

---

# **ZEJULA**

**Versión GDSv07-IPIv07**

# ZEJULA

## Niraparib

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Cápsula Dura

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

Cada cápsula dura contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de niraparib.

#### Tableta Recubierta

La tableta de 100 mg de ZEJULA es una tableta recubierta gris y ovalada grabada con "100" de un lado y "Zejula" del otro.

La tableta de 200 mg de ZEJULA es una tableta recubierta azul y ovalada grabada con "200" de un lado y "Zejula" del otro.

La tableta de 300 mg de ZEJULA es una tableta recubierta verde y ovalada grabada con "300" de un lado y "Zejula" del otro.

Cada tableta recubierta contiene tosilato de niraparib monohidrato equivalente a 100 mg, 200 mg o 300 mg de niraparib.

### INFORMACIÓN CLÍNICA

#### Indicaciones

ZEJULA está indicado:

- En el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer ovárico, trompas de Falopio o peritoneal primario avanzado de alto grado que están en respuesta (completa o parcial) después de finalizar la quimioterapia basada en platino de primera línea.
- En la monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial ovárico seroso de alto grado y sensible a platino recurrente, de trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) después de finalizar la quimioterapia basada en platino.

#### Posología y Administración

##### Forma Farmacéutica

Cápsula dura y Tableta

##### Posología

##### Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Cáncer Ovárico

La dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día. Sin embargo, para los pacientes que pesen  $\geq 77$  kg y tengan un recuento de plaquetas inicial  $\geq 150,000/\mu\text{L}$ , la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 300 mg una vez al día.

##### Tratamiento de Mantenimiento del Cáncer Ovárico Recurrente

La dosis es de 300 mg una vez al día. Para los pacientes que pesen  $< 77$  kg o tengan un recuento de plaquetas inicial  $< 150,000/\mu\text{L}$ , la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

Se debe incentivar 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 los 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**

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

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

CTCAE $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento que persiste a pesar de tratamiento o profilaxis <sup>b</sup>	<p>Primer caso:</p> <p>Interrumpir la administración de ZEJULA por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva</p> <p>Reanudar la administración de ZEJULA en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1</p> <p>Segundo caso:</p> <p>Interrumpir la administración de ZEJULA por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva</p> <p>Reanudar la administración de ZEJULA en un nivel de dosis reducido o interrumpirla según la Tabla 1</p>
CTCAE $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento con una duración mayor a 28 días mientras el paciente recibe 100 mg/día de ZEJULA	Interrumpir el tratamiento

<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 ZEJULA, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, se recomienda controlar los hemogramas completos (CBC) semanalmente durante el primer mes de tratamiento y ajustar la dosis como sea necesario. Después del primer mes, se recomienda controlar los CBC mensual y periódicamente después de este período ( <i>consulte Advertencias y Precauciones</i> ). Con base en los valores de laboratorio individuales, es posible que se justifique el control semanal en el segundo mes.	
Reacción adversa hematológica que requiere transfusión o tratamiento con factor de crecimiento hematopoyético	<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, contemple la interrupción de estas sustancias y/o la transfusión en un recuento de plaquetas más elevado.</li> <li>Reanudar la administración de ZEJULA en una dosis reducida</li> </ul>
Recuento de plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$	<p>Primer caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de ZEJULA por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>Reanudar la administración de ZEJULA en la misma dosis o en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1 con base en análisis clínicos</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 caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de ZEJULA por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>Reanudar la administración de ZEJULA en una dosis reducida según la Tabla 1</li> <li>Interrumpir la administración de ZEJULA si el recuento de plaquetas no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente</li> </ul>
Neutrófilos $< 1,000/\mu\text{L}$ o hemoglobina $< 8$ g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir la administración de ZEJULA por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente 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</li> <li>Reanudar la administración de ZEJULA en una dosis reducida según la Tabla 1</li> <li>Interrumpir la administración de ZEJULA si los neutrófilos y/o la hemoglobina no han regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al 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 mielóide aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir de forma permanente la administración de ZEJULA</li> </ul>

#### Método de Administración

Trague las cápsulas o las tabletas enteras con agua. No mastique ni triture las cápsulas ni las tabletas.

