



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-1026-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 2 de Febrero de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000521-20-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000521-20-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 06/01/2021 14:01:25 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2020-67629095- APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZEJULA y nombre/s genérico/s NIRAPARIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 10/12/2020 15:23:23, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 10/12/2020 15:23:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/12/2020 15:23:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/12/2020 15:23:23 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2001-000521-20-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.02.02 18:21:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.02 18:22:00 -03:00

ZEJULA
NIRAPARIB 100 mg
Cápsulas duras
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no listado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ZEJULA y para que se usa?
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEJULA
3. Como tomar ZEJULA
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar ZEJULA
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

1. ¿Qué es ZEJULA y para que se usa?

Qué es ZEJULA y cómo actúa

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

Para qué se utiliza ZEJULA

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

Se utiliza después de que el cáncer ha:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEJULA

No tome ZEJULA

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

Advertencias y precauciones

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

Número bajo de células de la sangre

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

Síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda

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

Hipertensión arterial

ZEJULA puede ocasionar un aumento de la tensión arterial, que en algunos casos puede ser grave. Su médico le medirá la tensión arterial con regularidad en el transcurso de su tratamiento. También puede darle un medicamento para tratar la hipertensión arterial y, si es necesario, ajustarle la dosis de ZEJULA.

Su médico puede aconsejarle un control de la presión arterial en el domicilio y hacer una consulta en caso de un aumento de la presión arterial.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES, por sus siglas en inglés)

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y ZEJULA

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

Embarazo

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

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

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con ZEJULA comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No se debe tomar ZEJULA si está en período de lactancia, ya que no se sabe si pasa a la leche materna. Si está amamantando, debe suspenderlo antes de empezar a tomar ZEJULA, y no debe volver a amamantar hasta un mes después de tomar la última dosis. Consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con ZEJULA comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

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

ZEJULA contiene lactosa

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

ZEJULA contiene tartracina (E 102)

Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Como tomar ZEJULA

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

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

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

tratamiento, la dosis inicial recomendada es de 300 mg (tres cápsulas de 100 mg), tomadas juntas una vez al día, con o sin alimentos.

Para el cáncer de ovario que reaparece (recaída)

La dosis inicial recomendada es de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg), tomadas juntas una vez al día, con o sin alimentos. Tome ZEJULA aproximadamente a la misma hora todos los días. Si toma ZEJULA al acostarse, ello puede ayudarla a hacer frente a las náuseas.

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

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

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

Si toma más ZEJULA del que debe

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

Si olvidó tomar ZEJULA

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Informe de inmediato a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves: puede necesitar tratamiento médico urgente:

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

- Moretones o sangrado durante un tiempo más prolongado del habitual si se lastima: estos pueden ser signos de un número bajo de plaquetas (trombocitopenia).
- Tener dificultad para respirar, sentirse muy cansado, tener la piel pálida o la frecuencia cardíaca alta pueden ser signos de un número bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Fiebre o infección: el número bajo de glóbulos blancos (neutropenia) puede aumentar el riesgo de infección. Los signos pueden incluir fiebre, escalofríos, sensación de debilidad o de confusión, tos, dolor o sensación de ardor al orinar. Algunas infecciones pueden ser graves y pueden provocar la muerte.
- Disminución del número de glóbulos blancos en sangre (leucopenia).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

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

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

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

Informe a su médico si presenta cualquier otro efecto adverso. Estos pueden ser los siguientes:

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

- Sensación de malestar (náuseas)
- Acidez de estómago (dispepsia)
- Disminución del número de glóbulos blancos en sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia)
- Cansancio
- Sensación de debilidad
- Estreñimiento
- Vómitos
- Dolor de estómago

-
- Dificultad para dormir
 - Dolor de cabeza
 - Disminución del apetito
 - Moqueo o nariz congestionada
 - Diarrea
 - Dificultad para respirar
 - Dolor de espalda
 - Dolor de las articulaciones
 - Hipertensión arterial
 - Indigestión
 - Mareos
 - Tos
 - Infección de las vías urinarias
 - Palpitaciones (sensación de pulso acelerado o que late más rápido de lo normal)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Reacción de tipo quemadura solar después de la exposición a la luz
- Hinchazón de los pies, tobillos, piernas y/o manos
- Valores bajos de potasio en la sangre
- Inflamación o hinchazón de las vías respiratorias entre la boca y la nariz y los pulmones, bronquitis
- Hinchazón del abdomen
- Sensación de preocupación, nerviosismo o inquietud
- Sensación de tristeza, depresión
- Sangrado nasal
- Disminución de peso
- Dolor muscular
- Conjuntivitis
- Latidos rápidos del corazón que pueden causar mareo, dolor en el pecho o dificultad para respirar
- Boca seca
- Inflamación de la boca, del tubo digestivo o de ambos
- Erupción cutánea
- Aumento de los valores de los análisis en la sangre
- Análisis de sangre alterado
- Sabor anormal en la boca

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

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

Informe de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no listados en este prospecto. Al reportar eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

5. Como conservar ZEJULA

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

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

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

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

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de ZEJULA

El principio activo es niraparib. Cada cápsula dura contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib.

