

Ref.:RF1794820/22

Reg.ISP.N°F-27041/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**Niraparib**

## **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### **Forma Farmacéutica**

#### **Comprimido recubierto**

El comprimido de 100 mg de **niraparib** (ZEJULA) es un comprimido recubierto gris y ovalado grabado con “100” de un lado y “Zejula” del otro.

## **INFORMACIÓN CLÍNICA**

### **Indicaciones**

**Niraparib** (ZEJULA) está indicado:

- Para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario avanzado 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, de trompas de Falopio o peritoneal primario en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

### **Posología y Administración**

#### **Posología**

*Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

La dosis inicial recomendada de **niraparib** (ZEJULA) es de 200 mg una vez al día. Sin embargo, para aquellas pacientes que pesen  $\geq 77$  kg y tengan un recuento de plaquetas inicial  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , la dosis inicial recomendada de **niraparib** (ZEJULA) es de 300 mg una vez al día.

*Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario en recaída*

La dosis es de 300 mg una vez al día. Para aquellas pacientes que pesen  $< 77$  kg o tengan un recuento de plaquetas inicial  $< 150.000/\mu\text{L}$ , la dosis inicial recomendada de **niraparib** (ZEJULA) es de 200 mg una vez al día.

Se debe instruir a las pacientes a 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 debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

*Dosis omitida*

Si las pacientes omiten una dosis, deben tomar la dosis siguiente a la hora programada habitual.

*Ajuste de dosis por reacciones adversas*

En las Tablas 1, 2 y 3, se presentan las modificaciones de las dosis recomendadas a causa de reacciones adversas.

**Tabla 1: Ajuste recomendado de dosis por reacciones adversas**

<i>Dosis inicial</i>	200 mg/día	300 mg/día
Primera reducción de la dosis	100 mg/día	200 mg/día
Segunda reducción de la dosis	Suspender medicamento	100 mg/día <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Si es necesario reducir la dosis a menos de 100 mg/día, suspender **niraparib** (ZEJULA).

**Tabla 2: Ajuste de dosis por reacciones adversas no hematológicas**

Reacción adversa no hematológica, relacionada con el tratamiento, CTCAE <sup>a</sup> de grado $\geq 3$ que persiste a pesar de tratamiento o profilaxis <sup>b</sup>	Primer acontecimiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva</li> </ul>
--	---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b> en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1</li> </ul>
<p>Reacción adversa relacionada con el tratamiento, CTCAE de grado <math>\geq 3</math> con una duración mayor a 28 días mientras la paciente recibe 100 mg/día de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b></p>	<p>Segundo acontecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva</li> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b> en un nivel de dosis reducido o discontinuar el tratamiento según la Tabla 1</li> </ul> <p>Discontinuar el tratamiento</p>

<sup>a</sup>. CTCAE = Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos

<sup>b</sup>. Entre los métodos de profilaxis se encuentran los medicamentos para evitar las náuseas, los vómitos, la diarrea, el estreñimiento, el dolor de cabeza, el dolor de espalda, la mialgia, la artralgia, el insomnio, el apetito disminuido o la boca seca.

**Tabla 3: Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas**

Se han observado reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, se recomienda controlar los hemogramas completos 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 (*consulte Advertencias y Precauciones*). De acuerdo con los valores de laboratorio individuales, es posible que se justifique el control semanal en el segundo mes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

<p>Reacción adversa hematológica que requiere transfusión o tratamiento con factor de crecimiento hematopoyético</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe contemplar una transfusión de plaquetas para pacientes con un recuento de plaquetas <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>. Si existen otros factores de riesgo para la hemorragia como la administración concomitante de medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, considerar la interrupción de estos productos y/o la transfusión con un recuento de plaquetas más elevado.</li> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) en una dosis reducida</li> </ul>
<p>Recuento de plaquetas <math>&lt; 100.000/\mu\text{L}</math></p>	<p>Primer acontecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) por un máximo de 28 días y controlar el hemograma cada semana hasta que el recuento de plaquetas regrese a <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) en la misma dosis o en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1 de acuerdo a la evaluación</li> <li>• Si el recuento de plaquetas es <math>&lt; 75.000/\mu\text{L}</math> en cualquier momento, reanudar en una dosis reducida según la Tabla 1</li> </ul> <p>Segundo acontecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) por un máximo de 28 días y controlar el hemograma cada semana hasta que el recuento de plaquetas regrese a <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) en una dosis reducida según la Tabla 1</li> <li>• Discontinuar la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) si el recuento de plaquetas no ha regresado a niveles aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día a la paciente</li> </ul>
<p>Neutrófilos <math>&lt; 1,000/\mu\text{L}</math> o</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la administración de <b><u>niraparib</u></b> (ZEJULA) por un máximo de 28 días y</li> </ul>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

hemoglobina <8 g/dL	<p>controlar el hemograma cada semana hasta que los recuentos de neutrófilos regresen a <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> o la hemoglobina regrese a <math>\geq 9</math> g/dL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b> en una dosis reducida según la Tabla 1</li> <li>• Discontinuar la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b> si los neutrófilos y/o la hemoglobina no han regresado a niveles aceptables en el plazo de 28 días del período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente</li> </ul>
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender de forma permanente la administración de <b><u>niraparib (ZEJULA)</u></b></li> </ul>

### Método de Administración

Trague los comprimidos enteros con agua. No mastique ni triture los comprimidos.

**Niraparib (ZEJULA)** se puede tomar con o sin alimentos.

### Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de niraparib en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis; usar con precaución en estos pacientes (*consulte Farmacocinética*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada de **niraparib** (ZEJULA) es de 200 mg una vez al día (*consulte Farmacocinética*).

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave; usar con precaución en estos pacientes (*consulte Farmacocinética*).

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al niraparib o a alguno de los excipientes incluidos en Excipientes

Lactancia (*consulte Embarazo y Lactancia*).

**Advertencias y Precauciones****Reacciones adversas hematológicas**

Se reportaron reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratados con **niraparib** (ZEJULA). En el estudio PRIMA, las pacientes elegibles para el tratamiento con **niraparib** (ZEJULA) presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.500$  células/ $\mu\text{L}$ ; plaquetas  $\geq 100.000$  células/ $\mu\text{L}$  y hemoglobina  $\geq 10$  g/dL previos al tratamiento. La incidencia general de trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado  $\geq 3$  en hallazgos clínicos y/o de laboratorio fue reportada, respectivamente, en el 39%, 31% y 21% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA). La discontinuación por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En pacientes que recibieron una dosis inicial de niraparib según el peso o el recuento de plaquetas iniciales, se reportaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado  $\geq 3$ , en el 22%, 23% y 15% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA) respectivamente. La discontinuación por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 3%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio NOVA, los pacientes elegibles para el tratamiento con **niraparib** (ZEJULA) presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.500$  células/ $\mu\text{L}$ ; plaquetas  $\geq 100.000$  células/ $\mu\text{L}$  y hemoglobina  $\geq 9$  g/dL previos al tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

Se reportó trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado  $\geq 3$  en el 29%, 25% y 20% de las pacientes tratadas con **niraparib (ZEJULA)**, respectivamente. La discontinuación por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en el 3%, 1% y 2% de las pacientes, respectivamente.

Se informaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado  $\geq 3$ , respectivamente, en el 28%, 27% y 13% de las pacientes tratadas con **niraparib (ZEJULA)** en QUADRA. La discontinuación por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 1% de las pacientes, respectivamente.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica persistente grave que incluye pancitopenia y que no se resuelve a los 28 días de la interrupción del tratamiento, debe discontinuarse el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**.

