

# Zejula®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Cápsula dura

100mg



## Zejula Cápsulas

# Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

### LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

#### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

##### **Zejula**

tosilato de niraparibe monoidratado

##### **APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras, contendo 100 mg de niraparibe, é apresentado em embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas.

##### **USO ORAL**

##### **USO ADULTO**

##### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de **Zejula** contém:

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

\*lactose monoidratada, estearato de magnésio, cápsula gelatinosa dura (dióxido de titânio, gelatina, FD&C azul, FD&C vermelho e FD&C amarelo), tinta de impressão preta (goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, água purificada, solução de amônia concentrada, hidróxido de potássio, óxido de ferro preto) e tinta de impressão branca (goma laca, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio, povidona e dióxido de titânio).

#### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### **1. INDICAÇÕES**

**Zejula** cápsulas 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 (HRD; positivo vs. negativo ou indeterminado). O teste de HRD foi realizado usando um teste de HRD 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  $\geq 77$  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

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

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 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) <sup>a</sup>**

	População HRD pos		População total	
	Zejula (N=247)	Placebo (N=126)	Zejula (N=487)	Placebo (N=246)
<b>PFS médio</b> (IC 95%) <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
Relação de risco (HR) (IC 95%) <sup>c</sup>	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

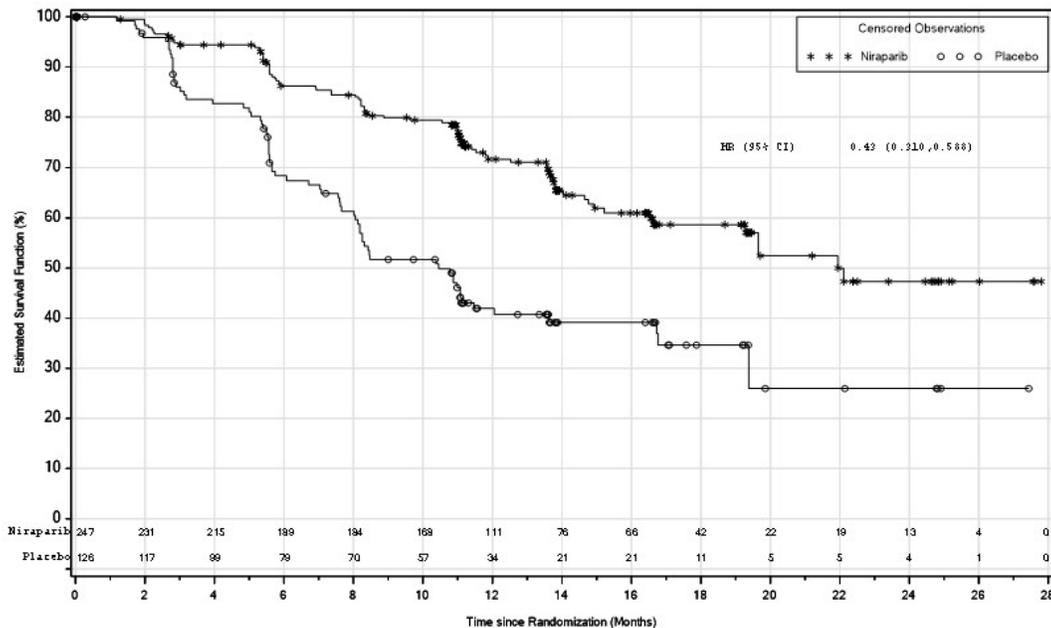
c. Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox

PFS = Sobrevida livre de progressão

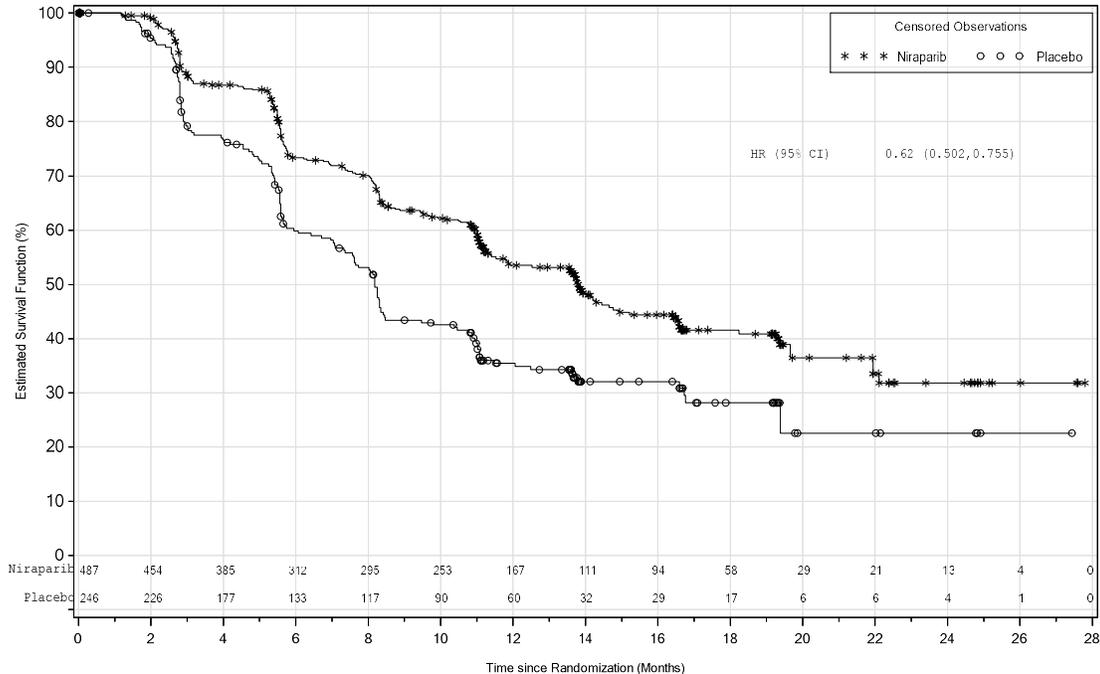
IC = Intervalo de confiança

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 HRD pos e RR de 0,68 (IC 95% 0,49; 0,94) na população total. No subgrupo HRD 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)**



**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 (HRD 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 PARPi. Na população com HR deficiente, 15,8% dos pacientes randomizados para niraparibe e 48,4% no braço placebo receberam terapia subsequente com PARPi.

#### 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%.

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

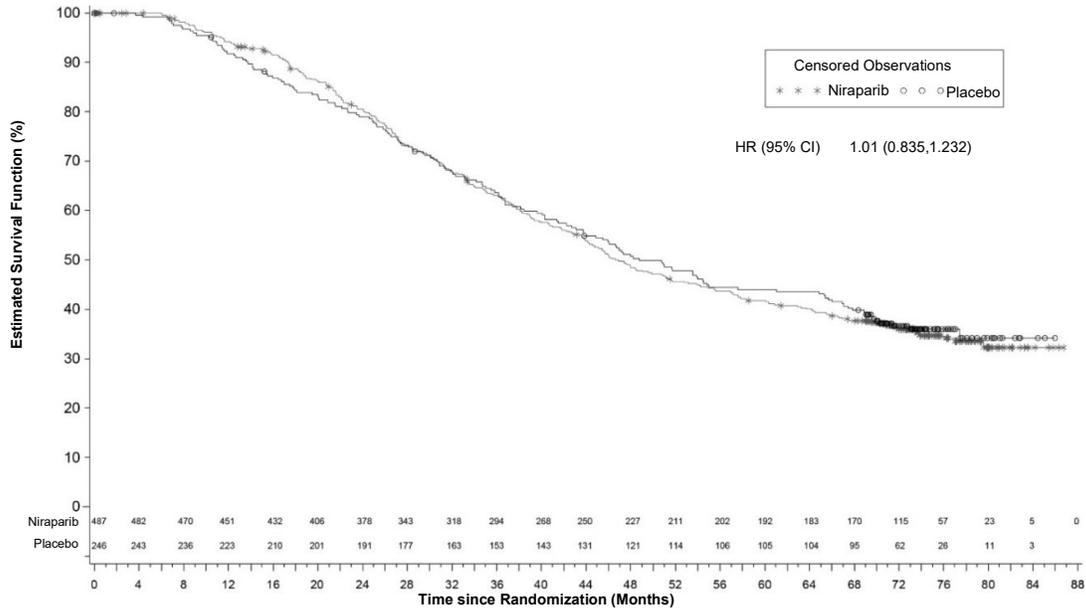


Figura 3. Sobrevida global na população geral – PRIMA (população ITT, N = 733).