Los demás componentes (excipientes) son:

Contenido de la cápsula: estearato de magnesio, lactosa monohidrato
Componentes de la cubierta de la cápsula dura: dióxido de titanio, gelatina, azul brillante FCF (E 133), eritrosina (E 127), tartrazina (E 102), tinta de color negro SW-9049; tinta de color blanco SB-0007P.
Componentes de la tinta de impresión: goma laca (E 904), propilenglicol (E 1520), hidróxido de potasio (E 525), óxido de hierro negro (E 172), hidróxido de sodio (E 524), povidona (E 1201) y dióxido de titanio (E171).

Este medicamento contiene lactosa y tartracina. Para más información, consulte la sección "Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEJULA".

Aspecto de ZEJULA y contenido del envase

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

Envases conteniendo blíster por 28, 56 y 84 cápsulas duras.

LIBRE DE GLUTEN

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de ZEJULA, para más información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel: Quotient Sciences, Philadelphia, LLC. 3 Chelsea Parkway, Suite 305 Boothwyn, PA 19061, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Sharp Corporation, 23 Carland Road, Conshohocken, PA 19428, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

SmPC EMEA/H/C/004249/II/0019

Fecha de última revisión: .././..... Disp. N°:.....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ZEJULA
NIRAPARIB 100 mg
Cápsulas duras
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de ZEJULA contiene:

Niraparib tosilato monohidrato 159,4 mg (equivalente a 100 mg de Niraparib); Lactosa monohidrato 254,5 mg; Estearato de magnesio 2,080 mg; Cubierta de la cápsula dura de gelatina impresa* 96,0 mg.

*Componentes de la cubierta de la cápsula dura de gelatina impresa (%P/P): dióxido de titanio (E 171) 2,908%; tinta de color negro SW-9049 0,0290%; azul brillante FCF (E 133) 0,0479%; eritrosina (E 127) 0,4454 %; tartracina (E 102) 0,0449 %; dióxido de titanio 1,094%; tinta de color blanco SB-0007P 0,0432%; gelatina c.s. 100%.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes antineoplásicos (código ATC: L01XX54).

INDICACIONES

ZEJULA está indicado

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Las exposiciones sistémicas ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) a niraparib aumentaron en una manera proporcional a la

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Peso, edad y raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aumento de peso aumenta el volumen de distribución de niraparib. No se identificó impacto del peso en el aclaramiento y la exposición de niraparib. El peso corporal no justifica un ajuste de dosis, desde el punto de vista farmacocinético.

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

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

Población pediátrica

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario

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

Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario en recaída

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

Se debe instruir a las pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

La administración a la hora de acostarse puede ser un método para controlar las náuseas.

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

Dosis olvidadas

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

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

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

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

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

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

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas no hematológicas.	
Reacción adversa no hematológica, relacionada con el tratamiento, CTCAE* de Grado ≥ 3 , donde no se considera factible la profilaxis o la reacción adversa persiste a pesar del tratamiento.	Primer acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de ZEJULA durante 28 días como máximo o hasta la resolución de la reacción adversa.• Reanudar la administración de ZEJULA a una dosis reducida de acuerdo con la Tabla 1.
	Segundo acontecimiento: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de ZEJULA durante 28 días como máximo o hasta la

	resolución de la reacción adversa. • Reanudar la administración de ZEJULA a una dosis reducida o suspender el tratamiento según la Tabla 1.
Reacción adversa relacionada con el tratamiento, CTCAE de Grado ≥ 3 , con una duración superior a 28 días, mientras la paciente recibe 100 mg/día de ZEJULA.	Suspender definitivamente el tratamiento.

*CTCAE = Criterios comunes de terminología para eventos adversos

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas hematológicas.

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

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

	no han vuelto a valores aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis o si ya se ha reducido la dosis a la paciente a 100 mg/día.
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	• Suspender permanentemente la administración de ZEJULA.

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos en las pacientes con insuficiencia hepática grave; el medicamento se debe usar con precaución en estas pacientes.

Pacientes con estado funcional ECOG de 2 a 4

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras, con agua. No se debe masticar ni triturar las cápsulas. ZEJULA puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia materna (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas hematológicas

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratadas con ZEJULA. Las pacientes con un peso corporal bajo o un recuento más bajo de plaquetas en el momento basal pueden tener un riesgo mayor de sufrir trombocitopenia de Grado ≥ 3 . Para controlar los cambios clínicamente importantes en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento se recomienda obtener cada semana hemogramas completos durante el primer mes; seguidos de controles mensuales durante 10 meses de tratamiento, y periódicamente después de este período.