Deben realizarse hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, seguido de un control mensual por los siguientes 10 meses de tratamiento y periódicamente después de este período para controlar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento (*consulte Posología*).

Debido al riesgo de trombocitopenia, los anticoagulantes y los productos medicinales que reduzcan el recuento de plaquetas deben utilizarse con precaución (*consulte Reacciones Adversas*).

**Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda**

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluidos casos con consecuencias fatales, en pacientes que recibieron **niraparib (ZEJULA)** (*consulte Reacciones Adversas*).

En estudios clínicos, la duración del tratamiento con **niraparib (ZEJULA)** en pacientes previo al desarrollo del SMD/LMA varió de 1 mes a  $>4$  años. Los casos fueron típicos de SMD/LMA secundarios relacionados con el tratamiento oncológico. Todas las pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia con platino, y muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Algunas de las pacientes tenían antecedentes de supresión de médula ósea.

En caso de sospecha de SMD/LMA o toxicidades hematológicas prolongadas, la paciente debe ser derivada a un hematólogo para una evaluación adicional. Si se confirma el SMD/LMA, el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)** se debe discontinuar.

**Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

Se ha reportado hipertensión, incluida crisis hipertensiva, con el uso de **niraparib (ZEJULA)** (*consulte Reacciones Adversas*). La hipertensión preexistente debe ser controlada de forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**. Se deben controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por lo menos semanalmente durante los primeros dos meses, después mensualmente durante el primer año, y periódicamente durante el resto del tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**.

La hipertensión debe ser controlada médicamente con medicamentos antihipertensivos y, de ser necesario, con el ajuste de la dosis de **niraparib (ZEJULA)** (*consulte Posología*). En el programa clínico, las mediciones de la presión arterial se obtuvieron en el día 1 de cada ciclo de 28 días mientras el paciente continuaba el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**. En la mayoría de los casos, la hipertensión fue controlada adecuadamente mediante un tratamiento antihipertensivo estándar y con o sin el ajuste de la dosis de **niraparib (ZEJULA)** (*consulte Posología*). **niraparib (ZEJULA)** se debe discontinuar si la crisis hipertensiva o la hipertensión médicamente significativa no pueden controlarse adecuadamente con tratamiento antihipertensivo.

**Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)**

Ha habido reportes raros (0.09% de los pacientes del ensayo clínico) de pacientes tratados con **niraparib (ZEJULA)** que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) (*consulte Reacciones Adversas*). El PRES es un trastorno neurológico inusual que puede presentarse con signos y síntomas como convulsiones, dolores de cabeza, alteración del estado mental, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere la confirmación con imágenes del cerebro, preferentemente una imagen por resonancia magnética (RMN). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos que incluyen el control de la hipertensión, junto con la discontinuación de **niraparib (ZEJULA)**. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)** en pacientes que hayan experimentado PRES previamente.

**Embarazo/anticoncepción**

No se debe utilizar **niraparib (ZEJULA)** durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de **niraparib (ZEJULA)** (*consulte Embarazo*). Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Interacciones**Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la combinación de **niraparib** (ZEJULA) con vacunas o agentes inmunosupresores.

Los datos de **niraparib** (ZEJULA) en combinación con medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticasEfecto del niraparib en otros medicamentos

Si bien no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha determinado la posibilidad de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal en concentraciones relevantes de niraparib. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina **niraparib** (ZEJULA) con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina).

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 se combina **niraparib** (ZEJULA) con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., clozapina, teofilina y ropinirol).

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

Niraparib no es inhibidor de la BSEP. *In vitro*, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una  $CI_{50} = 161 \mu\text{M}$  y  $5.8 \mu\text{M}$ , respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente relevante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Se recomienda precaución si se combina **niraparib** (ZEJULA) con sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y 2, con una  $CI_{50}$  de  $0.18 \mu\text{M}$  y  $\leq 0.14 \mu\text{M}$ , respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

sustratos de estos transportadores (p. ej., la metformina).

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

*In vitro*, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una  $Cl_{50} = 34.4 \mu\text{M}$ . Se recomienda precaución si se combina **niraparib (ZEJULA)** con sustancias activas sometidas a transporte de captación por el OCT1 como la metformina.

## **Embarazo y Lactancia**

### **Fertilidad**

No existen datos clínicos sobre los efectos de niraparib en la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis (*consulte Toxicología y/o farmacología animal*).

### **Embarazo**

Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras reciban el tratamiento ni estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de **niraparib (ZEJULA)**.

No hay datos o éstos son limitados respecto al uso del niraparib en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni para el desarrollo en animales. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción, niraparib podría causar daño embrionario o fetal, incluso muerte embrionaria y efectos teratogénicos, si se administra a una mujer embarazada. **niraparib (ZEJULA)** no debe utilizarse durante el embarazo.

### **Lactancia**

Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de **niraparib (ZEJULA)** y durante 1 mes después de recibir la última dosis (*consulte Contraindicaciones*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

**Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas**

Es posible que **niraparib** (ZEJULA) influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Las pacientes que toman **niraparib** (ZEJULA) pueden presentar astenia, fatiga, dificultad para concentrarse y mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al manejar o utilizar máquinas.

**Reacciones Adversas**

**Datos de estudios clínicos**

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los datos combinados de los estudios clínicos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA) en monoterapia y durante la experiencia posterior a la comercialización (*consulte la Tabla 4*).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas 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: Tabla de reacciones adversas<sup>a</sup>**

<b>Clase de Órgano o Sistema</b>	<b>Frecuencia de todos los grados de CTCAE<sup>b</sup></b>	<b>Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE<sup>b</sup></b>
Infecciones e infestaciones	<b>Muy frecuentes</b> Infección del tracto urinario <b>Frecuentes</b> Bronquitis, conjuntivitis	<b>Poco frecuentes</b> Infección del tracto urinario, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<b>Frecuentes</b> Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	<b>Frecuentes</b> Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia <b>Frecuentes</b> Infección neutropénica <b>Poco frecuentes</b>	<b>Muy frecuentes</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Frecuentes</b> Leucopenia <b>Poco frecuentes</b>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

<b>Clase de Órgano o Sistema</b>	<b>Frecuencia de todos los grados de CTCAE<sup>b</sup></b>	<b>Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE<sup>b</sup></b>
	Neutropenia febril, pancitopenia, sepsis neutropénica	Infección neutropénica, neutropenia febril, sepsis neutropénica, pancitopenia
Trastornos del sistema inmune	<b>Frecuentes</b> Hipersensibilidad (incluida la anafilaxia)	<b>Poco frecuentes</b> Hipersensibilidad (incluida la anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Apetito disminuido <b>Frecuentes</b> Hipocalcemia	<b>Frecuentes</b> Hipocalcemia <b>Poco frecuentes</b> Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<b>Muy frecuentes</b> Insomnio <b>Frecuentes</b> Ansiedad, depresión, deterioro cognitivo (deterioro de la memoria, deterioro de la concentración) <b>Poco frecuentes</b> Estado confusional/desorientación, alucinaciones	<b>Poco frecuentes</b> Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional/desorientación, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes</b> Dolor de cabeza, mareos <b>Frecuentes</b> Disgeusia <b>Raros</b> Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)	<b>Poco frecuentes</b> Dolor de cabeza <b>Raros</b> Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)
Trastornos cardíacos	<b>Muy frecuentes</b> Palpitaciones <b>Frecuentes</b> Taquicardia	
Trastornos vasculares	<b>Muy frecuentes</b> Hipertensión <b>Raros</b> Crisis hipertensiva	<b>Frecuentes</b> Hipertensión <b>Raros</b> Crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy frecuentes</b> Disnea, tos, nasofaringitis <b>Frecuentes</b> Epistaxis	<b>Poco frecuentes</b> Disnea, epistaxis, neumonitis no infecciosa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