ZEJULA se puede tomar con o sin alimentos (consulte Farmacocinética).

#### 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*).

#### Insuficiencia Hepática

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

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada de 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 ZEJULA. En el estudio PRIMA, los pacientes elegibles para el tratamiento con 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 los pacientes tratados con ZEJULA. La interrupción 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 los pacientes tratados con *ZEJULA* respectivamente. La interrupción 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 *ZEJULA* presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1,500$  células/ $\mu$ L; plaquetas  $\geq 100,000$  células/ $\mu$ L y hemoglobina  $\geq 9$  g/dL previos al tratamiento..

Se reportó trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado  $\geq 3$  en el 29%, 25% y 20% de los pacientes tratados con *ZEJULA*, respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en el 3%, 1% y 2% de los pacientes, respectivamente.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica persistente grave que incluye pancitopenia y que no se resuelve a los 28 días de la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con *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 trombocitos 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 *ZEJULA* (*consulte Reacciones Adversas*).

En ensayos clínicos, la duración del tratamiento con *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. Todos los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia con platino, y muchos también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Algunos de los pacientes tenían antecedentes de supresión de médula ósea.

En caso de sospecha de SMD/LMA o toxicidades hematológicas prolongadas, el paciente debe ser derivado a un hematólogo para una evaluación adicional. Si se confirma el SMD/LMA, el tratamiento con *ZEJULA* se debe interrumpir.

## Hipertensión, Incluida la Crisis Hipertensiva

Se ha reportado hipertensión, incluida la crisis hipertensiva, con el uso de *ZEJULA* (*consulte Reacciones Adversas*). La hipertensión preexistente debe ser controlada de forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con *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 *ZEJULA*.

La hipertensión debe ser controlada médicamente con productos medicinales antihipertensivos y, de ser necesario, con el ajuste de la dosis de *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 *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 *ZEJULA* (*consulte Posología*). *ZEJULA* se debe interrumpir 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 *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 relacionada. 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 interrupción de *ZEJULA*. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con *ZEJULA* en pacientes que hayan experimentado PRES previamente.

## Embarazo/Anticoncepción

No se debe utilizar *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 *ZEJULA* (*consulte Embarazo*). Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento.

## Excipientes

Las cápsulas de *ZEJULA* contienen tartrazina (FD&C Amarillo n.º 5), que puede producir reacciones alérgicas.

## Interacciones

### Interacciones Farmacodinámicas

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

Los datos de *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 Farmacocinéticas

#### Efecto 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 *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 *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  $Cl_{50} = 161$   $\mu$ M y 5.8  $\mu$ 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 *ZEJULA* con sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y 2, con una  $Cl_{50}$  de 0.18  $\mu$ M y  $\leq 0.14$   $\mu$ M, respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son 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  $Cl_{50} = 34.4$   $\mu$ M. Se recomienda precaución si se combina *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 *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. *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 *ZEJULA* y durante 1 mes después de recibir la última dosis (*consulte Contraindicaciones*).

## Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Es posible que *ZEJULA* influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Las pacientes que toman *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 Ensayos Clínicos

#### Tabla de Reacciones Adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los datos combinados de los ensayos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron *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>**

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>
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> Neutropenia febril, pancitopenia, sepsis neutropénica	<b>Muy frecuentes</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Frecuentes</b> Leucopenia <b>Poco frecuentes</b> 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	

Clase de Órgano o Sistema	Frecuencia de todos los grados de CTCAE <sup>a</sup>	Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE <sup>b</sup>
	<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 y nasofaringitis <b>Frecuentes</b> Epistaxis <b>Poco frecuentes</b> Neumonitis no infecciosa	<b>Poco frecuentes</b> Disnea, epistaxis, 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-glutamyl 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-glutamyl 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 ensayos 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 ZEIJULA 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.

## Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

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

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

### Trombocitopenia

En el estudio PRIMA general, el 39% de los pacientes tratados con ZEIJULA presentaron trombocitopenia de grado 3 o 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 ZEIJULA de 22 días (rango: 1 a 335 días) y con una mediana de la duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). La interrupción por trombocitopenia ocurrió en el 4% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 60% de los pacientes que recibieron ZEIJULA experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 34% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. En pacientes con un recuento de plaquetas inicial menor a 180,000 células/μL, la trombocitopenia de cualquier grado y de grado 3 o 4 ocurrió en el 76% y el 45% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de trombocitopenia, independientemente del grado y la trombocitopenia de grado 3 o 4, fue de 22 y 23 días, respectivamente. El índice de nuevas incidencias de trombocitopenia después de que se realizaron 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 o 4 fue de 10 días. Los pacientes tratados con ZEIJULA que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. La interrupción por eventos de trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) ocurrió en alrededor del 3% de los pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13%) pacientes experimentaron sangrado con trombocitopenia concurrente; todos los eventos de sangrado concurrentes con trombocitopenia fueron de gravedad de Grado 1 o 2, excepto un evento de petequias de Grado 3 y hematoma 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/μL. Aproximadamente el 76% de los pacientes con plaquetas iniciales más bajas (<180,000 células/μL) que recibieron ZEIJULA experimentaron trombocitopenia de cualquier grado y el 45% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de Grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en <1% de los pacientes que recibieron ZEIJULA.

### Anemia

En el estudio PRIMA general, el 31% de los pacientes tratados con ZEIJULA presentaron anemia de grado 3 o 4 en comparación con el 2% 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 ZEIJULA 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 o 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 o 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 o 4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con ZEIJULA. 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 interrupción por anemia ocurrió en el 1% de los pacientes.

### Neutropenia

En el estudio PRIMA general, 21% de los pacientes tratados con ZEIJULA presentaron neutropenia de grado 3 o 4 en

comparación con el 1% 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 ZEIJULA de 29 días (rango: 15 a 421 días) y con una mediana de la duración de 8 días (rango: 1 a 42 días). La interrupción por neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 30% de los pacientes que recibieron ZEIJULA experimentaron neutropenia de cualquier grado, y el 20% de los pacientes experimentaron neutropenia de grado 3 o 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 o 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 ZEIJULA como tratamiento concomitante de la neutropenia. La interrupción por eventos de neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

### Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

En los estudios clínicos, SMD/LMA ocurrió en el 1% de los pacientes tratados con ZEIJULA, y el 41% de los casos tuvo un desenlace fatal. La incidencia fue mayor en pacientes con cáncer de ovario recurrente que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previa con platino y con la mutación gBRCA luego de un seguimiento de supervivencia de 5.6 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes de platino. Muchos también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de los reportes fueron en portadores de la mutación gBRCA. Algunos de los 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 ZEIJULA y del 0.4% en pacientes que recibieron placebo.

En el estudio NOVA en pacientes con cáncer de ovario recurrente 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 ZEIJULA y del 1.7% en pacientes que recibieron placebo en un seguimiento de 5.6 años. En las cohortes de mutación del gBRCA y sin mutación del gBRCA, la incidencia de SMD/LMA fue del 6.6% y del 1.7% en pacientes que recibieron ZEIJULA y del 3.1% y del 0.9% en pacientes que recibieron placebo respectivamente.

### Hipertensión

En el estudio PRIMA, la hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con ZEIJULA en comparación con el 1% 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 ZEIJULA de 50 días (rango: 1 a 589 días) y con una mediana de la duración de 12 días (rango: 1 a 61 días). La interrupción por hipertensión ocurrió en el 0% de los pacientes.

En el NOVA, la hipertensión de cualquier grado ocurrió en el 19.3% de los pacientes tratados con ZEIJULA. La hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 8.2% de los pacientes. La interrupción por hipertensión ocurrió en <1% de los pacientes.