Si una paciente presenta toxicidad hematológica persistente y grave, incluyendo pancitopenia, que no se resuelve en un plazo de 28 días después de la interrupción del tratamiento, se debe suspender la administración de ZEJULA.

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

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

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

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

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

Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva

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

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

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES, por sus siglas en inglés)

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

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

Embarazo y anticoncepción

No se debe usar ZEJULA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante un mes después de recibir la última dosis de ZEJULA. Se debe hacer una prueba de embarazo en todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento.

Lactosa

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

Tartrazina (E 102)

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

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la asociación de niraparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Los datos sobre niraparib asociado a medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en asociación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre niraparib

Niraparib como sustrato de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

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

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

Niraparib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP). Sin embargo, debido a su permeabilidad y biodisponibilidad elevadas, es poco probable el riesgo de interacciones clínicamente importantes con medicamentos que inhiben estos transportadores. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de ZEJULA cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición de la P-gp (por ejemplo, amiodarona, verapamilo) o de la BCRP (por ejemplo, osimertinib, velpatasvir y eltrombopag). Niraparib no es un sustrato de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), o proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2). El principal metabolito primario, M1, no es un sustrato de la P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. Niraparib no es un sustrato de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 o 2, mientras que M1 es un sustrato de ambos.

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

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

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

Ni niraparib ni el M1 son sustratos del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) ni del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). No se requiere un ajuste de la dosis de ZEJULA cuando se administra de forma concomitante con medicamentos con un efecto conocido de inhibición de transportadores de la captación del OAT1 (por ejemplo, probenecid), OAT3 (por ejemplo, probenecid, diclofenaco) u OCT2 (por ejemplo, cimetidina, quinidina).

Efecto de niraparib sobre otros medicamentos

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

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

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

Inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs)

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

Inducción de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

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

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

Niraparib no es inhibidor de la BSEP o MRP2. *In vitro*, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una CI_{50} =161 μM y 5,8 μM , respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente importante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Luego, se recomienda precaución si niraparib se asocia a sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato). Niraparib es inhibidor de MATE1 y de MATE2, con una CI_{50} de 0,18 μM y $\leq 0,14$ μM , respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son sustratos de estos transportadores (por ejemplo, la metformina). El principal metabolito primario, M1, no es un sustrato de la P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2.

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

Ni niraparib ni el M1 son inhibidores del polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una CI_{50} =34,4 μM . Se recomienda precaución si niraparib se asocia a principios activos sometidos a transporte de captación por el OCT1, como la metformina.

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Farmacología de seguridad

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

Toxicidad con dosis repetidas

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

Genotoxicidad

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

Toxicología para la reproducción

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

Carcinogénesis

No se realizaron estudios de carcinogénesis con niraparib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticoncepción en las mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de ZEJULA y durante un mes después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas basadas en datos obtenidos a partir de los estudios clínicos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron monoterapia con ZEJULA (ver Tabla 4). Las frecuencias de presentación de efectos adversos se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy

raros (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad.

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

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

tejido subcutáneo	Fotosensibilidad, erupción	Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente Dolor de espalda, artralgia Frecuentes Mialgia	Poco frecuente Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia Frecuentes Edema periférico	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Glutamyltransferasa gamma elevada, AST elevada, creatinina elevada en sangre, ALT elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, peso disminuido	Frecuentes Glutamyltransferasa gamma elevada, ALT elevada Poco frecuentes AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada

* CTCAE = Criterios comunes de terminología para eventos adversos versión 4.02.

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

En PRIMA, a las pacientes a las que se les administró una dosis de inicio de ZEJULA basada en el peso o el recuento de plaquetas basal, se les redujeron la trombocitopenia, anemia y neutropenia Grado ≥ 3 del 48% al 21%, del 36% al 23% y del 24% al 15% respectivamente, en comparación con el grupo al que se administró una dosis de inicio fija de 300 mg. La suspensión debida a trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió, en el 3%, 3% y 2% de las pacientes respectivamente.

Trombocitopenia

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

En NOVA, aproximadamente el 60% de las pacientes que recibieron ZEJULA presentaron trombocitopenia de cualquier Grado y el 34% de las pacientes presentaron trombocitopenia de Grado 3/4. En las pacientes con un recuento plaquetario inferior a $180 \times 10^9/l$, se produjo trombocitopenia de cualquier grado y de Grado 3/4 en el 76% y en el 45% de las pacientes, respectivamente. Las medianas del tiempo hasta la aparición de trombocitopenia, con independencia del grado, y de

trombocitopenia de Grado 3/4 fueron de 22 y 23 días, respectivamente. La tasa de incidencias nuevas de trombocitopenia después de hacer modificaciones intensivas de la dosis durante los dos primeros meses de tratamiento a partir del 4^{to} Ciclo fue de 1,2%. La mediana de la duración de los episodios de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días y la mediana del tiempo de la trombocitopenia de Grado 3/4 fue de 10 días. Las pacientes tratadas con ZEJULA que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. En el programa clínico, se abordó la trombocitopenia con controles analíticos, modificación de la dosis y transfusión de plaquetas si era necesario. Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de acontecimientos de trombocitopenia (trombocitopenia y disminución del recuento plaquetario) en aproximadamente el 3% de las pacientes.