Clase de Órgano o Sistema	Frecuencia de todos los grados de CTCAE <sup>b</sup>	Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE <sup>b</sup>
	<b>Poco frecuentes</b> Neumonitis no infecciosa	
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia <b>Frecuentes</b> Boca seca, mucositis, estomatitis	<b>Frecuentes</b> Náuseas, vómitos, dolor abdominal <b>Poco frecuentes</b> Diarrea, estreñimiento, mucositis, estomatitis, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Frecuentes</b> Fotosensibilidad, erupción	<b>Poco frecuentes</b> Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Dolor de espalda, artralgia <b>Frecuentes</b> Mialgia	<b>Poco frecuentes</b> Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga, astenia <b>Frecuentes</b> Edema periférico	<b>Frecuentes</b> Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Elevación de la gamma-glutamil transferasa, AST elevada, aumento de creatinina en sangre, ALT elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso	<b>Frecuentes</b> Elevación de la gamma-glutamil transferasa, ALT elevada <b>Poco frecuentes</b> AST elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

<sup>a</sup>. La frecuencia se basa en los datos de los estudios clínicos de niraparib, no se limita a los estudios pivotaes en monoterapia NOVA o PRIMA.

<sup>b</sup>. CTCAE = Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos versión 4.02

Las reacciones adversas identificadas en el grupo de pacientes que recibieron una dosis inicial de **niraparib (ZEJULA)** de 200 mg según su peso o recuento de plaquetas inicial fue de frecuencia similar o menos en comparación con el grupo que recibió 300 mg (Tabla 4). Consulte Advertencias y Precauciones para obtener información específica acerca de la frecuencia de la trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes >1% (frecuencias emergentes del tratamiento) fueron la trombocitopenia y la anemia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) incluyendo los diagnósticos clínicos y/o los hallazgos de laboratorio generalmente ocurrieron de forma temprana durante el tratamiento con **niraparib (ZEJULA)**, y la incidencia disminuyó con el tiempo.

En el programa clínico, las reacciones adversas hematológicas fueron manejadas con análisis de laboratorio y ajuste de la dosis (*consulte Posología*).

*Trombocitopenia*

En el estudio PRIMA, el 39% de las pacientes tratadas con **niraparib (ZEJULA)** presentaron trombocitopenia de grado 3- 4 en comparación con el 0.4% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de **niraparib (ZEJULA)** de 22 días (rango: 15 a 335 días) y con una mediana de la duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). La discontinuación por trombocitopenia ocurrió en el 4% de las pacientes.

En el NOVA, alrededor del 60% de los pacientes que recibieron **niraparib (ZEJULA)** experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 34% de las pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3/4. En pacientes con un recuento de plaquetas inicial menor a 180.000 células/ $\mu$ L, la trombocitopenia de cualquier grado y de grado 3/4 ocurrió en el 76% y el 45% de las pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de trombocitopenia, independientemente del grado y la trombocitopenia de grado 3/4, fue de 22 y 23 días, respectivamente. La tasa de nuevas incidencias de trombocitopenia después de que se realizaran ajustes intensivos de la dosis durante los primeros dos meses de tratamiento desde el ciclo 4 fue de 1.2%. La mediana de la duración de los eventos de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días, y la mediana de duración de la trombocitopenia de grado 3/4 fue de 10 días. Las pacientes tratadas con **niraparib (ZEJULA)** que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. La discontinuación por eventos de trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) ocurrió en alrededor del 3% de las pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13%) pacientes experimentaron hemorragia con trombocitopenia concurrente; todos los eventos hemorrágicos concurrentes con trombocitopenia fueron de gravedad de 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 más frecuencia en pacientes cuyo recuento de plaquetas inicial era inferior a 180.000 células/ $\mu$ L. Aproximadamente el 76% de los pacientes con plaquetas iniciales más bajas (<180.000 células/ $\mu$ L) que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

recibieron **niraparib** (ZEJULA) experimentaron trombocitopenia de cualquier grado y el 45% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de Grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en <1% de las pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA).

#### *Anemia*

En el estudio PRIMA, el 31% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA) presentaron anemia de grado 3/4 en comparación con el 2% de las pacientes tratadas con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de **niraparib** (ZEJULA) de 80 días (rango: 15 a 533 días) y con una mediana de la duración de 7 días (rango: 1 a 119 días). La interrupción por anemia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 50% de los pacientes experimentaron anemia de cualquier grado, y el 25% experimentó anemia de grado 3/4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de anemia de cualquier grado fue de 42 días, y de 85 días para eventos de grado 3/4. La mediana de la duración de la anemia de cualquier grado fue de 63 días, y de 8 días para eventos de grado 3/4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con **niraparib** (ZEJULA). En el programa clínico, la anemia se trató con controles analíticos, modificación de la dosis (*consulte Posología*) y, cuando se requirió, con transfusiones de hemáties. La discontinuación por anemia ocurrió en el 1% de los pacientes.

#### *Neutropenia*

En el estudio PRIMA, el 21% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA) presentaron neutropenia de grado 3-4 en comparación con el 1% de las pacientes tratadas con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de **niraparib** (ZEJULA) de 29 días (rango: 15 a 421 días) y con una mediana de la duración de 8 días (rango: 1 a 42 días). La discontinuación por neutropenia ocurrió en el 2% de las pacientes.

En el NOVA, alrededor del 30% de las pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA) experimentaron neutropenia de cualquier grado, y el 20% de las pacientes experimentaron neutropenia de grado 3/4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de neutropenia de cualquier grado fue de 27 días, y de 29 días para eventos de grado 3-4. La mediana de la duración de la neutropenia de cualquier grado fue de 26 días, y de 13 días para eventos de grado 3 o 4. Además, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a, aproximadamente, el 6% de los pacientes tratados con **niraparib** (ZEJULA) como tratamiento concomitante de la neutropenia. La discontinuación por eventos de neutropenia ocurrió en el 2% de las pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

*Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda*

En los estudios clínicos, SMD/LMA ocurrió en el 1% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA), y el 41% de los casos tuvo un desenlace fatal. La incidencia fue mayor en pacientes con cáncer de ovario en recaída que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previa con platino y con mutación gBRCA luego de un seguimiento de supervivencia de 5,6 años. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes de platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de los reportes fueron en portadoras de la mutación gBRCA. Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer previo o de supresión de médula ósea.

En el estudio PRIMA, la incidencia de SMD/LMA fue del 0.8% en pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA) y del 0.4% en pacientes que recibieron placebo.

En el estudio NOVA en pacientes con cáncer de ovario en recaída que habían recibido al menos dos líneas anteriores de quimioterapia con platino, la incidencia general de SMD/LMA fue del 3.5% en pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA) y del 1.7% en pacientes que recibieron placebo en un seguimiento de 5.6 años. En las cohortes de gBRCA mutado y del gBRCA sin mutación, la incidencia de SMD/LMA fue del 6.6% y del 1.7% en pacientes que recibieron **niraparib** (ZEJULA) y del 3.1% y del 0.9% en pacientes que recibieron placebo respectivamente.

*Hipertensión*

En el estudio PRIMA, la hipertensión de grado 3-4 ocurrió en el 6% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA) en comparación con el 1% de las pacientes tratadas con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de **niraparib** (ZEJULA) de 50 días (rango: 1 a 589 días) y con una mediana de la duración de 12 días (rango: 1 a 61 días). La discontinuación por hipertensión ocurrió en el 0% de los pacientes.