### Sobredosis

No existe ningún tratamiento específico en caso de sobredosis de ZEIJULA y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de 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 polí(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 sin mutaciones pero deficiente en recombinación homóloga (HR) y en tumores que son BRCA sin mutaciones y sin deficiencia detectable de HR.

### Efectos Farmacodinámicos

#### Electrofisiología Cardíaca

No se observó que el niraparib prolongara el QTc de forma significativa en ensayos clínicos. Se evaluó la posibilidad de la prolongación del QTc con niraparib en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con cáncer ovárico (NOVA). Se realizó un análisis del QTc en 58 pacientes en total (53 con niraparib, 5 con placebo) derivados del estudio NOVA principal y dos estudios secundarios (efecto de los alimentos abierto y QTc abierto). 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 (ΔQTcF) fue de 4.3±8.8 ms (media±SD) a las 3 horas posteriores a la administración. El límite superior del IC 95% de una cola del ΔQTcF fue de 6.7 ms a las 3 horas posteriores a la administración. 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 (ΔΔQTcF) fue de 6.3 ms a las 4 horas posteriores a la administración.

### 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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 significativa a las propiedades farmacocinéticas del niraparib después de la administración de cápsulas de 300 mg de niraparib.

Después de una comida alta en grasas en pacientes con tumores sólidos, la  $C_{max}$  y  $ABC_{inf}$  de las tabletas de niraparib aumentaron un 11% y un 28% respectivamente, en comparación con las condiciones de ayuno. Estos cambios en la exposición no fueron clínicamente significativos.

Se ha demostrado que las formulaciones de tabletas y cápsulas son bioequivalentes. Después de la administración de una tableta 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 la tableta en comparación con las cápsulas para  $C_{max}$ ,  $ABC_{inf}$  y  $ABC_{0-24}$  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 hepatobiliar 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.

## 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 ZEJULA para pacientes con insuficiencia hepática moderada (consulte Posología). La insuficiencia hepática moderada no afectó la  $C_{max}$  de niraparib ni a la unión de niraparib a la proteína.

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de 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 del Cáncer Ovárico

PRIMA fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo en el que los 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 los pacientes, independientemente del peso corporal o del recuento de plaquetas inicial.

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

Los pacientes comenzaron el tratamiento en el ciclo 1/día 1 (C1/D1) con la administración de 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 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 ZEJULA (2 cápsulas x100 mg) o placebo (2 cápsulas) diariamente (en adelante llamada dosis inicial individualizada o DI).

En general, la mediana de la intensidad de la dosis en pacientes que recibieron ZEJULA fue de 181.3 mg/día, y la mediana de la intensidad de la dosis relativa fue de 63% en pacientes que recibieron 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%.

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 general (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 aleatorizados al ZEJULA, y entre 33 y 88 años entre pacientes aleatorizados al placebo. El 89% de los pacientes eran blancos. El 69% de los pacientes aleatorizados con 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 los pacientes tenían una enfermedad de etapa III y el 35% de etapa IV. El 67% de los pacientes recibió

QNA. El 69% de los 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 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  
 SLP=supervivencia libre de progresión, IC=intervalo de confianza, NE=No Evaluable

En pacientes que recibieron una dosis de 200 o 300 mg de 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 en HR, y con un cociente de riesgo de 0.69 (IC 95%: 0.48; 0.98) en la población general.