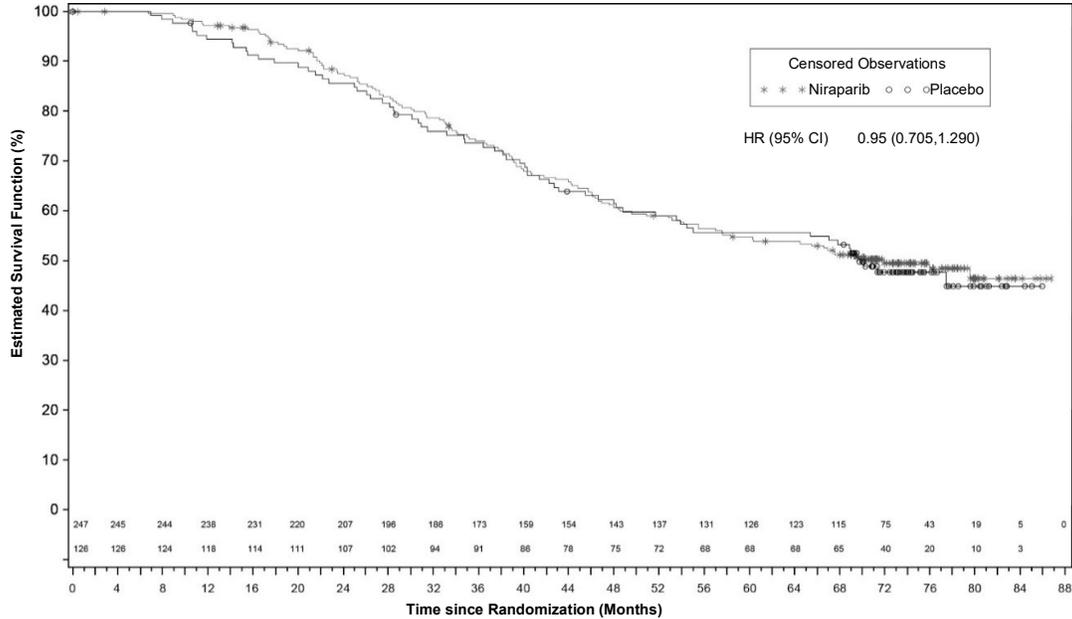
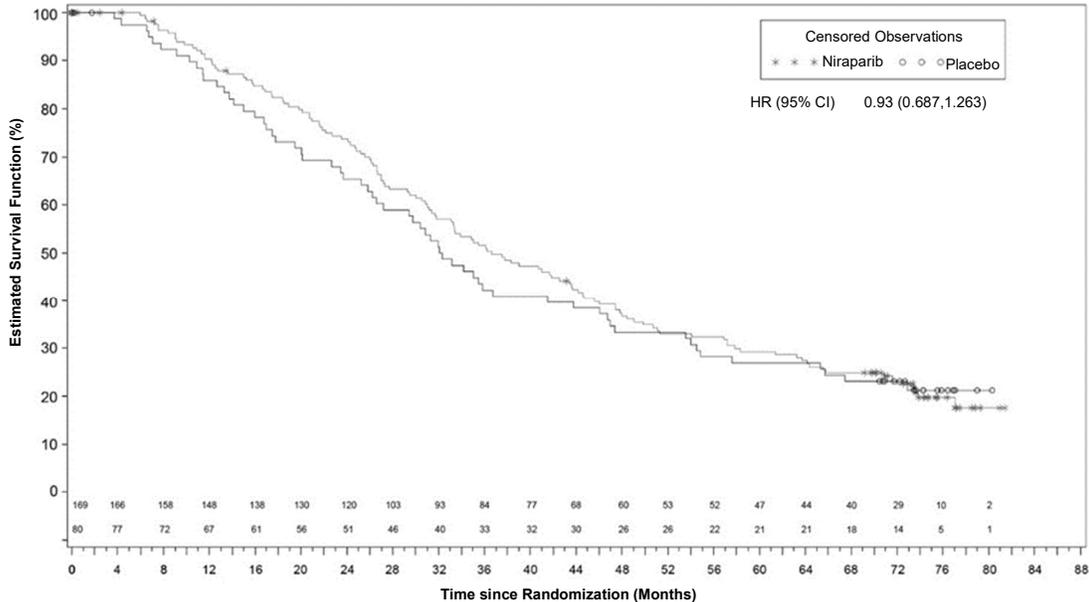