En el NOVA, la hipertensión de cualquier grado ocurrió en el 19.3% de las pacientes tratadas con **niraparib** (ZEJULA). La hipertensión de grado 3/4 ocurrió en el 8.2% de los pacientes. La discontinuación por hipertensión ocurrió en <1% de los pacientes.

**Sobredosis**

No existe ningún tratamiento específico en caso de sobredosis de **niraparib** (ZEJULA) y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de



Ref.:RF1794820/22

Reg.ISP.N°F-27041/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y deben administrar tratamiento sintomático.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinámica**

#### **Código ATC**

L01XK02

#### **Mecanismo de acción**

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 xenoinjertos ortotópicos de tumores implantados en ratones y derivados de pacientes (PDX) con cáncer ovárico seroso de alto grado, se ha demostrado que niraparib disminuye el crecimiento tumoral en las mutaciones *BRCA* 1 y 2, en *BRCA* no mutado pero deficiente en recombinación homóloga (HR) y en tumores que son *BRCA* no mutado y sin deficiencia detectable de HR.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Efectos farmacodinámicos****Electrofisiología Cardíaca**

No se observó que el niraparib prolongara el QTc de forma significativa en estudios clínicos. Se evaluó la posibilidad de la prolongación del QTc con niraparib en un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de ovario (NOVA). Se realizó un análisis del QTcF en 58 pacientes en total (53 con niraparib, 5 con placebo) derivados del estudio NOVA principal y dos estudios secundarios (estudios abiertos del efecto de los alimentos y QTc). Ningún paciente que fue monitorizado intensivamente con ECG en el estudio NOVA principal o en el estudio secundario QTc tuvo un QTcF >480 ms o un cambio desde la fase inicial de >30 ms en ningún momento posterior a la administración.

En el estudio, se evaluaron los efectos de niraparib en la repolarización cardíaca luego de una dosis única de *niraparib* (300 mg orales) y los cambios correlacionados desde la fase inicial en el QTc con concentraciones plasmáticas de niraparib. En pacientes que fueron monitorizados intensivamente con ECG en el estudio NOVA principal o en el estudio secundario QTc, el mayor incremento observado en el QTcF desde la fase inicial ( $\Delta$ QTcF) fue de  $4.3 \pm 8.8$  ms (media  $\pm$  SD) a las 3 horas posteriores a la dosis. El límite superior del IC 95% de una cola del  $\Delta$ QTcF fue de 6.7 ms a las 3 horas posteriores a la administración de la dosis. El límite superior del IC 95% de una cola más elevado del cambio medio desde la fase inicial y del placebo en el intervalo QTcF ( $\Delta\Delta$ QTcF) fue de 6.3 ms a las 4 horas posteriores a la dosis.

**Farmacocinética****Absorción**

Después de la administración de una dosis única de 300 mg de *niraparib* en ayunas, se midió niraparib en el plasma en 30 minutos, donde se alcanzó una 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 mg a 400 mg una vez al día, la acumulación del niraparib fue de aproximadamente 2 a 3 veces.

Las exposiciones sistémicas ( $C_{m\acute{a}x.}$  y ABC) al niraparib aumentaron en una manera proporcional a la dosis cuando la dosis de *niraparib* aumentó de 30 mg a 400 mg. La biodisponibilidad absoluta del niraparib es de aproximadamente el 73%, lo que indica un efecto mínimo de primer paso.

La administración concomitante de una comida alta en grasas no afectó de manera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**  
**(NIRAPARIB)**

---

significativa a las propiedades farmacocinéticas del niraparib después de la administración de 300 mg de *niraparib*.

Se ha demostrado que las formulaciones de comprimidos y cápsulas son bioequivalentes. Después de la administración de un comprimido de 300 mg o tres cápsulas de 100 mg de niraparib en 108 pacientes con tumores sólidos en ayunas, los intervalos de confianza del 90% de las relaciones medias geométricas para el comprimido en comparación con las cápsulas para  $C_{max}$ ,  $ABC_{last}$  y  $ABC_{\infty}$  cayeron dentro de los límites de bioequivalencia (0.80 y 1.25).

### **Distribución**

Niraparib se unió de manera moderada a las proteínas en el plasma humano (83%), principalmente con albúmina sérica. En un análisis farmacocinético poblacional de niraparib, el  $V_d/F$  fue de 1,074 L en las pacientes con cáncer, lo que indica una amplia distribución tisular de niraparib.

### **Metabolismo**

Niraparib es metabolizado principalmente por carboxilesterasas (CE) para formar un metabolito inactivo principal, M1. En un estudio de balance 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 *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, la depuración total aparente (CL/F) de niraparib fue de 16.2 L/h en pacientes con cáncer.

El niraparib se elimina principalmente por las vías hepato-biliar y renal. Después de una administración oral de una dosis única de 300 mg de [ $^{14}C$ ]-niraparib, se recuperó una media del 86.2% (rango de 71% a 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 33.4% a 60.2%), y en las heces del 38.8% (rango de 28.3% a 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Poblaciones especiales****Niños**

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

**Insuficiencia renal**

En el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos en pacientes, la insuficiencia renal preexistente leve (CLCr  $<90$  a  $\geq 60$  ml/min) o moderada (CLCr  $<60$  a  $\geq 30$  ml/min) no afectó la depuración de niraparib. No se identificaron pacientes con insuficiencia renal grave preexistente o con enfermedad renal terminal que recibieran hemodiálisis en estudios clínicos (*consulte Posología*).

**Insuficiencia hepática**

En el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos en pacientes, la insuficiencia hepática preexistente leve no afectó la depuración de niraparib.

En un estudio clínico de pacientes con cáncer en el que se utilizaron los criterios NCI-ODWG para clasificar el grado de insuficiencia hepática, el  $ABC_{inf}$  de niraparib en pacientes con insuficiencia hepática moderada ( $n = 8$ ) fue 1.56 (90% IC: 1.06 a 2.30) veces el  $ABC_{inf}$  de niraparib en pacientes con función hepática normal ( $n = 9$ ) después de la administración de una dosis única de 300 mg. Se recomienda ajustar la dosis de **niraparib (ZEJULA)** para pacientes con insuficiencia hepática moderada (*consulte Posología*). La insuficiencia hepática moderada no afectó la  $C_{máx.}$  de niraparib ni a la unión de niraparib a la proteína.

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del niraparib en los pacientes con insuficiencia hepática grave (*consulte Posología*).

**Edad, peso y raza**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad, el peso y la raza no tuvieron un impacto significativo en las propiedades farmacocinéticas de niraparib.

**Estudios Clínicos****Tratamiento de mantenimiento de primera línea para el cáncer de ovario**

PRIMA fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo en el que las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**  
**(NIRAPARIB)**

---

pacientes (n = 733) en respuesta completa o parcial a la quimioterapia de primera línea con platino fueron aleatorizados 2:1 al niraparib o al placebo equivalente. El estudio incluyó una dosis inicial de 200 mg o 300 mg según el peso corporal o el recuento de plaquetas inicial. En el estudio también se administró una dosis inicial de 300 mg a las pacientes, independientemente del peso corporal o del recuento de plaquetas inicial.

Las pacientes fueron aleatorizadas luego de finalizar la quimioterapia de primera línea con platino con o sin cirugía. Se permitió bevacizumab con la quimioterapia. Los pacientes que tuvieron quimioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía citorreductora de intervalo podrían tener una enfermedad residual o no residual visible. La aleatorización fue clasificada según la mejor respuesta durante el tratamiento de primera línea con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), quimioterapia neoadyuvante (QNA) (sí versus no) y el estado de la deficiencia de recombinación homóloga (HR) [positivo versus negativo o no determinado]. El análisis de HRD fue realizado usando el análisis de HRD en el tejido tumoral obtenido al momento del diagnóstico inicial.