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

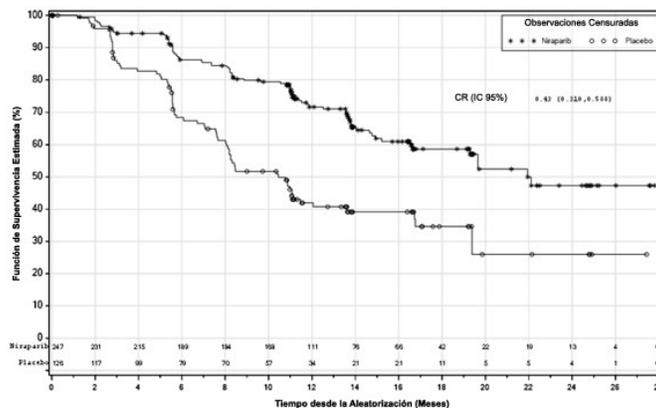
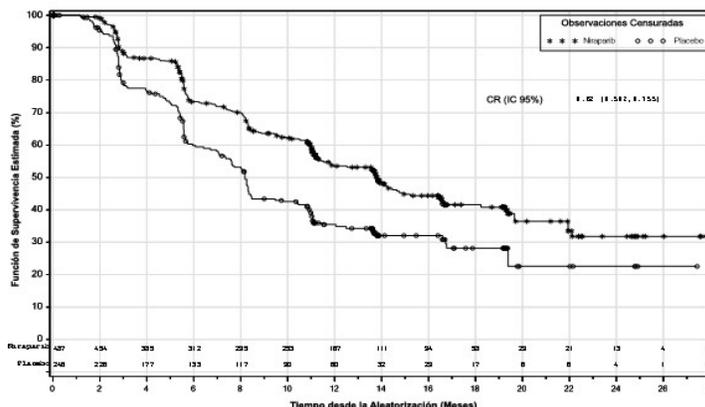


Figura 2: Supervivencia libre de progresión en la población general - PRIMA (población ITT, N = 733)



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 ovárico 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 supervivencia estimada de 2 años luego de la aleatorización del 84% para pacientes que recibieron 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 ZEJULA y el placebo en síntomas informados por el paciente o en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) según lo indican los índices de mejora y empeoramiento en FOSI, EQ-5D-SL y EORTC-QLQ.

### Tratamiento de Mantenimiento del Cáncer Ovárico Recurrente

Se estudió la seguridad y la eficacia del 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 ovárico, de trompas de Falopio o peritoneal primario, predominantemente seroso, de alto grado, recidivante, definido por una respuesta

completa (RC) o parcial (RP) por más de seis meses hasta el penúltimo (anterior al último) tratamiento con platino. Para cumplir los requisitos para el tratamiento con ZEJULA, el paciente debe estar en respuesta (RC o RP) después de finalizada la última quimioterapia con platino. Los niveles de CA-125 deben 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. Los pacientes no podrían haber recibido tratamiento con inhibidores de la PARP (PARPI), incluido el ZEJULA. Los pacientes que cumplieran 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 (gBRCA). Dentro de cada cohorte, los pacientes fueron aleatorizados mediante la asignación 2:1 de ZEJULA y placebo. Los pacientes fueron asignados a la cohorte de mutación del gBRCA de acuerdo con las muestras de sangre del análisis del gBRCA que se tomaron antes de la aleatorización. El análisis de la mutación BRCA tumoral (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).

Los 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 ZEJULA en el estudio NOVA fue 200 mg.

La supervivencia 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 mutación del gBRCA y la cohorte sin mutación del gBRCA.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron intervalo libre de quimioterapia (ILQ), tiempo hasta el primer tratamiento posterior (TPTP), SLP después del primer tratamiento posterior (SLP2) y supervivencia global (SG).

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 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 los pacientes (>80%) en cada cohorte fue el ovario; la mayoría de los 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 ZEJULA en las cohortes de mutación del gBRCA y sin mutación gBRCA, respectivamente. La mayoría de los 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 mutación del gBRCA, la mediana de número de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo de ZEJULA que en el grupo de placebo (14 y 7 ciclos, respectivamente). Una mayor cantidad de pacientes en el grupo de 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 sin mutación del gBRCA, la mediana de número de ciclos de tratamiento fue mayor en el grupo de ZEJULA que en el grupo de placebo (8 y 5 ciclos, respectivamente). Una mayor cantidad de pacientes en el grupo de 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 ZEJULA en comparación con la cohorte de mutación del gBRCA (CR 0.27; IC 95%: 0.173; 0.410; p <0.0001) y la cohorte sin mutación del gBRCA (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 (cohorte de mutación del gBRCA y la cohorte general sin mutación del gBRCA).