Figura 4. Sobrevida global na população HR deficiente – PRIMA (população ITT, N = 373).

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)**

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, 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 gBRCAmut 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 (PARPi), 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 gBRCAmut e coorte não gBRCAmut). 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 gBRCAmut 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 gBRCAmut 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 gBRCAmut (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  $\geq$  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.

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 HRD pos; se o resultado fosse significativo, a PFS seria avaliada na coorte não-gBRCAmut completa (BRCAmut somática, HRD pos/BRCA selvagem, HRD 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 gBRCAmut (N=203)		Coorte Não-gBRCAmut (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)	<b>358 (64,7)</b>
65-74	24 (17,4)	16 (24,6)	85 (36,3)	39 (33,6)	164 (29,7)
$\geq$ 65	28 (20,3)	16 (24,6)	104 (44,4)	47 (40,5)	195 (35,3)
$\geq$ 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)	<b>480 (86,8)</b>
Desempenho ECOG de 0 no recrutamento	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)	<b>377 (68,2)</b>

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 somática 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.

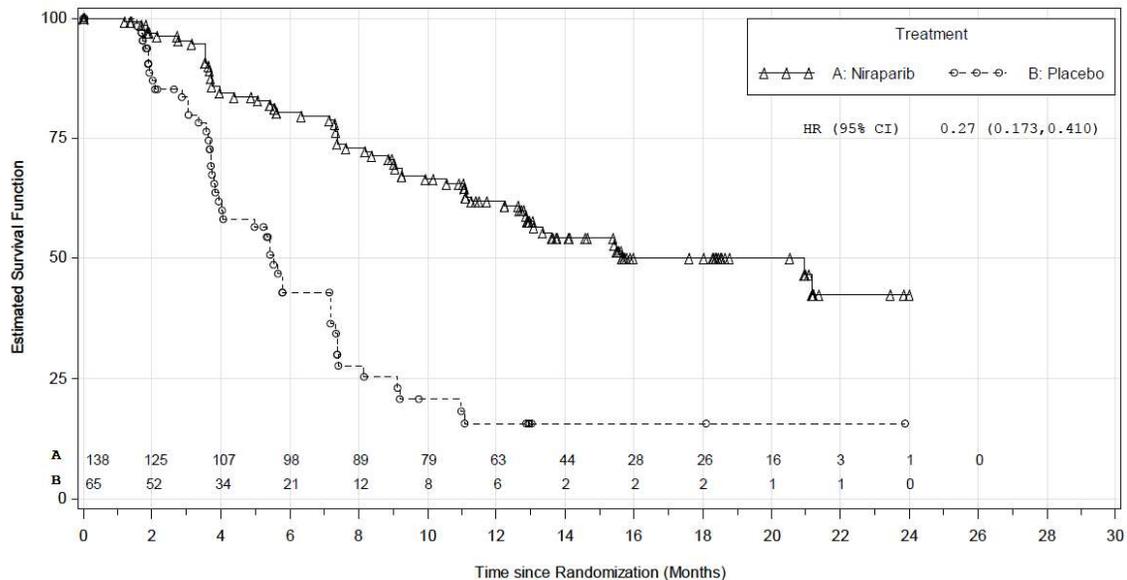
A Tabela 3 e as Figuras 6 e 7 mostram os resultados para o endpoint primário de PFS para as populações de eficácia primária (coorte gBRCAmut e a coorte geral não gBRCAmut).