Las pacientes comenzaron el tratamiento en el ciclo 1/día 1 (C1/D1) con la administración de **niraparib (ZEJULA)** 200 mg o 300 mg, o placebo equivalente una vez al día en ciclos continuos de 28 días. Las visitas clínicas tuvieron lugar en cada ciclo (4 semanas  $\pm$ 3 días). En el estudio PRIMA, se interrumpió la dosis del 52% de los pacientes en el ciclo 1, y se redujo la dosis del 9% de los pacientes en el ciclo 1 y del 47% de los pacientes en el ciclo 2.

PRIMA comenzó con una dosis inicial de 300 mg una vez al día en ciclos continuos de 28 días (en adelante llamada dosis inicial fija o DIF). Con base en los análisis retrospectivos del ensayo NOVA, se modificó la dosis inicial de PRIMA según el Anexo 2 del Protocolo. De allí en adelante, los pacientes con un peso corporal inicial  $\geq$ 77 kg y un recuento de plaquetas inicial  $\geq$ 150,000/ $\mu$ L recibieron 300 mg de **niraparib (ZEJULA)** (3 cápsulas x100 mg) o placebo (3 cápsulas) diariamente, y los pacientes con un peso corporal inicial <77 kg o un recuento de plaquetas inicial <150,000/ $\mu$ L recibieron 200 mg de **niraparib (ZEJULA)** (2 cápsulas x100 mg) o placebo (2 cápsulas) diariamente (en adelante llamada dosis inicial individualizada o DII).

En general, la mediana de la intensidad de la dosis en pacientes que recibieron **niraparib (ZEJULA)** fue de 181.3 mg/día, y la mediana de la intensidad de la dosis relativa fue de 63% en pacientes que recibieron **niraparib (ZEJULA)**. En pacientes que recibieron la dosis inicial individualizada, la mediana de la intensidad de la dosis fue 178.6 mg/día, y la mediana de la intensidad de la dosis relativa fue de 66%. En pacientes que recibieron la dosis inicial fija, la mediana de la intensidad de la dosis fue de 181.8 mg/día, y la mediana de la intensidad de la dosis relativa fue de 61%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**  
**(NIRAPARIB)**

La medida principal de resultados de eficacia, la supervivencia libre de progresión (SLP), se determinó con una revisión central independiente ciega (BICR) de RECIST, versión 1.1. La supervivencia global (SG) fue un objetivo secundario clave. La SLP se realizó de forma jerárquica: primero en la población con deficiencia en HR, luego en la población general. La mediana de la edad fue 62 y osciló entre 32 y 85 años entre pacientes aleatorizadas al **niraparib (ZEJULA)**, y entre 33 y 88 años entre pacientes aleatorizados al placebo. El 89% de las pacientes eran blancas. El 69% de las pacientes aleatorizadas con **niraparib (ZEJULA)** y el 71% de los pacientes aleatorizados con placebo tuvieron una ECOG de 0 al comienzo del estudio. En la población general, el 65% de las pacientes tenían una enfermedad de etapa III y el 35% de etapa IV. El 67% de las pacientes recibió QNA. El 69% de las pacientes tuvo una respuesta completa a la quimioterapia de primera línea con platino.

En PRIMA, se demostró una mejora significativa estadísticamente en la SLP en pacientes aleatorizados al **niraparib (ZEJULA)** en comparación con el placebo en la población con deficiencia en HR y en la población general (Tabla 5 y Figuras 1 y 2).

**Tabla 5: Resultados de eficacia: PRIMA (determinados por BICR<sup>a</sup>)**

	Población con deficiencia en HR		Población general	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
Mediana de la SLP (meses; 95% IC) <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	
Cociente de riesgo (CR) <sup>c</sup> (IC 95%)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	

<sup>a</sup> El análisis de eficacia se basó en una revisión central independiente ciega (BICR).

<sup>b</sup> Según un análisis de rango logarítmico estratificado

<sup>c</sup> Según un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

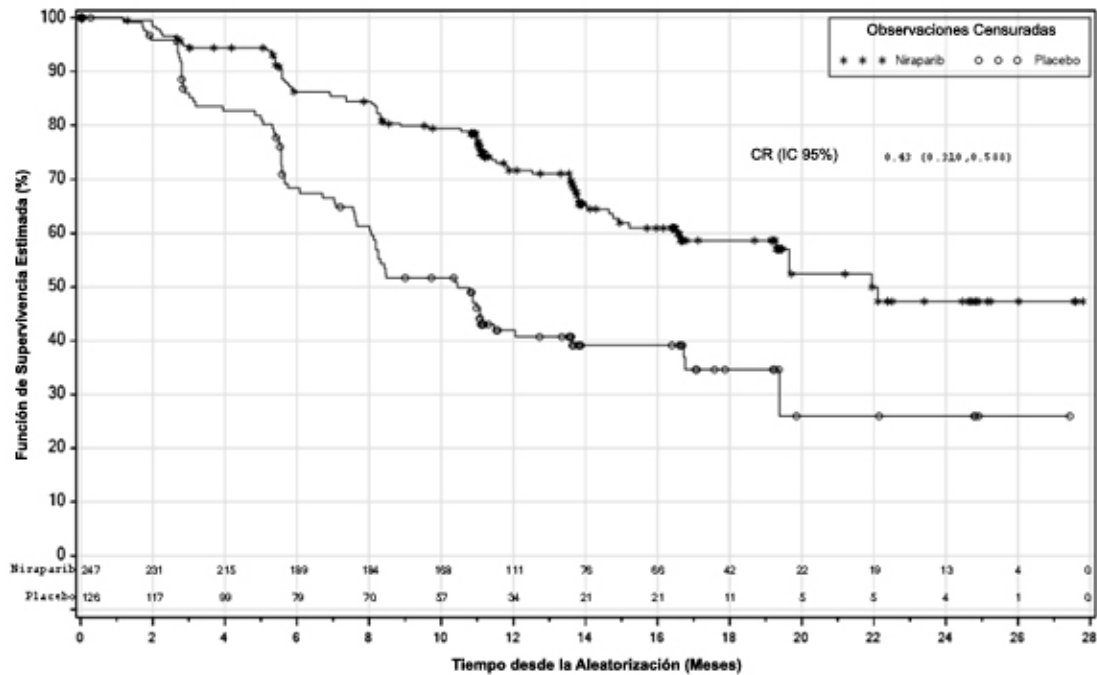
NE=No Evaluable

En pacientes que recibieron una dosis de 200 o 300 mg de **niraparib (ZEJULA)** según su peso o recuento de plaquetas inicial, se observó una eficacia comparable con un cociente de riesgo de 0.39 (IC 95% [0.22; 0.72]) en la población con deficiencia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