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

Anemia

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

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

Neutropenia

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

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

Hipertensión

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

En NOVA, en el 19,3% de las pacientes tratadas con ZEJULA se produjo hipertensión de algún grado. En el 8,2% de las pacientes se produjo hipertensión de Grado 3/4. La hipertensión se trató fácilmente

con medicamentos antihipertensores. Se produjo la suspensión del tratamiento a causa de la hipertensión en el 1% de las pacientes.

Población pediátrica

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario

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

Las pacientes fueron aleatorizadas después de completar una primera línea de quimioterapia basada en platino con/sin cirugía. Las pacientes fueron aleatorizadas en las 12 semanas siguientes al primer día del último ciclo de quimioterapia. Las pacientes tenían ≥ 6 y ≤ 9 ciclos de terapia basada en platino.

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

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

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), que se determinó mediante una revisión central independiente ciega (RCIC) según RECIST, versión 1.1. La supervivencia global (SG) fue un objetivo secundario clave. La SLP se realizó mediante un análisis jerarquizado: primero en la población con deficiencia de HR, luego en la población general. La mediana de edad de 62 años osciló entre 32 y 85 años entre las pacientes aleatorizadas con ZEJULA y de 33 a 88 años entre las pacientes aleatorizadas con placebo. El 89 por ciento de todas las pacientes eran blancas. El 69 por ciento de las pacientes aleatorizadas con ZEJULA y el 71% de las pacientes aleatorizadas con placebo tenían un ECOG de 0 al inicio del estudio. En la población general, el 65% de las pacientes tenía enfermedad en estadio III y el 35% tenía enfermedad en estadio IV. En la población general, la localización del tumor primario en la mayoría de las pacientes ($\geq 80\%$) fue el ovario; la mayoría de las pacientes ($> 90\%$) tenían

tumores con histología serosa. El 67 por ciento de las pacientes recibieron QTNA. El 69 por ciento de las pacientes tuvo una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia basada en platino. Un total de 6 pacientes con niraparib habían recibido bevacizumab como tratamiento previo para su cáncer de ovario.

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

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

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

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

* Supervivencia estimada a los dos años después de la aleatorización del 84% para las pacientes que recibieron ZEJULA, en comparación con el 77% para las pacientes que recibieron placebo en la población general, en el momento del análisis primario de la SLP. Actualmente los datos de SLP2 y SG no son maduros.

