 3% das pacientes devido à trombocitopenia.

No estudo NOVA, 48 de 367 (13%) pacientes apresentaram sangramento com trombocitopenia concomitante. Todos os eventos hemorrágicos concomitantes com a trombocitopenia foram de Grau 1 ou 2 em gravidade, exceto para um evento de petéquias de Grau 3 e hematoma observado simultaneamente com um evento adverso sério de pancitopenia. A trombocitopenia ocorreu mais comumente em pacientes cuja contagem de plaquetas basal era inferior a 180.000 células / μL .

Aproximadamente 76% dos pacientes com plaquetas basais mais baixas (<180.000 células / μL) que receberam **Zejula** apresentaram trombocitopenia de qualquer grau, e 45% dos pacientes apresentaram trombocitopenia de Grau 3/4. Pancitopenia foi observada em $<1\%$ dos pacientes recebendo **Zejula**.

Anemia

No estudo PRIMA, 31% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram anemia grau 3-4, em comparação com 2% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 80 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 533 dias) e uma duração média de 7 dias (intervalo: 1 a 119 dias). A interrupção devido à anemia ocorreu em 2% das pacientes.

No estudo NOVA, aproximadamente 50% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram anemia de qualquer grau, e 25% apresentaram anemia de grau 3/4. O tempo médio de aparecimento de anemia de qualquer gravidade foi de 42 dias e 85 dias para anemia grau 3-4. A duração média da anemia de todos os graus de gravidade foi de 63 dias, mas consideravelmente mais curta para a anemia de grau 3-4, ou seja, 8 dias. Pode ocorrer anemia de qualquer gravidade durante o tratamento com **Zejula**. No programa clínico, as anemias foram gerenciadas usando controles laboratoriais, modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar) e, se necessário, transfusão de eritrócitos. 1% das pacientes interromperam o tratamento devido a anemia.

Neutropenia

No estudo PRIMA, 21% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram neutropenia grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 29 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 15 a 421 dias) e uma duração média de 8 dias (intervalo: 1 a 42 dias). A interrupção por neutropenia ocorreu em 2% das pacientes.

No estudo NOVA, aproximadamente 30% das pacientes que receberam niraparibe apresentaram neutropenia de qualquer grau, e 20% apresentaram neutropenia de grau 3/4. O tempo médio para o início da neutropenia em todos os níveis de gravidade foi de 27 dias e 29 dias nos níveis de gravidade 3-4. A duração média da neutropenia de todos os níveis de gravidade foi de 26 dias e 13 dias para os níveis de gravidade 3-4. No programa clínico, as neutropenias foram tratadas usando controles laboratoriais e modificação da dose (ver Posologia e Modo de Usar). A maioria das pacientes não recebeu tratamento para os eventos de neutropenia. O tratamento foi interrompido em 2% das pacientes devido a neutropenia. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) foi administrado a aproximadamente 6% das pacientes tratadas com niraparibe.

Síndrome mielodisplásica / leucemia mieloide aguda

Em estudos clínicos, MDS / AML ocorreu em 1% dos pacientes tratados com **Zejula**, com 41% dos casos tendo um resultado fatal. A incidência foi maior em pacientes com recidiva de câncer de ovário que receberam 2 ou mais linhas de quimioterapia de platina anterior e com gBRCAmut após acompanhamento de sobrevivência de 5,6 anos. Todos os pacientes apresentavam potenciais fatores contribuintes para o desenvolvimento de MDS / AML, tendo recebido quimioterapia anterior com agentes de platina. Muitos também receberam outros agentes que danificam o DNA e radioterapia. A maioria dos relatórios foi em portadores gBRCAmut. Alguns dos pacientes tinham história de câncer anterior ou de supressão da medula óssea.



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Zejula comprimidos revestidos

No estudo PRIMA, a incidência de MDS / AML foi de 2,3% em pacientes que receberam **Zejula** e 1,6% em pacientes que receberam placebo com um acompanhamento de 6,2 anos.

No estudo NOVA em pacientes com recidiva de câncer de ovário que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia de platina, a incidência geral de MDS / AML foi de 3,5% em pacientes que receberam **Zejula** e 1,7% em pacientes que receberam placebo em um acompanhamento de 5,6 anos. Em coortes gBRCAmut e não gBRCAmut, a incidência de MDS / AML foi de 6,6% e 1,7% em pacientes que receberam **Zejula** e 3,1% e 0,9% em pacientes que receberam placebo, respectivamente.