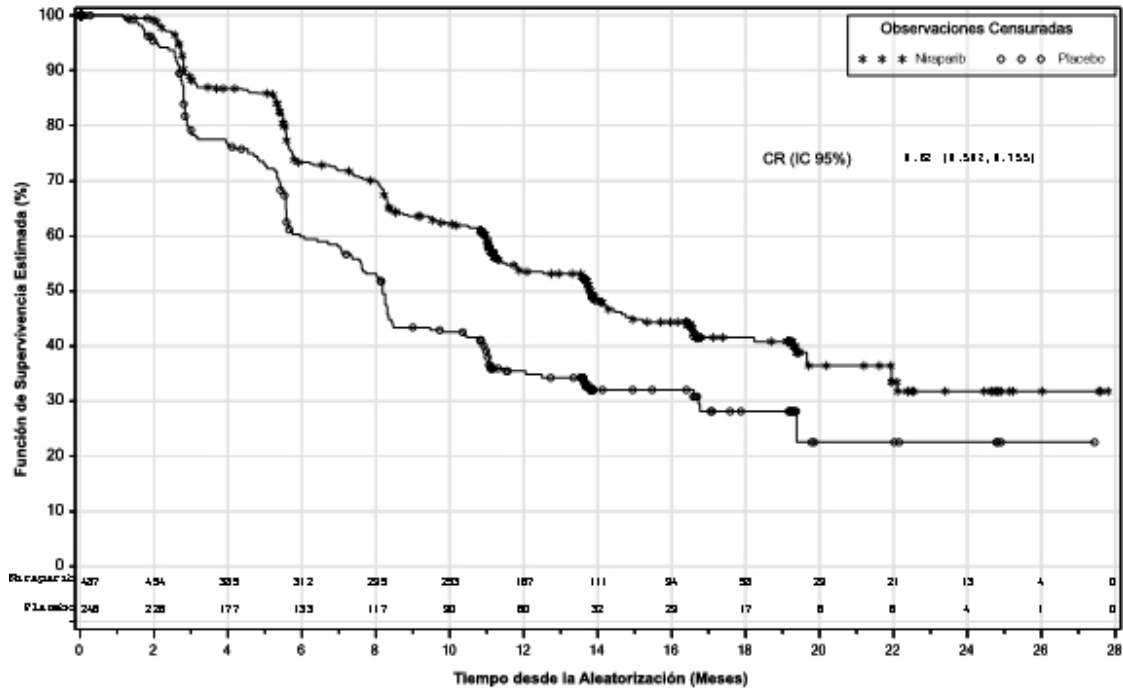
en HR, y con un cociente de riesgo de 0.69 (IC 95% [0.48; 0.98]) en la población general.

**Figura 1: Sobrevida libre de progresión en pacientes con tumores con deficiencia en HR (población ITT, N = 373)**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**  
**(NIRAPARIB)**

**Figura 2: Sobrevida libre de progresión en la población general (población ITT, N = 733)**



En la población con deficiencia en HR, se observó un cociente de riesgo de 0.40 (IC 95% [0.27; 0.62]) en el subgrupo de pacientes con cáncer de ovario con mutación del *BRCA* (N = 223). En el subgrupo de pacientes sin mutación del *BRCA* (N = 150), se observó un cociente de riesgo de 0.50 (IC 95% [0.31; 0.83]). En la población con HR proficiente (HRD negativa) (N = 249), se observó un cociente de riesgo de 0.68 (IC 95% [0.49; 0.94]).

En el análisis de SLP primario, el análisis provisional de la SG permitió observar un cociente de riesgo de 0.70 (IC 95% [0.44; 1,11]) con una sobrevida estimada de 2 años luego de la aleatorización del 84% para pacientes que recibieron ***niraparib*** (***ZEJULA***), en comparación con el 77% para pacientes que recibieron placebo. Para la población con deficiencia de HR, el cociente de riesgo fue 0.61 (IC 95% [0.265; 1.388]) y, para la población con HR proficiente, el cociente de riesgo fue 0.51 (IC 95% [0.271; 0.973]).

No se observaron diferencias significativas estadísticamente entre el ***niraparib*** (***ZEJULA***) y el placebo en síntomas informados por el paciente o en la calidad de vida



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

relacionada con la salud (CVRS) según lo indican los índices de mejora y empeoramiento en FOSI, EQ-5D-5L y EORTC-QLQ.

**Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente**

Se estudió la seguridad y la eficacia del niraparib (ZEJULA) en el tratamiento de mantenimiento en un ensayo internacional de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NOVA) en pacientes con cáncer epitelial seroso de ovario predominantemente de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída y que eran sensibles a platino, definida como la respuesta completa (RC) o parcial (RP) por más de seis meses desde el penúltimo (anterior al último) tratamiento con platino. Para cumplir los requisitos para el tratamiento con niraparib (ZEJULA), la paciente debía estar en respuesta (RC o RP) después de finalizada la última quimioterapia con platino. Los niveles de CA-125 debían ser normales (o una disminución de >90% del CA-125 desde el período inicial) luego del último tratamiento con platino y estables por, al menos, 7 días. Las pacientes no podían haber recibido tratamiento con inhibidores de la PARP, incluido el niraparib (ZEJULA). Las pacientes que cumplían con los requisitos fueron asignados a una de las dos cohortes según los resultados de un análisis de mutación de la línea germinal en el *BRCA*. Dentro de cada cohorte, las pacientes fueron aleatorizadas mediante la asignación 2:1 de niraparib (ZEJULA) y placebo. Las pacientes fueron asignadas a la cohorte de *gBRCA* mutado de acuerdo con las muestras de sangre del análisis del *gBRCA* que se tomaron antes de la aleatorización. El análisis de la mutación del *tBRCA* y de la HRD fue realizado con el uso del análisis de HRD en el tejido tumoral obtenido en el diagnóstico inicial o en el momento de la recidiva.

La aleatorización dentro de cada cohorte se estratificó por tiempo de progresión luego del penúltimo tratamiento con platino antes de la participación en el estudio (6 a <12 meses y ≥12 meses); el uso o no de bevacizumab en combinación con el penúltimo o último tratamiento con platino; y la mejor respuesta durante el tratamiento con platino más reciente (respuesta completa y respuesta parcial).

Las pacientes comenzaron el tratamiento en el ciclo 1/día 1 (C1/D1) con la administración de niraparib 300 mg o placebo equivalente una vez al día en ciclos continuos de 28 días. Las visitas clínicas tuvieron lugar en cada ciclo (4 semanas ±3 días).

En el estudio NOVA, se interrumpió la dosis del 48% de los pacientes en el ciclo 1. Alrededor del 47% de los pacientes reanudó con una dosis reducida en el ciclo 2. La dosis utilizada con mayor frecuencia en pacientes tratados con niraparib (ZEJULA) en el estudio NOVA fue 200 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

La sobrevida libre de progresión se determinó mediante los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST, versión 1.1) o mediante signos y síntomas clínicos y el aumento del CA-125. La SLP se midió desde el tiempo de aleatorización (que ocurrió hasta 8 semanas luego de la finalización del tratamiento de quimioterapia) hasta la progresión de enfermedad o la muerte.

El análisis de eficacia primario de la SLP se determinó con la valoración independiente central ciega y se definió y evaluó de manera prospectiva y separada para la cohorte de *gBRCA mutado* y la cohorte de *gBRCA no mutado*.

En general, la demografía, las características de la enfermedad en el período inicial y los antecedentes de tratamientos previos se distribuyeron equitativamente entre los grupos de *niraparib* (ZEJULA) y placebo en las cohortes de mutación del *gBRCA* (n = 203) y sin mutación *gBRCA* (n = 350). La mediana de la edad osciló entre 57 y 63 años en todos los tratamientos y cohortes. El lugar principal del tumor en la mayoría de las pacientes (>80%) en cada cohorte fue el ovario; la mayoría de las pacientes (>84%) tuvo tumores con histología serosa. Una alta proporción de pacientes en ambos grupos de tratamientos en ambas cohortes recibieron 3 o más líneas previas de quimioterapia, incluidos el 49% y 34% de los pacientes con *niraparib* (ZEJULA) en las cohortes de *gBRCA mutado* y *gBRCA no mutado*, respectivamente. La mayoría de las pacientes tenían entre 18 y 64 años (78%), eran caucásicos (86%) y tuvieron una escala de valoración del ECOG de 0 (68%).