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

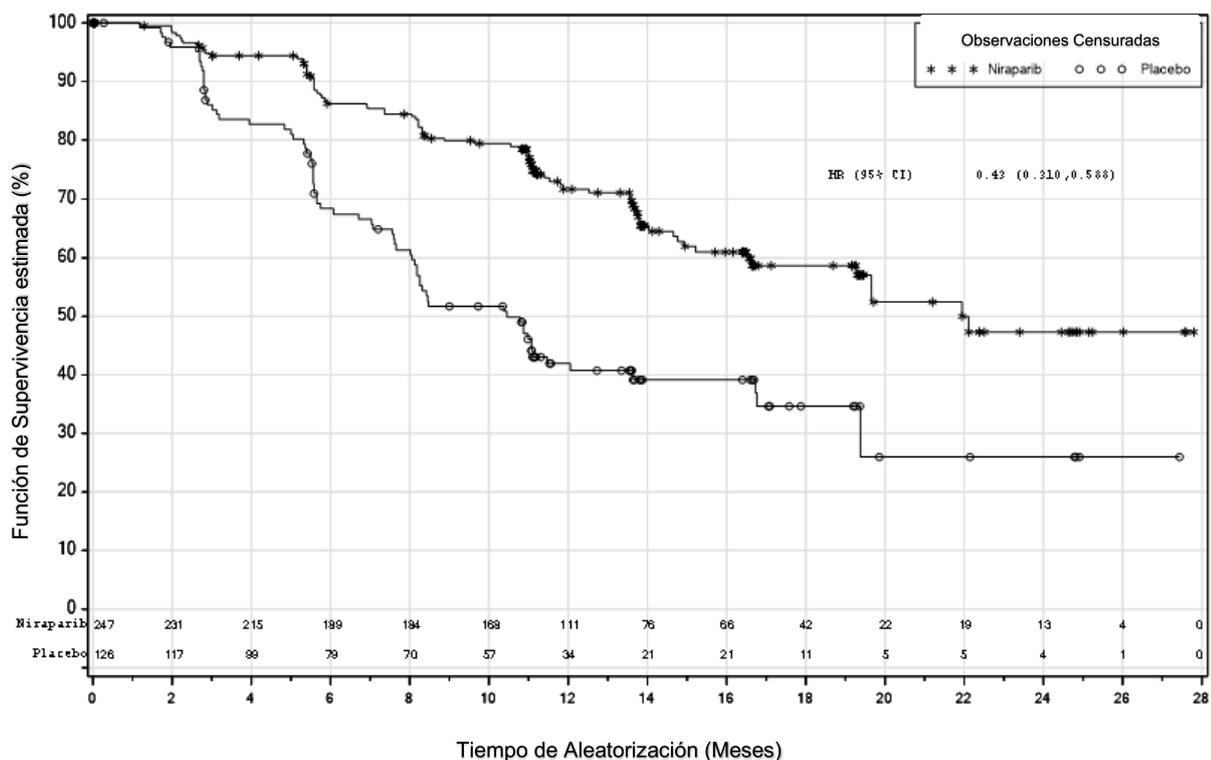
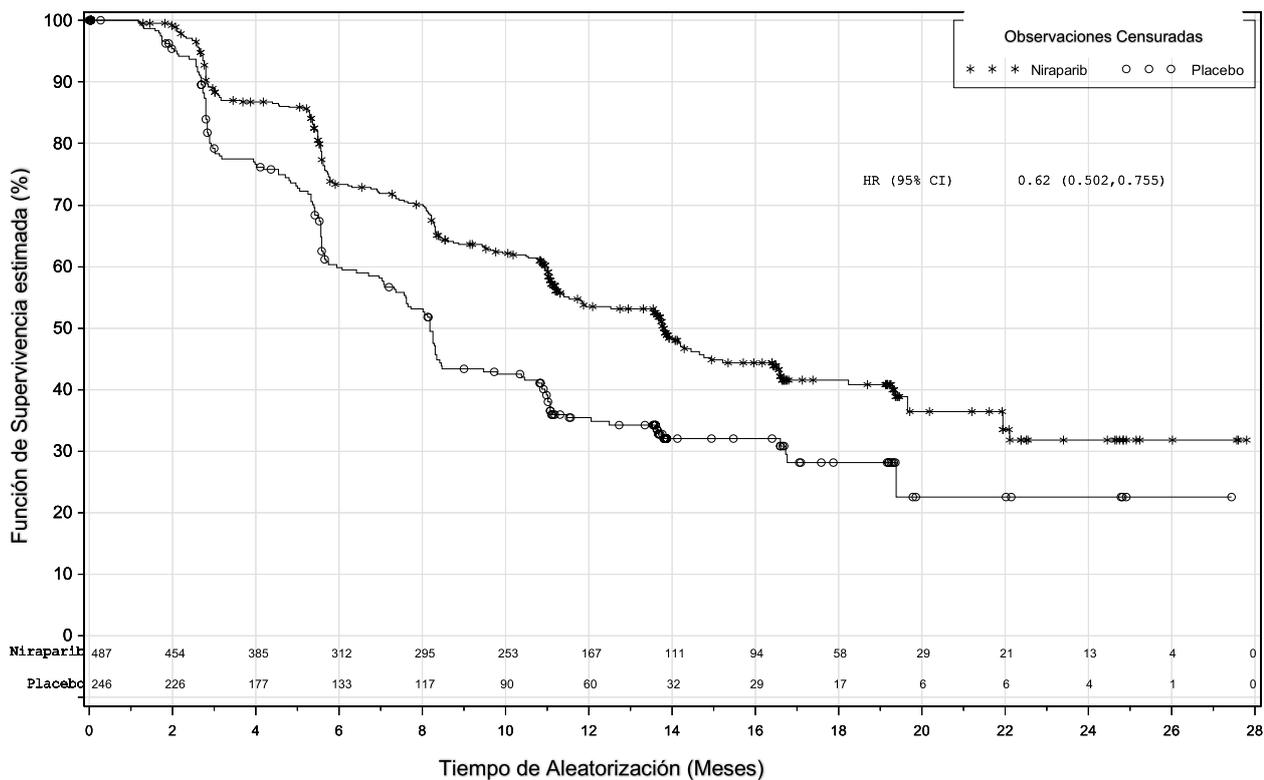


Figura 2: Supervivencia libre de progresión en la población general (población con intención de tratar, N=733)



Análisis por subgrupos

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

0,83]). En la población HRD competente (N=249), se observó un hazard ratio de 0,68 (IC del 95% [0,49; 0,94]).

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

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída

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

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

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

En el estudio NOVA, en el 48% de las pacientes se interrumpió la dosis en el 1^{er} Ciclo.

Aproximadamente el 47% de las pacientes volvió a empezar el tratamiento a una dosis disminuida en el 2^{do} Ciclo.