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

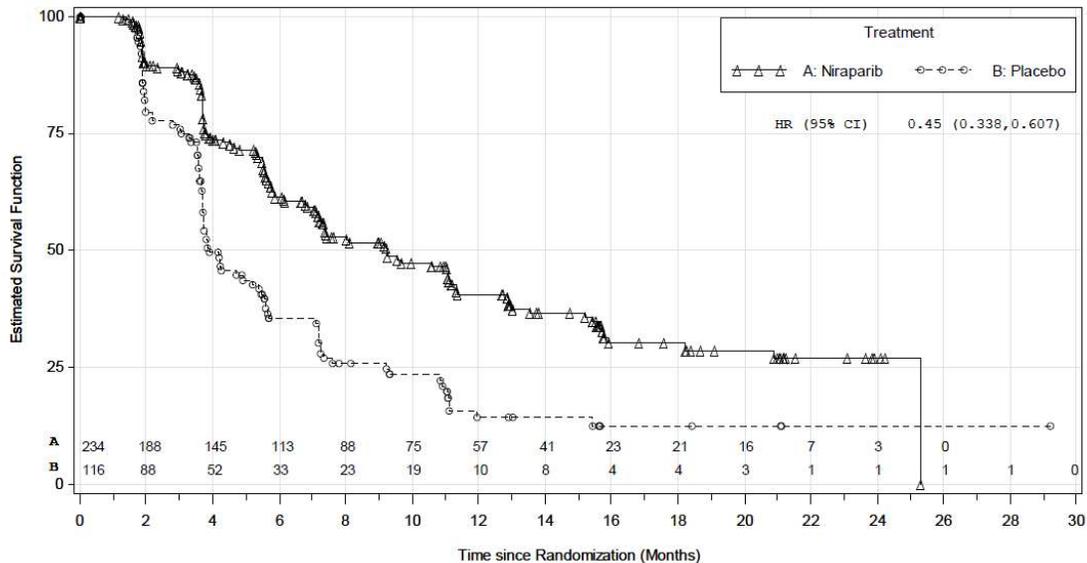
	Coorte gBRCAmut		Coorte Não-gBRCAmut	
	niraparibe (N=138)	Placebo (N=65)	niraparibe (N=234)	Placebo (N=116)
PFS mediana, meses (95% IC)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
Valor de p	< 0.0001		< 0.0001	
Relação de risco (95 % IC)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)	

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 heterozigidade, desequilíbrio alélico telomérico (TAI) e transições de forma em grande escala. No grupo positivo para deficiência da recombinação homóloga (HRD 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 (HRD 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)**

#### 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

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 ( $\Delta$ 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  $\Delta$ 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 ( $\Delta$ 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 IC<sub>50</sub> menores do que C<sub>min</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub> 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 cápsula.

Após uma refeição rica em gordura em pacientes com tumores sólidos, a C<sub>máx</sub> e a AUC<sub>∞</sub> 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<sub>máx</sub>, AUC<sub>t</sub> e AUC<sub>∞</sub> ficaram 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<sub>1/2</sub>) 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 15,9 L/h. O niraparibe é principalmente excretado no fígado e nos rins. Após a administração de uma dose oral única de 300 mg [<sup>14</sup>C]-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.

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

#### **Carcinogênese**

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado com niraparibe.

#### **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 dos dados de farmacocinética populacional dos estudos clínicos em pacientes, o comprometimento hepático leve pré-existente não influenciou a depuração de niraparibe.

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.

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

#### **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).

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**

As cápsulas 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.

#### **Excipientes**

Este medicamento contém tartrazina (E102), que pode causar reações alérgicas.

**Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

#### **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).

##### **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.



## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### Interações Farmacodinâmicas

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

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura abaixo de 25°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

Cápsulas gelatinosa dura, tamanho 0 com corpo branco gravado '100mg' em preto e tampa roxa gravado 'niraparibe' em branco contendo um pó branco a quase branco.

**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. A cápsula deve ser engolida sem necessidade de considerar as refeições.