En la cohorte de *gBRCA mutado*, la mediana de número de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo de *niraparib* (ZEJULA) que en el grupo de placebo (14 y 7 ciclos, respectivamente). Una mayor cantidad de pacientes en el grupo de *niraparib* (ZEJULA) continuó el tratamiento durante más de 12 meses que en el grupo de placebo (54.4% y 16.9%, respectivamente).

En la cohorte general de *gBRCA no mutado*, la mediana de número de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo de *niraparib* (ZEJULA) que en el grupo de placebo (8 y 5 ciclos, respectivamente). Una mayor cantidad de pacientes en el grupo de *niraparib* (ZEJULA) continuó el tratamiento durante más de 12 meses que en el grupo de placebo (34.2% y 21.1%, respectivamente).

El estudio cumplió su objetivo principal de una SLP mejorada significativa y estadísticamente para la monoterapia de mantenimiento con *niraparib* (ZEJULA) en comparación con la cohorte de *gBRCA mutado* (CR 0.27; IC 95%\* 0.173; 0.410; p <0.0001) y la cohorte de *gBRCA no mutado* (CR 0.45; IC 95%\* 0.338; 0.607; p <0.0001). En la Tabla 6 y las Figuras 3 y 4, se observan los resultados de los criterios de valoración primarios de la SLP para las poblaciones de eficacia primaria

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

(cohorte de gBRCA mutado y la cohorte general de gBRCA no mutado).

**Tabla 6: Resumen de los resultados objetivos primarios en el estudio NOVA**

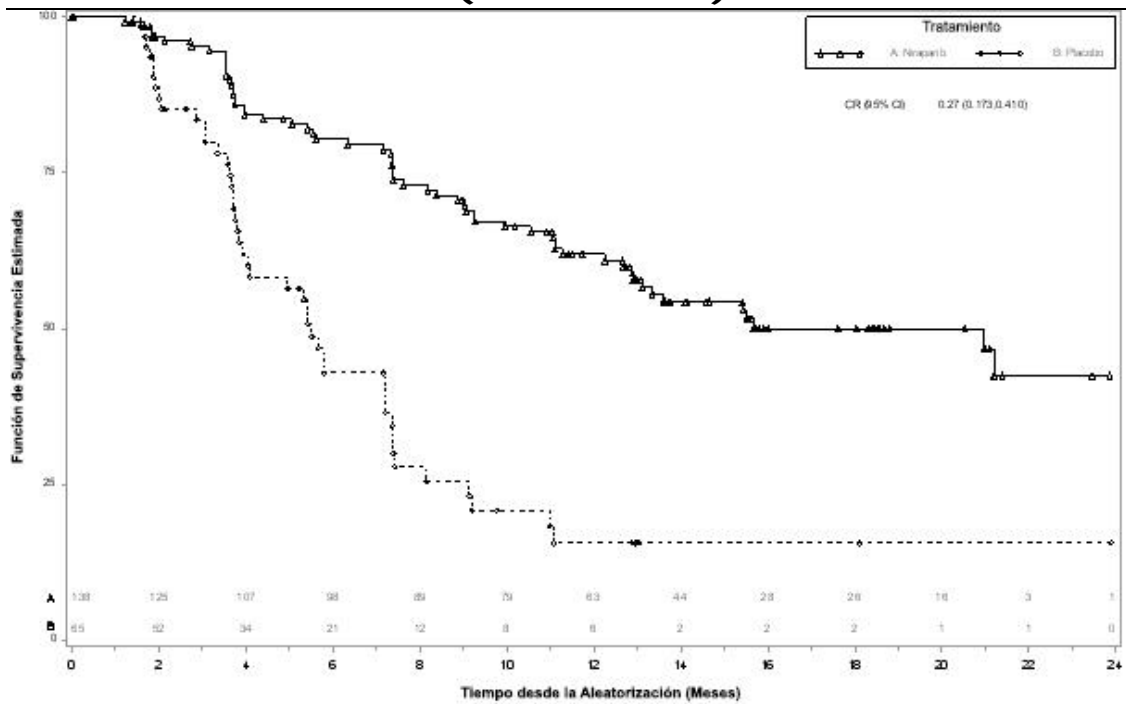
	Cohorte de gBRCA mutado		Cohorte de gBRCA no mutado	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
<b>Mediana de la SLP</b> (meses; IC 95%)	<b>21,0</b> (12,9; NA)	<b>5,5</b> (3,8; 7,2)	<b>9,3</b> (7,2, 11,2)	<b>3,9</b> (3,7, 5,5)
<b>valor de p</b>	<b>&lt;0.0001</b>		<b>&lt;0.0001</b>	
<b>Cociente de riesgo (CR)</b> (IC 95%)	<b>0,27</b> (0,173; 0,410)		<b>0,45</b> (0,338; 0,607)	

IC intervalo de confianza.

Previo al desenmascaramiento del estudio, se analizaron los tumores de los pacientes en busca de la presencia de HRD mediante un análisis de HRD experimental, que evalúa tres medidas indirectas de inestabilidad genómica del tumor: pérdida de heterocigosidad, desequilibrio alélico telomérico (TAI) y transiciones de estado a gran escala. En el grupo posHRD, el cociente de riesgo fue 0.38 (IC 95%, 0.243; 0.586;  $p < 0.0001$ ). En el grupo HRDneg, el cociente de riesgo fue 0.58 (IC 95%, 0.361; 0.922;  $p = 0.0226$ ). El análisis experimental no fue capaz de discriminar qué pacientes se beneficiarían o no del tratamiento de mantenimiento con ***niraparib*** (ZEJULA).

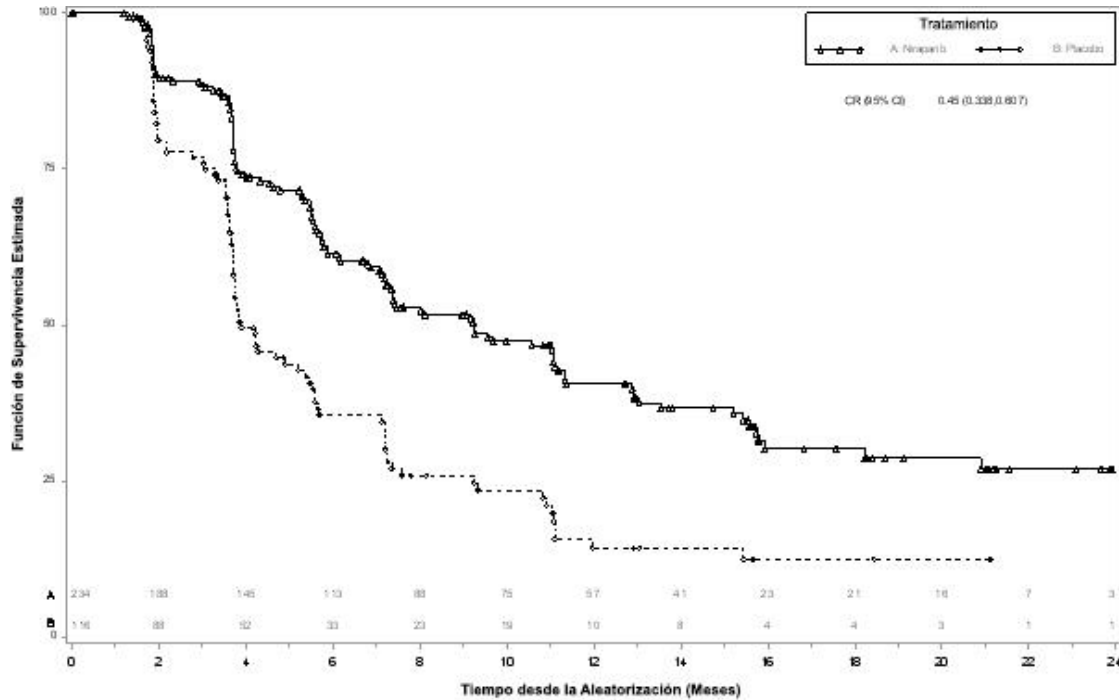
**Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en la cohorte de gBRCA mutado según la evaluación del IRC (población ITT, N = 203)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**  
**(NIRAPARIB)**

**Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión en la cohorte general gBRCA no mutado según la evaluación del IRC (población ITT, N = 350)**



Los datos de los resultados informados por el paciente (PRO) mediante herramientas de encuesta validadas (FOSI y EQ-5D) indican que los pacientes tratados con **niraparib (ZEJULA)** no informaron diferencias con el placebo en mediciones asociadas con la calidad de vida (CV).