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

Se determinó la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1), o los signos y síntomas clínicos y el aumento de CA-125. La SLP se midió desde el momento de la aleatorización (que se produjo hasta 8 semanas después de la finalización de la pauta de quimioterapia) hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.

El análisis de la eficacia primaria para SLP se determinó mediante una evaluación independiente, central, cegada, y se definió prospectivamente y se evaluó por separado en la cohorte con *gBRCA* mutado y en la cohorte con *gBRCA* no mutado.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron el intervalo libre de quimioterapia (ISQ), el tiempo hasta el primer tratamiento posterior (TSTP), la SLP después del primer tratamiento posterior (SLP2), el tiempo hasta el segundo tratamiento posterior (TSTP) y la SG (supervivencia global).

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

En la cohorte con *gBRCA* mutado, la mediana de la cantidad de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo que recibió niraparib que en el que recibió placebo (14 y 7 ciclos, respectivamente). Un mayor número de pacientes que recibieron niraparib continuaron el tratamiento durante más de 12 meses en comparación con el grupo de placebo (54,4% y 16,9% respectivamente). En la cohorte total con *gBRCA* no mutado, la mediana de la cantidad de ciclos de tratamiento fue más alta en el grupo que recibió niraparib que en el que recibió placebo (8 y 5 ciclos, respectivamente). Un mayor número de pacientes que recibieron niraparib continuaron el tratamiento durante más de 12 meses en comparación con el grupo que recibió placebo (34,2% y 21,1%, respectivamente). El estudio cumplió su objetivo principal de mejoría estadísticamente significativa de la SLP en cuanto al tratamiento de mantenimiento con niraparib en la monoterapia, en comparación con el placebo, en la cohorte con *gBRCA* mutado (RH: 0,27; IC* 95%: 0,173; 0,410; $p < 0,0001$), así como en la totalidad de la cohorte con *gBRCA* no mutado (RH: 0,45; IC* 95%: 0,338; 0,607; $p < 0,0001$). La Tabla 6 y las Figuras 3 y 4 muestra los resultados correspondientes a la variable principal de eficacia de SLP de las poblaciones (cohorte con *gBRCA* mutado y la totalidad de la cohorte con *gBRCA* no mutado). Un análisis de la sensibilidad de la SLP evaluada por el investigador demostró los siguientes resultados en la cohorte con *gBRCA* mutado: RH: 0,27 (IC* 95%: 0,182; 0,401; $p < 0,0001$); mediana de la SLP: 14,8 meses (IC* 95%: 12,0; 16,6) con niraparib y mediana de la SLP: 5,5 meses (IC* 95%: 4,9; 7,2) con un placebo, y en la cohorte con *gBRCA* no mutado: RH: 0,53 (IC* 95%: 0,405; 0,683; $p < 0,0001$); mediana de la SLP: 8,7 meses (IC* 95%: 7,3; 10,0) con niraparib y mediana de la SLP: 4,3 meses (IC* 95%: 3,7; 5,5) con placebo.

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

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

* IC indica intervalo de confianza.