Hipertensão

No estudo PRIMA, 6% das pacientes tratadas com **Zejula** apresentaram hipertensão grau 3-4, em comparação com 1% das pacientes tratadas com placebo, com um período médio de 50 dias desde a primeira dose até a primeira ocorrência (intervalo: 1 a 589 dias) e uma duração média de 12 dias (intervalo: 1 a 61 dias). Nenhum paciente descontinuou **Zejula** devido a hipertensão.

No estudo NOVA, hipertensão de todas as gravidades ocorreu em 19,3% das pacientes tratadas com **Zejula** e hipertensão de gravidade 3-4 em <8,2% das pacientes. A hipertensão foi rapidamente tratada com terapia anti-hipertensiva. O tratamento foi interrompido devido à hipertensão em <1% das pacientes.

População pediátrica

Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas de uma superdose são desconhecidos.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdose com **Zejula**. Em caso de superdose, são indicadas medidas gerais de apoio médico e tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0368

Produzido por:
Catalent Greenville, Inc.,
Greenville, NC27824. Estados Unidos da América

ou

Wuxi STA Pharmaceutical Co., Ltd.
Xinwu District, Wuxi 214028. China

Importado e Registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/04/2026.



0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/role-conosco

L2138_zejula_com_GDS08





Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zejula

tosilato de niraparibe monoidratado

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos contendo 100 mg de niraparibe.

Apresentado em embalagens contendo 56 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Zejula** contém:

niraparibe.....100 mg (equivalentes a 159,4 mg de tosilato de niraparibe monoidratado)
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, Opadry II Gray (álcool polivinílico, dióxido de titânio, polietilenoglicol, talco, óxido de ferro preto).

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Zejula é utilizado no tratamento do câncer do ovário, câncer das trompas de Falópio ou câncer peritoneal primário em mulheres adultas:

- que responderam ao primeiro tratamento com quimioterapia à base de platina, ou
- se tiver uma recidiva (recaída) do tumor após responder a um tratamento anterior com quimioterapia à base de platina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Zejula contém a substância ativa niraparibe. O niraparibe pertence a um grupo de medicamentos usados no tratamento do câncer, os chamados inibidores da PARP (poli adenosina difosfato ribose polimerase). O PARP ajuda a reparar o DNA danificado; se esta enzima estiver bloqueada, o DNA das células cancerígenas não poderá ser reparado. Isso faz com que as células tumorais morram e, assim, ajuda a manter o câncer sob controle.

O câncer epitelial de ovário, câncer das trompas de Falópio e câncer peritoneal primário são doenças nas quais as células malignas (câncer) se formam no tecido da parede do tubo ovariano ou nas trompas de Falópio ou no peritônio.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome **Zejula** se:

- você é alérgica ao niraparibe ou a qualquer outro componente deste medicamento.
- estiver amamentando (ver Gravidez e Amamentação, em O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que estejam amamentando.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fale com o seu médico antes ou enquanto estiver usando este medicamento, se alguma das seguintes situações se aplicar a você:

Contagem baixa de células sanguíneas

Zejula pode diminuir o número de células sanguíneas. Isso pode afetar os glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos (neutropenia) ou plaquetas (trombocitopenia). Os sinais e sintomas a serem observados incluem fadiga (cansaço), hematomas ou sangramento anormal e febre ou infecção (ver tópico 8. Quais os males que este

Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

medicamento pode me causar?). O seu médico irá monitorar regularmente os seus níveis sanguíneos durante o tratamento e poderá encaminhá-la para consulta com um hematologista.

Pacientes com baixo peso corporal ou baixa contagem de plaquetas podem estar sob risco aumentado de apresentar uma forma mais severa de trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas).

O tratamento com **Zejula** não deve ser iniciado até que as pacientes tenham se recuperado de alterações nas células sanguíneas causadas por quimioterapia prévia.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

Em casos raros, a baixa contagem de células sanguíneas pode ser sinais de uma doença grave da medula óssea, como a síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloide aguda (AML). O seu médico pode querer examinar sua medula óssea para verificar essas condições.

Ocasionalmente, foi observada febre associada à baixa contagem de glóbulos brancos durante o tratamento com **Zejula**.

Pressão alta (hipertensão)

Zejula pode causar pressão alta, o que pode ser grave em alguns casos. O seu médico irá medir a sua pressão arterial regularmente durante o tratamento. Se necessário, ele também irá prescrever medicamentos para tratar a pressão alta e ajustar a dose de **Zejula**.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Um distúrbio neurológico raro chamado Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) tem sido associado ao tratamento com **Zejula**. Se você apresentar dor de cabeça, alterações da visão, confusão mental ou convulsões, com ou sem aumento da pressão sanguínea, converse com seu médico.

Informe o seu médico ou farmacêutico se você sofre de outras doenças ou tem alergias.