*Datos para respaldar el DII en la población con tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario recurrente*

NORA fue un estudio clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (n=265), el cual fue llevado a cabo en China para evaluar la eficacia y seguridad de **niraparib (ZEJULA)** como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino. Después de que los primeros 16 pacientes fueron enrolados con una dosis inicial fija de 300 mg, el estudio se modificó para incluir una dosis inicial individualizada de 200 mg o 300 mg según el peso corporal inicial o el recuento de plaquetas (en adelante llamada dosis inicial individualizada o DII).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

La SLP para todas las pacientes en el estudio (n=265) y para todas las pacientes con un DII (n=249) fue de 18.3 meses en el grupo de niraparib (ZEJULA) y de 5.4 meses en el grupo placebo. Se observó una eficacia comparable con un cociente de riesgo de 0.32 (IC 95%: 0.23, 0.46) para todas las pacientes en el estudio y un cociente de riesgo de 0.30 (IC 95%: 0.21, 0.43) en las pacientes con DII.

Las pacientes que recibieron una dosis inicial de niraparib (ZEJULA) de 200 mg representaron el 87.5% (155 de 177 casos) de pacientes que recibieron niraparib (ZEJULA) y tuvieron una media de SLP consistente con el grupo de niraparib (ZEJULA) (18.3 meses) lo que indica un efecto terapéutico en los pacientes que recibieron un régimen de DII y ninguna reducción del efecto terapéutico en comparación con la población general de NORA o la población de pacientes del estudio NOVA.

**Tratamiento de cáncer de ovario avanzado después de tres o más quimioterapias**

Se analizó la eficacia de niraparib (ZEJULA) en 98 pacientes con cáncer de ovario avanzado con tumores con HRD positivo en el grupo único del ensayo QUADRA. Fue obligatorio tratar a las pacientes con tres o más líneas de quimioterapia previas, y aquellas con exposición previa a los inhibidores PARP fueron excluidas. Las pacientes fueron seleccionadas mediante una valoración de estudio clínico. Aquellos sin mutaciones del *BRCA* debían haber progresado, al menos, seis meses luego de su última dosis de tratamiento con platino. Todas las pacientes recibieron cápsulas de niraparib (ZEJULA) en una dosis inicial de 300 mg una vez al día como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

El estado positivo de la HRD se determinó con el uso de un diagnóstico complementario como la *tBRCAm* (n = 63) y/o la valoración de la inestabilidad genómica (GIS)  $\geq 42$  (n = 35). La GIS es una medida algorítmica de pérdida de heterocigosidad (LOH), desequilibrio alélico telomérico (TAI) y transiciones de estado a gran escala (LST).

Las mediciones principales de los resultados de eficacia fueron el índice de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DR) de acuerdo con la evaluación del investigador según RECIST v.1.1.

La mediana de la edad de las pacientes fue 63 años (rango 39 a 91); la mayoría eran de raza blanca (82%), y todas tuvieron un ECOG PS de 0 (59%) o 1 (41%).

Los resultados de eficacia para el QUADRA se resumen en la Tabla 7.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

**Tabla 7: Resultados de Eficacia: QUADRA (Evaluación del Investigador)**

	<b>Cohorte con HRD Positiva<sup>a</sup></b>
	N = 98
Índice de Respuesta Objetiva (IC 95%) <sup>b</sup>	24% (16, 34)
Respuestas Completas	0%
Respuestas Parciales	24%
Mediana de la DR en meses (IC 95%)	8,3 (6,5; NE)

<sup>a</sup>. El estado de HRD positiva se define como mutación de *tBRCAy/o GIS*  $\geq 42$ .

<sup>b</sup>. Índice de respuesta confirmada. La ORR como la evalúa la revisión central independiente ciega fue consistente.

NE=no estimable.

Para pacientes con cáncer de ovario con *tBRCAm*, la ORR evaluada por el investigador fue de 39% (7/18; IC 95%: [17, 64]) en pacientes con enfermedad platino sensible, 29% (6/21; IC 95%: [11, 52]) en pacientes con enfermedad platino resistente, y 19% (3/16; IC 95%: [4, 46]) en pacientes con enfermedad platino refractaria.

Para pacientes con enfermedad platino sensible con GIS positiva (sin mutación del *BRCA*) (n = 35), la ORR evaluada por el investigador fue de 20% (IC 95% [8, 37]).

### Información Preclínica

#### Carcinogénesis o mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con niraparib.

El niraparib no fue mutagénico en la prueba del ensayo de mutación bacteriana inversa (de Ames) pero fue clastogénico 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 clastogenicidad es congruente con la inestabilidad genómica producida por la farmacología primaria del niraparib e indica la posibilidad de genotoxicidad en seres humanos.

#### Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y para el desarrollo con niraparib.

Ref.:RF1794820/22

Reg.ISP.N°F-27041/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Toxicología y/o farmacología animal**

*In vitro*, el niraparib inhibió el transportador de dopamina DAT en niveles de concentración por debajo de los niveles de exposición humanos. En ratones, las dosis únicas de niraparib incrementaron los niveles intracelulares de dopamina y de metabolitos en la corteza. Se observó actividad locomotora reducida en uno de los dos estudios de dosis única en ratones. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observaron efectos en los parámetros de comportamiento y/o neurológicos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros en niveles de exposición del SNC similares o inferiores a los niveles de exposición terapéuticos previstos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas por vía oral, el niraparib fue administrado diariamente por una duración de hasta 3 meses en ratas y perros. El órgano diana principal para la toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios relacionados en los parámetros de hematología periféricos.

Adicionalmente, se observó una disminución de la espermatogénesis en ambas especies. Estos hallazgos ocurrieron a niveles de exposición por debajo de aquellos observados clínicamente y fueron mayormente reversibles en las 4 semanas de interrupción de la administración.

**INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

**Lista de Excipientes**

**Comprimidos Recubiertos:**

**Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.**

**Vida Útil**

La fecha de vencimiento se indica en el empaque.

**Almacenamiento**

**Almacenar a no más de 30°C.**



Ref.:RF1794820/22

Reg.ISP.N°F-27041/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZEJULA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg  
(NIRAPARIB)**

---

**Naturaleza y Contenido del Envase**

Los comprimidos recubiertos de ZEJULA se encuentran disponibles en **Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.**

**Incompatibilidades**

No aplicable.

**Uso y Manipulación**

Cualquier medicamento no utilizado o materiales de desecho deben eliminarse se acuerdo con las disposiciones locales.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

**Número de versión: GDS04/IPI03**

[Logo de GSK]