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

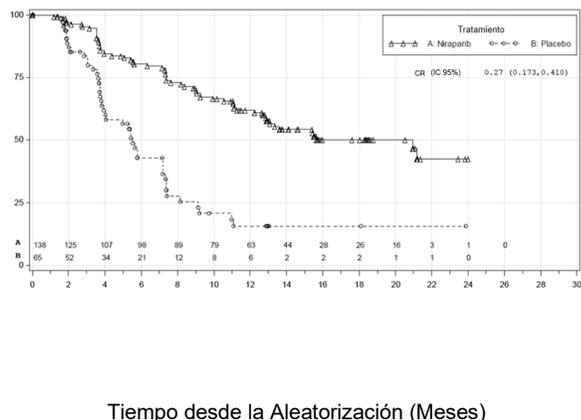
	Cohorte de mutación del gBRCA		Cohorte sin mutación del gBRCA	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
Mediana de la SLP (IC 95%)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
valor de p	<0.0001		<0.0001	
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

SLP=Supervivencia libre de progresión, IC intervalo de confianza, NE=No Evaluable.

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 ZEJULA.

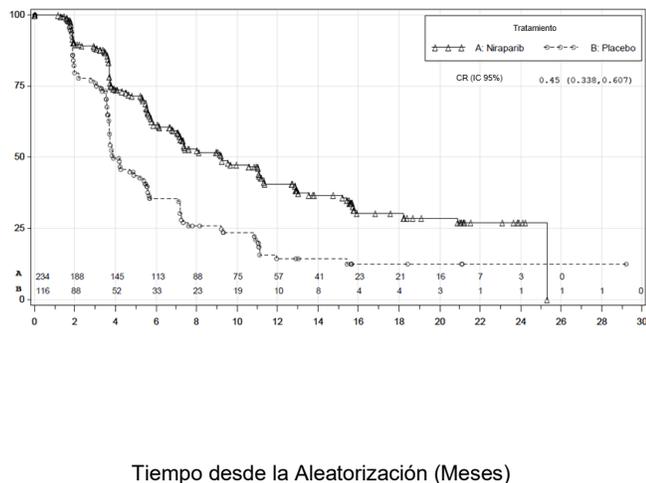
**Figura 3: Estimador de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en la cohorte de mutación del gBRCA según la evaluación del IRC- NOVA (población ITT, N = 203)**

Función de Supervivencia Estimada



**Figura 4: Estimador de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en la cohorte general sin mutación del gBRCA según la evaluación del IRC- NOVA (población ITT, N = 350)**

Función de Supervivencia Estimada



### Criterios de Valoración Secundarios en NOVA

En el análisis final, la mediana del ILQ en la cohorte de mutación del gBRCA fue de 20,0 meses para los pacientes tratados con niraparib en comparación con 9,4 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,39; IC 95%: 0,27, 0,56). La mediana del ILQ en la cohorte sin mutación del gBRCA fue de 13,4 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 8,7 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,56; IC 95%: 0,43, 0,73).

En el análisis final, la mediana del TPTP en la cohorte de mutación del gBRCA fue de 19,1 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 8,6 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,57; IC 95%: 0,41, 0,78). La mediana del TPTP en la cohorte sin mutación del gBRCA fue de 12,4 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 7,4 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,58; IC 95%: 0,45, 0,74).

En el análisis final, la mediana de la SLP2 en la cohorte de mutación del gBRCA fue de 29,9 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 22,7 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,70; IC 95%: 0,50, 0,97). La mediana de la SLP2 en la cohorte sin mutación del gBRCA fue de 19,5 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 16,1 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,80; IC 95%: 0,63, 1,02).