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

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

#### Posologia

##### Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário de Primeira Linha

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

##### Terapia de Manutenção de Câncer de Ovário Recorrente

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

As pacientes devem ser orientadas a usar as cápsulas 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 (duas cápsulas de 100 mg)	300 mg/dia (três cápsulas de 100 mg)
Primeira redução de dose	100 mg/dia (uma cápsula de 100 mg)	200 mg/dia (duas cápsulas de 100 mg)
Segunda redução de dose	Interrupção do tratamento	100 mg/dia <sup>*a</sup> (uma cápsula de 100 mg)

<sup>\*a</sup>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 $\geq 3$ , 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"> <li>• Interrompa <b>Zejula</b> por um período máximo de 28 dias ou até que os eventos adversos desapareçam.</li> <li>• Reinicie <b>Zejula</b> 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.</li> </ul>
Os eventos adversos de gravidade relacionados ao tratamento $\geq 3$ , de acordo com a CTCAE que duram mais de 28 dias.	Interromper o tratamento.

\*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 <b>Zejula</b> , 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"> <li>• Uma transfusão de plaquetas deve ser considerada em pacientes com uma contagem de plaquetas <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>. 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.</li> <li>• Reinicie <b>Zejula</b> novamente com uma dose reduzida.</li> </ul>
Contagem de plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$	Primeira ocorrência: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompa <b>Zejula</b> por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Dependendo da avaliação clínica, <b>Zejula</b> deve ser tomado novamente com a mesma dose ou com uma dose reduzida, conforme a Tabela 4.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se a contagem de plaquetas, em qualquer momento, for <math>&lt;75.000/\mu\text{L}</math>, o tratamento com uma dose reduzida deve ser retomado de acordo com a Tabela 4.</li> </ul>
	<p>Segunda ocorrência:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompa <b>Zejula</b> por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de plaquetas suba novamente para <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>Reinicie <b>Zejula</b> novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4.</li> <li>Interrompa <b>Zejula</b> se a contagem de plaquetas não retomar 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.</li> </ul>
Neutrófilos $<1.000/\mu\text{L}$ ou hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompa <b>Zejula</b> por no máximo 28 dias e verifique o hemograma uma vez por semana até que a contagem de neutrófilos suba novamente para <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> ou a hemoglobina suba novamente para <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>.</li> <li>Reinicie <b>Zejula</b> novamente com uma dose reduzida de acordo com a Tabela 4.</li> <li>Interrompa <b>Zejula</b> se a contagem de neutrófilos e/ou hemoglobina não retomar 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.</li> </ul>
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pare definitivamente com o uso de <b>Zejula</b>.</li> </ul>

#### Populações especiais

##### Idosas (65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosas ( $\geq 65$  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, dispneia, 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<sup>a</sup>**