Zejula contém lactose

Use **Zejula** apenas após consultar o seu médico se sofrer de intolerância a certos tipos de açúcar.

Gravidez e Amamentação

Zejula não deve ser utilizado durante a gravidez, pois pode prejudicar o seu feto. Se você estiver grávida, desconfiar que está grávida ou planeja engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se você é uma mulher que pode engravidar, deve usar métodos contraceptivos altamente eficazes ao tomar **Zejula**. Deve continuar este método contraceptivo altamente eficaz durante 6 meses após tomar a última dose. O seu médico irá solicitar que você faça um teste de gravidez antes do tratamento. Informe imediatamente o seu médico se engravidar enquanto estiver utilizando **Zejula**.

Zejula não deve ser utilizado durante a amamentação. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite materno. Se estiver amamentando, deve parar de amamentar antes de iniciar o **Zejula** e não deve amamentar pelo menos durante 1 mês após tomar a última dose de **Zejula**.

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes que utilizam **Zejula** podem se sentir fracas, cansadas, com dificuldade de concentração ou com tonturas. Recomenda-se precaução na condução de veículos ou ao operar máquinas.



Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

Populações especiais

Ver Populações Especiais em Como devo usar este medicamento?

Interações medicamentosas

Informe ao seu médico ou farmacêutico se você faz uso de outros medicamentos (incluindo os que você usa sem receita médica).

Zejula pode afetar o funcionamento de outros medicamentos. É particularmente importante que você mencione quaisquer medicamentos que contenham a substância ativa metformina (usada para reduzir o açúcar no sangue), pois seu médico pode precisar ajustar a dose de metformina.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro preto.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido revestido de 100 mg, cinzento, oval, com a gravação “100” numa das faces e “Zejula” na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Zejula pode ser tomado independentemente da refeição.

Tome os comprimidos inteiros com um pouco de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos.

Tome **Zejula** no mesmo horário todos os dias.

A administração no momento de dormir pode ser um método em potencial para a melhora do enjoo.

Posologia

Adultos

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

A dose inicial recomendada de **Zejula** é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) tomadas uma vez ao dia. Dependendo do seu peso e da sua contagem de plaquetas, o seu médico pode prescrever 3 comprimidos a serem tomadas uma vez por dia (dose diária total de 300 mg).

Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

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

Se sentir algum efeito colateral (como vômitos, cansaço, hematomas/sangramento incomum e anemia), seu médico poderá recomendar uma dose mais baixa ou interromper o seu tratamento.

O seu médico irá lhe examinar regularmente e normalmente irá manter o uso de **Zejula**, desde que o mesmo funcione bem e não haja eventos adversos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o uso deste medicamento, fale com o seu médico.



Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

Não altere a dose prescrita por conta própria. Se você acha que o medicamento é muito fraco ou muito forte, fale com seu médico.

Populações especiais

Idosas (65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosas (≥ 65 anos). Dados clínicos limitados estão disponíveis para pacientes > 75 anos.

Crianças e adolescentes

O uso e segurança de **Zejula** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidos.

Comprometimento Renal (dos rins)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência renal grave ou com nefropatia na fase terminal tratada com hemodiálise não é conhecida.

Comprometimento Hepático (do fígado)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, seu médico poderá recomendar um ajuste de dose. A segurança de **Zejula** em pacientes com insuficiência hepática grave não é conhecida.

Pacientes com status de desempenho de ECOG de 2 a 4 (ECOG = Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental)

Não há estudo clínico para pacientes com status de desempenho de ECOG 2 a 4.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome uma dose extra se você esqueceu uma dose ou se vomitou após tomar **Zejula**. Tome a sua próxima dose no horário previsto. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose que você se esqueceu de tomar.

Não altere a dose prescrita por conta própria. Se você acha que o medicamento é muito fraco ou muito forte, fale com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Possíveis efeitos colaterais

Informe imediatamente o seu médico se detectar algum dos seguintes eventos adversos graves. Você pode precisar de tratamento médico urgente.