### Análisis de Supervivencia General en NOVA

Los análisis de supervivencia general fueron medidas de resultado secundarias en el estudio NOVA. En el análisis final de supervivencia general, la mediana de la SG en la cohorte de mutación del gBRCA (n = 203) fue de 40,9 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 38,1 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=0,85; IC 95%: 0,61, 1,20). La madurez de la cohorte para la cohorte de mutación del gBRCA fue del 76%. La mediana de la SG en la cohorte sin mutación del gBRCA (n = 350) fue de 31,0 meses para los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con 34,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (CR=1,06; IC 95%: 0,81, 1,37). La madurez de la cohorte para la cohorte sin mutación del gBRCA fue del 79%.

### Análisis de Supervivencia General en NORA

Los resultados de supervivencia general de NOVA están respaldados por un análisis de SG de un estudio de registro regional de fase 3. NORA fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (n = 265) llevado a cabo en China para evaluar la eficacia y seguridad de ZEJULA como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer ovárico recurrente sensible al platino.

En función de un análisis de eventos preliminares de SG del estudio NORA, se observó una posible tendencia favorable

en la SG en el grupo de tratamiento de mantenimiento con *ZEJULA* en comparación con el placebo en la población ITT (44% de madurez), mutación del gBRCA (36% de madurez) y sin mutación del gBRCA (47% de madurez), a pesar de que un número considerable de pacientes en el grupo de placebo recibieron PARPI en tratamientos posteriores.

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 *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

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).

La SLP para todos los pacientes en el estudio (n=265) y para todos los pacientes con un DII (n=249) fue de 18.3 meses en el grupo de *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 todos los pacientes en el estudio y un cociente de riesgo de 0.30 (IC 95%: 0.21, 0.43) en los pacientes con DII.

Los pacientes que recibieron una dosis inicial de *ZEJULA* de 200 mg representaron el 87.5% (155 de 177 casos) de pacientes que recibieron *ZEJULA* y tuvieron una media de SLP consistente con el grupo de *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.

## Información Preclínica

### Carcinogénesis o Mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con niraparib.

El niraparib no fue mutágeno en la prueba del ensayo de mutación bacteriana inversa (de Ames) pero fue clastógeno en un ensayo de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro* y en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de la rata *in vivo*. Esta 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.

### 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

#### Cápsula Dura

#### Contenido de la Cápsula

Estearato de magnesio

Lactosa monohidrato

#### Envoltura de la Cápsula

Dióxido de titanio (E 171)

Gelatina

Azul brillante FCF (E 133)

Eritrosina (E 127)

Tartrazina (E 102)

#### Tinta de Impresión

Shellac (E 904)

Propilenglicol (E 1520)

Hidróxido de potasio (E 525)

Óxido de hierro negro (E 172)

Hidróxido de sodio (E 524)

Povidona (E 1201)

Dióxido de titanio (E 171)

Cada envoltura de las cápsulas duras contiene el agente colorante de tartrazina (E 102) [0.0172 mg] (*consulte Advertencias y Precauciones*).

### Tabletas Recubiertas:

#### Núcleo de la Tableta

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Povidona

Dióxido de silicio

### Recubrimiento de la Tableta

Opadry II Gris (100 mg)

Opadry II Azul (200 mg)

Opadry II Verde (300 mg)

Agua purificada

### Vida Útil

La fecha de vencimiento se indica en el empaque.

### Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se encuentran detalladas en el empaque.

### Naturaleza y Contenido del Envase

Las cápsulas de *ZEJULA* se encuentran disponibles en blísteres perforados unidos de Aclar/PVC/Aluminio.

Las tabletas recubiertas de *ZEJULA* se encuentran disponibles en frascos cuadrados de polietileno de alta densidad y en blísteres de oPA/aluminio/PVC/aluminio/vinilo/acrílico en cajas de cartón.

### Incompatibilidades

No aplicable.

### Uso y Manipulación

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

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

**Número de versión: GDSv07-IPV07**

**Fecha de emisión: 8 de febrero de 2023**