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

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

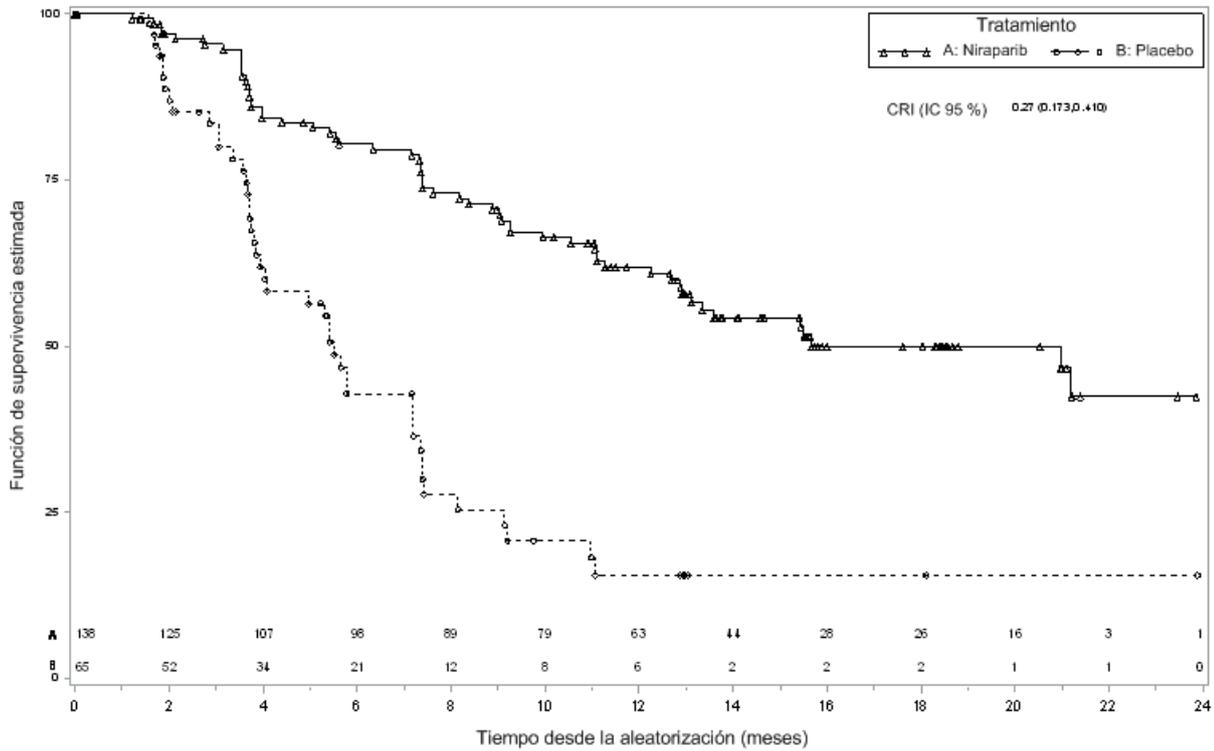
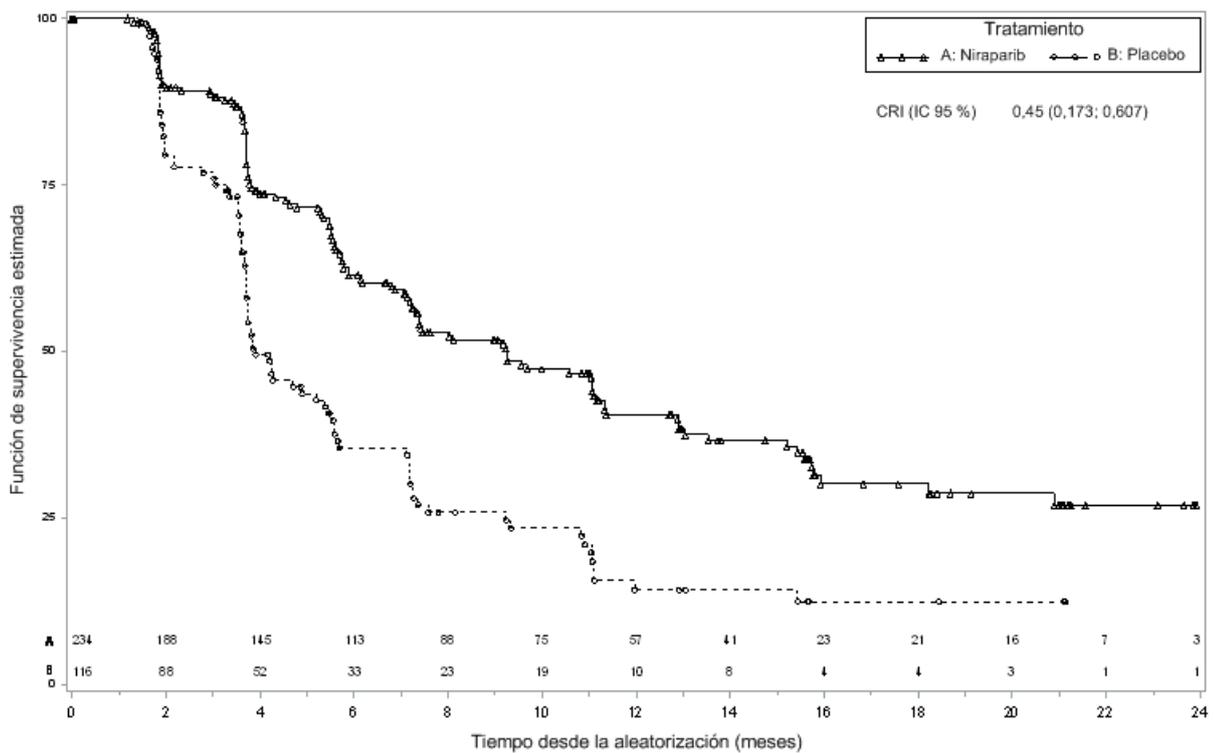


Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre progresión en la cohorte de gBRCA no mutado, de acuerdo con la evaluación del IRC (población con intención de tratar: n=350)



Las variables secundarias: ILQ, TPTP y SLP2 demostraron una diferencia del tratamiento estadísticamente significativo y persistente a favor del grupo tratado con niraparib en la cohorte de gBRCA mutado y en toda la cohorte de gBRCA no mutado (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios secundarios de valoración*