Classe do Sistema de Órgãos	Frequência de todos os graus CTCAE <sup>a,b</sup>	Frequência de CTCAE <sup>a,b</sup> grau 3 ou 4
Infecções e infestações	<b>Muito comum</b> Infecção do trato urinário <b>Comum</b> Bronquite, conjuntivite	<b>Incomum</b> Infecção do trato urinário, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificado (incluindo cistos e pólipos)	<b>Comum</b> Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda	<b>Comum</b> Síndrome mielodisplásica/ leucemia mieloide aguda
Desordens do sistema circulatório e linfático	<b>Muito comum</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia <b>Comum</b> Infecção neutropênica <b>Incomum</b> Neutropenia febril, pancitopenia, sepse neutropênica	<b>Muito comum</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Comum</b> Leucopenia <b>Incomum</b> Infecção neutropênica, neutropenia febril, sepse neutropênica, pancitopenia
Desordens do sistema imune	<b>Comum</b> Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)	<b>Incomum</b> Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)
Desordens do metabolismo e nutrição	<b>Muito comum</b> Diminuição do apetite <b>Comum</b> Hipocalemia	<b>Comum</b> Hipocalemia <b>Incomum</b> Diminuição do apetite
Desordens psiquiátricas	<b>Muito comum</b> Insônia <b>Comum</b> Ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo (comprometimento da memória, comprometimento da concentração) <b>Incomum</b> Estado confusional / desorientação, alucinação	<b>Incomum</b> Insônia, ansiedade, depressão, estado confusional / desorientação, alucinação
Desordens do sistema nervoso	<b>Muito comum</b> Cefaleia, tontura <b>Comum</b> Disgeusia <b>Rara</b> Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)**	<b>Incomum</b> Cefaleia <b>Rara</b> Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)**
Desordens cardíacas	<b>Muito comum</b> Palpitações <b>Comum</b> Taquicardia	
Desordens vasculares	<b>Muito comum</b> Hipertensão arterial <b>Rara</b> Crise hipertensiva	<b>Comum</b> Hipertensão arterial <b>Rara</b> Crise hipertensiva
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	<b>Muito comum</b> Dispneia, tosse, nasofaringite <b>Comum</b> Epistaxe <b>Incomum</b> Pneumonite não-infecciosa	<b>Incomum</b> Dispneia, epistaxe, pneumonite não-infecciosa
Desordens gastrointestinais	<b>Muito comum</b> Náusea, constipação, vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia <b>Comum</b> Boca seca, mucosite e estomatite.	<b>Comum</b> Náusea, vômito, dor abdominal <b>Incomum</b> Diarreia, constipação, mucosite, estomatite, boca seca
Desordens da pele e do tecido subcutâneo	<b>Comum</b> Fotosensibilização, erupção cutânea	<b>Incomum</b> Fotosensibilização, erupção cutânea
Desordens musculoesqueléticas e de tecido conectivo	<b>Muito comum</b> Dor nas costas, artralgia <b>Comum</b> Mialgia	<b>Incomum</b> Dor nas costas, artralgia, mialgia

## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

Desordens gerais e condições ao local de administração	<b>Muito comum</b> Fadiga, astenia <b>Comum</b> Edema periférico	<b>Comum</b> Fadiga, astenia
Investigações	<b>Comum</b> Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de AST, aumento da creatinina sérica, aumento de ALT, aumento da fosfatase alcalina no sangue, perda de peso	<b>Comum</b> Aumento da gama-glutamil transferase, aumento de ALT <b>Incomum</b> aumento de AST, aumento da fosfatase alcalina no sangue

<sup>a</sup> Frequência com base em dados de ensaios clínicos de niraparibe não limitados aos estudos pivotais PRIMA ou NOVA monoterapia.

<sup>b</sup>CTCAE = 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 7). 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.

#### 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)  $\geq 1.500$  células/ $\mu\text{L}$ , plaquetas  $\geq 100.000$ / $\mu\text{L}$  e hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ou  $\geq 10$  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  $\geq 3$  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 /  $\mu\text{L}$ .

Aproximadamente 76% dos pacientes com plaquetas basais mais baixas (<180.000 células /  $\mu\text{L}$ ) 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



## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

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 sobrevivida 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.

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 com 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: 1.0107.0349

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: Quotient Sciences – Philadelphia, LLC

3 Chelsea Parkway, Suite 305

Boothwyn, PA 19061

EUA

Embalado por: Sharp Corporation

22-23 Carland Road

Conshohocken, PA 19428

EUA



## Zejula Cápsulas

### Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

L2178\_zejula\_cap\_dura\_GDS08



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
26/07/2021	2910517/21-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2020	0950987/20-9	11306 - MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	08/03/2021	Todos – bula inicial aprovada na petição de Registro de Medicamento Novo	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
09/12/2021	5271799/21-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2021	5271799/21-2	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2021	<b>VPS:</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS <b>VP:</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
26/04/2022	2540877/22-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/04/2022	2540877/22-2	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/04/2022	<b>VPS:</b> 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS  VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
18/05/2023	0506181/23-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	0506181/23-5	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/05/2023	<b>VPS:</b> 2..RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56

### Histórico de Alteração de Bula

07/05/2024	0603170/24-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/05/2024	0603170/24-2	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/05/2024	<b>VPS:</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
25/10/2024	1469310/24-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2024	1469310/24-4	10451-MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2024	<b>VP:</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b>VPS:</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56
09/04/2025	Gerado após a submissão	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VPS:</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 28  100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 56