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- hematomas ou sangramentos que duram mais que o normal quando você se machuca podem ser sinais de plaquetas baixas (trombocitopenia);
- falta de ar, cansaço, palidez ou batimento cardíaco acelerado podem ser sinais de uma baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia);
- febre ou infecção: uma baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia) pode aumentar o risco de infecção. Os sinais podem incluir febre, calafrios, sensação de fraqueza ou confusão, tosse, dor ou sensação de queimação ao urinar. Algumas infecções podem ser graves e podem levar à morte. Baixas contagens de neutrófilos podem estar associadas à infecção neutropênica, neutropenia febril ou sepse neutropênica (ver efeitos colaterais com frequência menor, abaixo);

Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

- diminuição do número de glóbulos brancos chamados leucócitos que atuam nas infecções (leucopenia). Baixas contagens de leucócitos podem diminuir sua capacidade de combater infecções.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- infecção devido à baixa contagem de glóbulos brancos (infecção neutropênica).
- contagens baixas de células sanguíneas devido a um problema na medula óssea ou câncer no sangue começando na medula óssea (MDS ou AML)
- reação alérgica (hipersensibilidade, incluindo anafilaxia).
 - o reação alérgica com risco de vida (como dificuldade em respirar, pressão arterial baixa, e / ou falência de órgãos) (anafilaxia)

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% das pacientes que utilizam este medicamento):

- febre com baixa contagem de leucócitos (neutropenia febril);
- diminuição do número de todas as células sanguíneas (pancitopenia).
- infecção grave com risco de vida associada a pressão arterial baixa e possível insuficiência de órgãos (por exemplo, coração, rim e/ou fígado) devido à baixa pressão arterial (sepsis neutropênica).
 - o Os sintomas podem incluir: febre, sensação de pressão arterial baixa (delírio, tontura), diminuição da micção, pulso rápido, respiração rápida (sinais de sepsis neutropênica).

Reações raras (ocorrem entre 0,1% e 0,01% das pacientes que utilizam este medicamento):

- um aumento súbito da pressão sanguínea, que pode ser uma emergência médica e pode causar lesões em órgãos ou pode ser fatal (crise hipertensiva);
- uma doença cerebral com sintomas que incluem convulsões, dor de cabeça, confusão e alterações na visão (síndrome de encefalopatia posterior reversível [PRES]).

Como todos os medicamentos, **Zejula** pode causar outros eventos adversos, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% das pacientes que utilizam este medicamento): dor abdominal (dor no estômago), indigestão (dispepsia), tosse, aumento da frequência e dor ao urinar, dor de cabeça, sensação de fraqueza (astenia), falta de energia (fadiga), tontura, dor nas articulações (artralgia), dor nas costas, dificuldade para evacuar (constipação), sensação de enjoo (náusea), vômito, fezes líquidas frequentes (diarreia), falta de ar (dispneia), nariz escorrendo ou entupido (nasofaringite), dificuldade para dormir (insônia), diminuição do apetite, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares (palpitações), pressão sanguínea alta.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento): inflamação do olho (conjuntivite); secura na boca; inchaço das pernas e pés (edema periférico); sangramento nasal (epistaxe); sentimentos tristes e deprimidos (depressão); dor muscular (mialgia); perda de peso; diminuição do potássio no sangue, o que pode causar batimento cardíaco irregular (hipocalemia); inflamação ou inchaço das passagens de ar entre a boca e o nariz e os pulmões (bronquite); boca dolorida e avermelhada (mucosite/estomatite); erupção na pele; maior sensibilidade da pele à luz solar (fotosensibilidade); sentimentos de preocupação, nervosismo ou mal-estar (ansiedade); concentração, compreensão, memória e pensamento prejudicados (deficiência cognitiva), batimento cardíaco acelerado (taquicardia), que pode causar tonturas, dor no peito ou falta de ar; aumento do nível de creatinina no sangue, que pode ser um sinal de lesão renal; gosto anormal na boca (disgeusia); níveis anormalmente elevados de enzimas produzidas pelo fígado no sangue, o que significa que seu fígado pode não estar funcionando corretamente e podem causar fadiga, náuseas e dor abdominal. Embora estes eventos sejam, geralmente, leves e reversíveis, podem ser sérios ou potencialmente fatais. Enzimas específicas são: aspartato transaminase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase aumentada (GGT) e/ou fosfatase alcalina (ALP).

Se detectar quaisquer eventos adversos não descritos aqui ou se qualquer um dos eventos listados se tornar grave ou preocupantes, você deve informar o seu médico ou farmacêutico.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

confusão (estado confusional / desorientação); ver ou ouvir coisas que realmente não existem (alucinação), inflamação dos pulmões que pode causar falta de ar e dificuldade para respirar (pneumonite não infecciosa)



Modelo de texto de bula – Paciente

Zejula comprimidos revestidos

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas

Os sintomas de uma superdose são desconhecidos.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdose de **Zejula**. Em caso de superdose, o médico irá indicar o melhor tratamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0368

Produzido por:

Catalent Greenville, Inc.
Greenville, NC27824. Estados Unidos da América

ou

Wuxi STA Pharmaceutical Co., Ltd.
Xinwu District, Wuxi 214028. China

Importado e Registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/04/2026.

L2138_zejula_com_GDS08