Variable	gBRCA mutado		gBRCA no mutado	
	ZEJULA	Placebo	ZEJULA	Placebo

	(n=138)	(n=65)	(n=234)	(n=116)
Intervalo libre quimioterapia				
Mediana (IC 95%) - meses	22,8 (17,9 - NA)	9,4 (7,9 - 10,6)	12,7 (11,0 - 14,7)	8,6 (6,9 - 10,0)
Valor de <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,26 (0,17 - 0,41)		0,50 (0,37 - 0,67)	
Tiempo hasta el primer tratamiento posterior				
Mediana (IC 95%) - meses	21,0 (17,5 - NA)	8,4 (6,6 - 10,6)	11,8 (9,7 - 13,1)	7,2 (5,7 - 8,5)
Valor de <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,31 (0,21 - 0,48)		0,55 (0,41 - 0,72)	
Supervivencia sin progresión 2				
Mediana (IC 95%) - meses	25,8 (20,3 - NA)	19,5 (13,3 - NA)	18,6 (16,2 - 21,7)	15,6 (13,2 - 20,9)
Valor de <i>p</i>	0,006		0,03	
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,48 (0,28 - 0,82)		0,69 (0,49 - 0,96)	

*IC indica intervalo de confianza; gBRCA mutado, mutación de BRCA en la línea germinal, y NA, no alcanzado.

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

Población pediátrica

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases por 28, 56 y 84 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y

VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Establecimiento elaborador a granel: Quotient Sciences, Philadelphia, LLC. 3 Chelsea Parkway, Suite 305 Boothwyn, PA 19061, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Sharp Corporation, 23 Carland Road, Conshohocken, PA 19428, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

SmPC EMEA/H/C/004249/II/0019

Fecha de última revisión: .././ Disp. N°:.....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ROTULO PRIMARIO

ZEJULA
NIRAPARIB 100 mg
Cápsulas duras

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Fecha de vencimiento
Número de Lote



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RÓTULO SECUNDARIO

ZEJULA NIRAPARIB 100 mg Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada cápsula dura de ZEJULA contiene:

Niraparib tosilato monohidrato 159,4 mg (equivalente a 100 mg de Niraparib); Lactosa monohidrato 254,5 mg; Estearato de magnesio 2,080 mg; Cubierta de la cápsula dura de gelatina impresa* 96,0 mg.

*Componentes de la cubierta de la cápsula dura de gelatina impresa (%P/P): dióxido de titanio (E 171) 2,908%; tinta de color negro SW-9049 0,0290%; azul brillante FCF (E 133) 0,0479%; eritrosina (E 127) 0,4454 %; tartracina (E 102) 0,0449 %; dióxido de titanio 1,094%; tinta de color blanco SB-0007P 0,0432%; gelatina c.s. 100%.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura no superior a los 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Establecimiento elaborador a granel: Quotient Sciences, Philadelphia, LLC. 3 Chelsea Parkway, Suite 305 Boothwyn, PA 19061, Estados Unidos.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Sharp Corporation, 23 Carland Road, Conshohocken, PA 19428, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Titular: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° XX.XXX.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Contenido por unidad de venta: 28 cápsulas duras.

Troquel:

ZEJULA

28 cápsulas duras

Número PAMI

Código EAN

Contenido por unidad de venta: 56 cápsulas duras.

Troquel:

ZEJULA

56 cápsulas duras

Número PAMI

Código EAN

Contenido por unidad de venta: 84 cápsulas duras.

Troquel:

ZEJULA

84 cápsulas duras

Número PAMI

Código EAN

Fecha de vencimiento

Número de Lote



SCASSERRA Claudia Alejandra
CUIL 27221478520



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 09 DE FEBRERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1026

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59383**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6557

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZEJULA

Nombre Genérico (IFA/s): NIRAPARIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

NIRAPARIB 100 mg COMO NIRAPARIB MONOHIDRATO TOSILATO 159,4 mg

Excipiente (s)

TINTA DE COLOR NEGRO SW-9049 0,029 % CUBIERTA CAPSULA DURA
ERITROSINA E 127 0,4454 % CUBIERTA CAPSULA DURA
TARTRAZINA 0,0449 % CUBIERTA CAPSULA DURA
AZUL BRILLANTE 0,0479 % CUBIERTA CAPSULA DURA
TINTA DE COLOR BLANCO SB-0007P 0,0432 % CUBIERTA CAPSULA DURA
GELATINA CSP 100 % CUBIERTA CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 2,908 % CUBIERTA CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO 1,094 % CUBIERTA CAPSULA DURA
LACTOSA MONOHIDRATO 254,5 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,08 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 28 CAPSULAS DURAS

56 CAPSULAS DURAS

84 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 28 CAPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 56 CAPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 84 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 28, 56, 84

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA NO SUPERIOR A LOS 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX54

Acción terapéutica:

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUOTIENT SCIENCES PHILADELPHIA LLC	3 CHELSEA PARKWAY, SUITE 305, BOOTHWYN, PA 19061		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD, CONSHOHOCKEN, PA 19428		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
-------------------	--	--	---

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD, CONSHOHOCKEN, PA 19428		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.	7867/13	CARLOS CASARES 3690	VICTORIA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000521-20-7

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA