

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб (niraparib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 254,5 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

Обвивката на всяка твърда капсула съдържа и 0,0172 mg оцветител тартразин (E 102).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Твърда капсула с размери приблизително 22 mm × 8 mm; бяло тяло с надпис „100 mg“, отпечатан с черно мастило, и лилаво капаче с надпис „Niraparib“, отпечатан с бяло мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zejula е показан:

- като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с напреднал епителен (FIGO Стадии III и IV) високостепенен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) след завършването на платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение.
- като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен епителен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) от платина-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zejula трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Първа линия поддържащо лечение на рак на яйчника

Препоръчителната начална доза Zejula е 200 mg (две капсули от 100 mg), приети веднъж дневно. За пациентките с тегло ≥ 77 kg и с изходен брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, обаче, препоръчителната начална доза Zejula е 300 mg (три капсули от 100 mg), приети веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.8).

Поддържащо лечение на рецидивирал рак на яйчника

Дозата е три 100 mg твърди капсули веднъж дневно, което се равнява на обща дневна доза 300 mg.

Пациентките трябва да бъдат инструктирани да приемат дозата приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на дозата преди лягане може да спомогне за овладяване на гаденето.

Препоръчително е лечението да продължава до прогресия на заболяването или токсичност.

Пропусната доза

Ако пациентка пропусне доза, тя трябва да приеме следващата си доза в обичайното планирано време.

Адаптиране на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции са изброени в таблици 1, 2 и 3.

По принцип е препоръчително лечението първо да се прекъсне (но за не повече от 28 последователни дни), за да може пациентката да се възстанови от нежеланата реакция, а след това да се възобнови със същата доза. Ако нежеланата реакция се повтори, се препоръчва да се прекъсне лечението и след това да се възобнови с по-ниска доза. Ако нежеланите реакции не са отшумели след 28-дневното прекъсване на дозата, препоръчва се лечението със Zejula да се прекрати. Ако нежеланите реакции не могат да бъдат овладени чрез тази стратегия на прекъсване и намаляване на дозата, препоръчва се лечението със Zejula да се прекрати.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Начално дозово ниво	200 mg	300 mg
Първоначално намаляване на дозата	100 mg/ден	200 mg/ден (две капсули от 100 mg)
Второ намаляване на дозата	Прекратяване на употребата на Zejula	100 mg/ден ^a (една капсула от 100 mg)

^a Ако се налага по-нататъшно намаляване на дозата под 100 mg/ден, да се прекрати употребата на Zejula.

Таблица 2: Промени на дозата при нехематологични нежелани реакции

Нехематологична, свързана с лечението нежелана реакция по СТСАЕ $\geq$ степен 3, при която не е приложима профилактика или нежеланата реакция продължава въпреки лечението	Първа поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни или до отзвучаване на нежеланата реакция. - Възобновете лечението със Zejula с намалено дозово ниво съгласно Таблица 1.
	Втора поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни или до отзвучаване на нежеланата реакция. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза или прекратете приема съгласно Таблица 1.
Свързана с лечението нежелана реакция по СТСАЕ $\geq$ степен 3, продължаваща повече от 28 дни, докато на пациентката се прилага Zejula 100 mg/ден	Прекратете лечението.

СТСАЕ = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общи терминологични критерии за нежелани събития)

Таблица 3: Промени на дозата при хематологични нежелани реакции

По време на лечението със Zejula, особено през началната фаза на лечение, са наблюдавани хематологични нежелани реакции. По тази причина е препоръчително всяка седмица по време на първия месец да се правят контролни изследвания на пълна кръвна картина (ПКК) и, ако е необходимо, дозата да се променя. След първия месец е препоръчително контролни изследвания на ПКК да се правят всеки месец, а след това периодично (вж. точка 4.4). Въз основа на индивидуалните лабораторни стойности може да има основания контролни изследвания да се правят всяка седмица и по време на втория месец.	
Хематологична нежелана реакция, налагаща трансфузия или поддържащо лечение с хематопоеичен растежен фактор	- При пациентки с брой тромбоцити $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ може да се обмисли евентуална трансфузия на тромбоцитна маса. Ако съществуват други рискови фактори за кървене, като едновременно приложение на антикоагулантни или антитромбоцитни лекарствени продукти, обмислете евентуално прекъсване на употребата на тези средства и/или трансфузия при по-висок праг на стойностите за брой тромбоцити. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1.
Брой тромбоцити $< 100\,000/\mu\text{l}$	Първа поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят на тромбоцитите се възстанови до $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Възобновете лечението със Zejula със същата или намалена доза съгласно Таблица 1 въз основа на клиничната оценка. - Ако, по което и да е време, броят тромбоцити е $< 75\,000/\mu\text{l}$, възобновяването на приема на нирапариб трябва да се извърши с намалена доза съгласно Таблица 1.
	Втора поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят тромбоцити се възстанови до $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1. - Прекратете лечението със Zejula, ако до 28 дни от прекъсването на приема броят на тромбоцитите не се възстанови до приемлива стойност, или ако дозата на пациентката вече е намалена на 100 mg дневно.
Брой неутрофили $< 1\,000/\mu\text{l}$ или хемоглобин $< 8\text{ g/dl}$	- Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят неутрофили се възстанови до $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ или докато хемоглобинът се възстанови до $\geq 9\text{ g/dl}$. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1. - Прекратете лечението със Zejula, ако до 28 дни от прекъсването на приема неутрофилите и/или хемоглобинът не се възстановят до приемливи стойности, или ако дозата на пациентката вече е намалена на 100 mg дневно.

Потвърдена диагноза на миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ)	Прекратете окончателно лечението със Zejula.
---	--

Пациентки с ниско телесно тегло при поддържащо лечение на рецидивирал рак на яйчника
Приблизително 25% от пациентките в проучването NOVA са с телесно тегло под 58 kg, а приблизително 25% от пациентките са с телесно тегло над 77 kg. Честотата на нежелани реакции степен 3 или 4 е по-висока при пациентките с ниско телесно тегло (78%), отколкото при пациентките с високо телесно тегло (53%). Само 13% от пациентките с ниско телесно тегло са останали на доза 300 mg след цикъл 3. При пациентките с телесно тегло под 58 kg може да се обмисли прилагане на начална доза 200 mg.

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки в старческа възраст (≥ 65 години). Има ограничени клинични данни при пациентки на възраст 75 или повече години.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Липсват данни при пациентки с тежка степен на бъбречно увреждане или с терминално бъбречно заболяване, които са на хемодиализа. Да се прилага с повишено внимание при такива пациентки (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки с лека степен на чернодробно увреждане (аспартатаминотрансфераза (AST) $>$ горна граница на нормата (ULN) и общ билирубин (TB) $\leq$ ULN или всяка стойност на AST и TB $> 1,0 \times - 1,5 \times$ ULN). При пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане (всяка стойност на AST и TB $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN) препоръчителната начална доза Zejula е 200 mg веднъж дневно. Липсват данни при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане (всяка стойност на AST и TB $> 3 \times$ ULN). Да се прилага с повишено внимание при такива пациентки (вижте точки 4.4 и 5.2).

Пациентки с функционален статус 2 до 4 по ECOG (Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group))

Липсват клинични данни при пациентки с функционален статус по ECOG 2 до 4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нирапариб при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Zejula е за перорално приложение. Капсулите трябва да се гълтат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Капсулите Zejula може да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични нежелани реакции

При пациентки, лекувани със Zejula, се съобщават хематологични нежелани реакции (тромбоцитопения, анемия, неутропения) (вж. точка 4.8). Пациентките с по-ниско телесно тегло или по-нисък изходен брой на тромбоцитите може да са с повишен риск от тромбоцитопения степен 3+ (вж. точка 4.2).

Препоръчително е през първия месец да се правят изследвания на пълна кръвна картина всяка седмица, последвани от контролни изследвания всеки месец през следващите 10 месеца на лечение, а след това периодично, за да се следи за клинично значими промени в който и да е от хематологичните параметри по време на лечението (вж. точка 4.2).

Ако пациентка развие тежка, персистираща хематологична токсичност, включително панцитопения, която не отзвучава в рамките на 28 дни след прекъсване на приема, лечението със Zejula трябва да се прекрати.

Поради риска от тромбоцитопения антикоагуланти и лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват броя на тромбоцитите, трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.8).

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

При пациентки, лекувани със Zejula като монотерапия или в комбинирана терапия по време на клиничните изпитвания и в постмаркетинговия период, са наблюдавани случаи на миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия (МДС/ОМЛ), включително такива с летален изход (вж. точка 4.8.).

В клинични изпитвания продължителността на лечението със Zejula при пациентките преди да развият МДС/ОМЛ варира от 0,5 месеца до > 4,9 години. Случаите са типични за вторичен, свързан с противоракова терапия МДС/ОМЛ. Всички пациентки преди това са лекувани с платина-базирани химиотерапевтични схеми, а много от тях са лекувани и с други увреждащи ДНК средства и лъчетерапия. Някои пациентки са имали анамнестични данни за потискане на костния мозък. В изпитването NOVA честотата на МДС/ОМЛ е по-висока в кохортата с *gBRCA*mut (7,4%), отколкото в кохортата без *gBRCA*mut (1,7%).

При подозрение за МДС/ОМЛ или продължителна хематологична токсичност пациентката трябва да бъде насочена към хематолог за по-нататъшна оценка. Ако се потвърди МДС/ОМЛ, лечението със Zejula трябва да се прекрати и пациентката да се лекува по съответния начин.

Хипертония, включително хипертонична криза

При употреба на Zejula са съобщавани случаи на хипертония, включително хипертонична криза (вж. точка 4.8). Преди започване на лечение със Zejula вече съществуващата хипертония трябва да е достатъчно добре контролирана. По време на лечението със Zejula контролно измерване на артериалното налягане трябва да се прави поне веднъж седмично през първите два месеца, да се проследява всеки месец през първата година, а след това периодично. Проследяване на кръвното налягане в домашни условия може да се обмисли при подходящи пациентки, с указание да се свържат с лекаря си в случай на повишаване на кръвното налягане.

Хипертонията трябва да се лекува медикаментозно с антихипертензивни лекарствени продукти, а също и чрез адаптиране на дозата Zejula (вж. точка 4.2), ако е необходимо. В клиничната програма стойностите на артериалното налягане са измервани на ден 1 от всеки 28-дневен цикъл, докато пациентките са продължавали лечението със Zejula. В повечето случаи хипертонията е контролирана достатъчно добре с приложение на стандартно антихипертензивно лечение, със или без адаптиране на дозата Zejula (вж. точка 4.2). В случаи

на хипертонична криза или в случай, когато клинично значима хипертония не може да бъде достатъчно добре контролирана с антихипертензивна терапия, лечението със Zejula трябва да се прекрати.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Съобщавани са случаи на PRES при пациентки на лечение със Zejula (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развиващи се симптоми, включващи гърчове, главоболие, променен психичен статус, зрителни нарушения или кортикална слепота, със или без свързана хипертония. Диагнозата PRES изисква потвърждение чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

В случай на PRES се препоръчва да се прекрати лечението със Zejula и да се лекуват специфичните симптоми, включително хипертонията. Безопасността на възобновяването на лечението със Zejula при пациент, при които се е проявявал PRES, не е установена.

Бременност/контрацепция

Zejula не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не желаят да използват високоефективна контрацепция по време на терапията и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза Zejula (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението на всички жени с детероден потенциал трябва да се прави тест за бременност.

Чернодробно увреждане

Като се имат предвид данните при пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане, пациентките с тежка степен на чернодробно увреждане биха могли да са с повишена експозиция на нирапариб и те трябва да бъдат внимателно проследявани (вижте точки 4.2 и 5.2).

Лактоза

Твърдите капсули Zejula съдържат лактоза монохидрат. Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Тартразин (Е 102)

Този лекарствен продукт съдържа тартразин (Е 102), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Комбинирането на нирапариб с ваксини или имуносупресори все още не е проучвано.

Данните от употребата на нирапариб в комбинация с цитотоксични лекарствени продукти са ограничени. По тази причина трябва да се подхожда с повишено внимание, ако нирапариб се прилага в комбинация с ваксини, имуносупресори или с други цитотоксични лекарствени продукти.

Фармакокинетични взаимодействия

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия с нирапариб.

Ефект на нирапариб върху други лекарствени продукти

Индукция на CYP1A2

In vitro нирапариб индуцира CYP1A2. По тази причина е препоръчително да се подхожда с повишено внимание, когато нирапариб се прилага в комбинация с активни вещества, чийто метаболизъм зависи от CYP1A2 и особено такива, които са с тесен терапевтичен прозорец (напр. клозапин, теофилин и ропиниrol).

Инхибиране на ефлуксни транспортери [P-гликопротеин (P-gp), протеин на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) и MATE1/2K]

In vitro нирапариб е инхибитор на P-gp. Тъй като липсват клинични данни, не може да се изключи възможността нирапариб да повишава системната експозиция на други лекарства, транспортирани посредством P-gp, които са чувствителни към инхибиране на P-gp в червата (напр. дабигатран етексилат).

In vitro нирапариб е инхибитор на BCRP. Клиничнозначимо взаимодействие със субстрати на BCRP не може да се изключи. Затова е препоръчително да се подхожда с повишено внимание, когато нирапариб се прилага в комбинация със субстрати на BCRP (напр. иринотекан, розувастатин, симвастатин, аторвастатин и метотрексат), поради риск от повишена системна експозиция.

Нирапариб е инхибитор на MATE1 и MATE2K *in vitro*. При съпътстващо приложение с нирапариб плазмените концентрации на метформин може да се повишат. При започване или спиране на нирапариб при пациенти на метформин се препоръчва стриктно следене на гликемията. Може да е необходима корекция на дозата на метформина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато са на лечение и трябва да не са бременни при започването на лечението. Преди лечение на всички жени с детероден потенциал трябва да се прави тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат високоефективна контрацепция по време на лечението и в следващите 6 месеца след приема на последната доза Zejula.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на нирапариб при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни. Съдейки по механизма на действие обаче, нирапариб би могъл да причини ембрионално или фетално увреждане, включително ембриолетални и тератогенни ефекти, когато се прилага на бременна жена.

Zejula не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали нирапариб или метаболитите му се екскретират в кърмата.

Кърменето е противопоказано в периода на приложение на Zejula и в продължение на 1 месец след приемане на последната доза (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета. При плъхове и кучета е наблюдавано обратимо намаляване на сперматогенезата (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zejula повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентки, които приемат Zejula, може да получат астения, умора, замайване или затруднена концентрация. Пациентки, които получат тези симптоми, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции с всякаква тежест, настъпили при $\geq 10\%$ от 851 пациентки на монотерапия със Zejula в сборния анализ на изпитванията PRIMA (начална доза 200 mg или 300 mg) и NOVA, са гадене, анемия, тромбоцитопения, умора, запек, повръщане, главоболие, безсъние, намален брой на тромбоцитите, неутропения, болка в корема, намален апетит, диария, диспнея, хипертония, астения, замайване, намален брой на неутрофилите, кашлица, артралгия, болка в гърба, намален брой на белите кръвни клетки и горещи вълни.

Най-честите сериозни нежелани реакции $> 1\%$ (честотата на нежеланите реакции, възникнали по време на лечението) са тромбоцитопения и анемия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са идентифицирани въз основа на клиничните изпитвания и постмаркетингово наблюдение при пациентки на монотерапия със Zejula (вж. таблица 4).

Честотите на поява на нежелани реакции са определени въз основа на сборните данни за нежелани събития от проучванията PRIMA и NOVA (фиксирана начална доза 300 mg/ден), където експозицията на пациентките е известна, и се определят както следва:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Табличен списък на нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
Инфекции и инфестации	Много чести инфекция на пикочните пътища Чести бронхит, конюнктивит	Нечести инфекция на пикочните пътища, бронхит

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия ^a	Чести миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести тромбоцитопения, анемия, неутропения, левкопения Нечести панцитопения, фебрилна неутропения	Много чести тромбоцитопения, анемия, неутропения Чести левкопения Нечести панцитопения, фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система	Чести свръхчувствителност ^b	Нечести свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести намален апетит Чести хипокалиемия	Чести хипокалиемия Нечести намален апетит
Психични нарушения	Много чести безсъние Чести тревожност, депресия, когнитивно разстройство ^b Нечести състояние на объркване	Нечести безсъние, тревожност, депресия, състояние на объркване
Нарушения на нервната система	Много чести главоболие, замаяване Чести дисгеузия Редки синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) ^a	Нечести главоболие
Сърдечни нарушения	Много чести сърцебиене Чести тахикардия	
Съдови нарушения	Много чести хипертония Редки хипертонична криза	Чести хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести диспнея, кашлица, назофарингит Чести епистаксис Нечести пневмонит	Нечести диспнея, епистаксис, пневмонит

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
Стомашно-чревни нарушения	Много чести гадене, запек, повръщане, болка в корема, диария, диспепсия Чести сухота в устата, подуване на корема, възпаление на лигавица, стоматит	Чести гадене, повръщане, болка в корема Нечести диария, запек, възпаление на лигавица, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести фоточувствителност, обрив	Нечести фоточувствителност, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести болка в гърба, артралгия Чести миалгия	Нечести болка в гърба, артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести умора, астения Чести периферен едем	Чести умора, астения
Изследвания	Чести повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на AST, повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на ALT, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, загуба на телесно тегло.	Чести повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на ALT Нечести повишени нива на AST, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта

СТСАЕ=Общи терминологични критерии за нежелани събития версия 4.02

^a Въз основа на данни от клинични изпитвания на нирапариб. Това не се ограничава само до основното проучване при монотерапия ENGOT-OV16.

^b Включва свръхчувствителност, лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив, ангиоедем и уртикария.

^c Включва разстройства на паметта, нарушена концентрация.

Нежеланите реакции, установени в групата на пациентките, на които е приложена начална доза Zejula от 200 mg въз основа на изходното телесно тегло или броя на тромбоцитите, са с подобна или по-малка честота в сравнение с групата, приемаща фиксирана начална доза 300 mg (Таблица 4).

Относно специфичната информация за честотата на тромбоцитопения, анемия и неутропения, вижте по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции (тромбоцитопения, анемия, неутропения), в това число клинични диагнози и/или лабораторни находки, обикновено са получавани в началото на периода на лечение с нирапариб, като честотата им е намалявала с течение на времето.

В проучванията NOVA и PRIMA пациентките, подлежащи на терапия със Zejula, са имали следните изходни стойности на хематологичните параметри: общ брой на неутрофилите (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/ μl ; тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/ μl и хемоглобин ≥ 9 g/dl (NOVA) или ≥ 10 g/dl (PRIMA) преди лечението. По време на клиничната програма хематологичните нежелани реакции са лекувани с лабораторно проследяване и модификации на дозата (вж.

точка 4.2).

В проучването PRIMA пациентките, които са приемали начална доза Zejula въз основа на изходното телесно тегло или броя на тромбоцитите, тромбоцитопения степен ≥ 3 , анемия и неутропения са намалени от 48% до 21%, 36% до 23% и 24% до 15%, съответно, в сравнение с групата, приемаща фиксирана начална доза от 300 mg. Прекратяване на лечението поради тромбоцитопения, анемия и неутропения се е наложило съответно при 3%, 3%, и 2% от пациентките.

Тромбоцитопения

В проучването PRIMA при 39% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява тромбоцитопения степен 3/4 в сравнение с 0,4% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява от 22 дни (диапазон: 15 до 335 дни) и медиана на продължителността от 6 дни (диапазон: 1 до 374 дни). При 4% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на тромбоцитопения.

В проучването NOVA приблизително 60% от пациентките развиват някаква степен тромбоцитопения, а 34% от пациентките развиват тромбоцитопения степен 3/4. Тромбоцитопения от каквато и да е степен или тромбоцитопения степен 3/4 е настъпила при съответно 76% и 45% от пациентките с изходен брой тромбоцити под $180 \times 10^9/l$. Медианата на времето до първа поява на тромбоцитопения, независимо от степента и до първа поява на тромбоцитопения степен 3/4 е съответно 22 и 23 дни. Процентът на новите случаи на тромбоцитопения след интензивно модифициране на дозата по време на първите два месеца на лечение от цикъл 4 е 1,2%. Медианата на продължителността на събитията на тромбоцитопения от която и да е степен е 23 дни, а медианата на продължителността на тромбоцитопения степен 3/4 е 10 дни. Пациентки, лекувани със Zejula, които развиват тромбоцитопения, може да са с повишен риск от кръвоизлив. В клиничната програма тромбоцитопенията е овладявана чрез провеждане на контролни лабораторни изследвания, модифициране на дозата и трансфузия на тромбоцитна маса, когато е необходимо (вж. точка 4.2). Прекратяване на лечението поради събития на тромбоцитопения (тромбоцитопения и намален брой тромбоцити) има при приблизително 3% от пациентките.

В проучването NOVA при 13% (48/367) от пациентките се появява кървене успоредно с тромбоцитопения. Всички случаи на кървене с паралелна тромбоцитопения са с тежест степен 1 или 2, с изключение на един случай със степен 3 петехии и кръвоизлив, проявили се успоредно със сериозна нежелана реакция панцитопения. Тромбоцитопения се появява по-често при пациентки, при които изходното ниво на тромбоцитите е по-малко от $180 \times 10^9/l$. При около 76% от пациентките с по-нисък изходен брой на тромбоцитите ($< 180 \times 10^9/l$), които приемат Zejula, се проявява тромбоцитопения от някаква степен и при 45% от пациентките се проявява тромбоцитопения степен 3/4. При $< 1\%$ от пациентките, приемащи нирапариб, е установена панцитопения.

Анемия

В проучването PRIMA при 31% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява анемия степен 3/4 в сравнение с 2% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява от 80 дни (диапазон: 15 до 533 дни) и медиана на продължителността от 7 дни (диапазон: 1 до 119 дни). При 2% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на анемия.

В проучването NOVA приблизително 50% от пациентките развиват някаква степен анемия, а 25% от пациентките разват анемия степен 3/4. Медианата на времето до първа поява на анемия от която и да е степен е 42 дни, а медианата на времето до първа поява на събитията степен 3/4 е 85 дни. Медианата на продължителността на събитията на анемия от която и да е степен е 63 дни, а медианата на продължителността на събитията степен 3/4 е 8 дни. Анемия от която и да е степен може да персистира по време на лечението със Zejula. В клиничната програма анемията е овладявана чрез провеждане на контролни лабораторни изследвания, модифициране на дозата (вж. точка 4.2) и, когато е необходимо, трансфузии на еритроцитна маса.

Прекратяване на лечението поради анемия има при 1% от пациентките.

Неутропения

В проучването PRIMA при 21% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява неутропения степен 3/4 в сравнение с 1% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява 29 дни (диапазон: 15 до 421 дни) и медиана на продължителността 8 дни (диапазон: 1 до 42 дни). При 2% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на неутропения.

В проучването NOVA приблизително 30% от пациентките развиват някаква степен неутропения, а 20% от пациентките развиват неутропения степен 3/4. Медианата на време до първа поява на неутропения от която и да е степен е 27 дни, а медианата на време до първа поява на събитията степен 3/4 е 29 дни. Медианата на продължителността на събитията на неутропения от която и да е степен е 26 дни, а медианата на продължителността на събитията степен 3/4 е 13 дни. Освен това на приблизително 6% от лекуваните с нирапариб пациентки е приложен гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) като съпътстваща терапия за неутропения. Прекратяване на лечението поради събития на неутропения има при 2% от пациентките.

Миелодиспластичен синдром/Остра миелоидна левкемия

В клинични проучвания МДС/ОМЛ възниква при 1% от пациентките, лекувани със Zejula, като 41% от случаите са с летален изход. При 75-месечно проследяване на преживяемостта честотата е по-висока при пациентки с рецидивирал рак на яйчника, които са получили 2 или повече линии предходна химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина, и при пациентки с герминативна мутация в *BRCA* (germline *BRCA* mutation – *gBRCAmut*). При всички пациентки са налице потенциални допринасящи фактори за поява на МДС/ОМЛ, тъй като им е прилагана предходна химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина. Много от тях са лекувани и с други увреждащи ДНК средства и лъчетерапия. Повечето съобщения са при носителки на *gBRCAmut*. Някои пациентки са имали анамнестични данни за предишно раково заболяване или за потискане на костния мозък.

В проучването PRIMA честотата на МДС/ОМЛ при 74-месечно проследяване е 2,3% при пациентките, приемащи Zejula, и 1,6% при пациентките, приемащи плацебо.

В проучването NOVA при пациентки с рецидивирал рак на яйчника, на които са приложени поне две предходни линии химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина, общата честота на МДС/ОМЛ при 75-месечно проследяване е 3,8% при пациентките, приемащи Zejula, и 1,7% при пациентките, приемащи плацебо. В кохортите с *gBRCAmut* и без *gBRCAmut* честотите на МДС/ОМЛ са съответно 7,4% и 1,7% при пациентките, приемащи Zejula, и 3,1% и 0,9% при пациентките, приемащи плацебо.

Хипертония

В проучването PRIMA при 6% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява хипертония степен 3/4 в сравнение с 1% при приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява 50 дни (диапазон: 1 до 589 дни) и медиана на продължителността 12 дни (диапазон: 1 до 61 дни). Няма пациентки, при които лечението със Zejula да е прекратено поради хипертония.

В проучването NOVA 19,3% от пациентките, лекувани със Zejula, развиват някаква степен хипертония. 8,2% от пациентките развиват хипертония степен 3/4. Хипертонията е овладявана лесно с антихипертензивни лекарствени продукти. Прекратяване на лечението поради хипертония има при < 1% от пациентките.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациентки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва специфично лечение при предозиране със Zejula и симптомите на предозиране не са установени. При предозиране лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и трябва да лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XK02.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Нирапариб е инхибитор на ензимите PARP1 и PARP2 [поли (АДФ-рибоза) полимераза (PARP)], които играят роля в репарацията на ДНК. *In vitro* проучванията показват, че индуцираната от нирапариб цитотоксичност може да включва инхибиране на PARP ензимната активност и увеличаване на формирането на PARP-ДНК комплекси, което води до повреждане на ДНК, апоптоза и клетъчна смърт. Повишена, индуцирана от нирапариб, цитотоксичност е наблюдавана в туморни клетъчни линии със или без дефицит на тумор-супресорните гени, свързани с рак на гърдата (*BRCA*) 1 и 2. При ортотопично ксенотрансплантирани в мишки тумори от пациентки с високостепенен серозен карцином на яйчника е установено, че нирапариб намалява туморния растеж при тумори с мутация в *BRCA* 1 и 2, при тумори с див тип *BRCA*, но с дефицит на хомоложна рекомбинация, и при тумори с див тип *BRCA* без откриваем дефицит на хомоложна рекомбинация.

Клинична ефикасност и безопасност

Първа линия поддържащо лечение на рак на яйчника

PRIMA е двойнослепо плацебо-контролирано изпитване фаза 3, при което пациентки ($n = 733$) с пълен или частичен отговор към платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение са рандомизирани в съотношение 2:1 съответно в група на нирапариб или на съответстващо плацебо. PRIMA е започнало с начална доза 300 mg дневно при 475 пациентки (от които 317 са рандомизирани в рамото на нирапариб и 158 – в рамото на плацебо) в непрекъснати 28-дневни цикли. Началната доза в проучването PRIMA е променена с Промяна 2 на протокола. От тогава нататък при пациентките с изходно телесно тегло ≥ 77 kg и изходен брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ е прилагана начална доза нирапариб 300 mg дневно ($n = 34$) или плацебо ($n = 21$), а при пациентките с изходно телесно тегло < 77 kg или изходен брой на тромбоцитите $< 150\,000/\mu\text{l}$ е прилаган нирапариб 200 mg дневно ($n = 122$) или плацебо ($n = 61$).

Пациентките са рандомизирани след завършване на платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение със или без хирургия. Участниците са рандомизирани в рамките на 12 седмици от първия ден на последния цикъл химиотерапия. Участниците имат ≥ 6 и ≤ 9 цикли на платина-базирана терапия. След интервална циторедуктивна хирургия участниците имат ≥ 2 постоперативни цикъла на платина-базирана терапия. Пациентки, които са лекувани с бевацизумаб с химиотерапията, но не могат да се лекуват с бевацизумаб като поддържаща терапия, не са изключени от проучването. Не са включвани пациентки с предходно лечение с

инхибитор на PARP (PARP inhibitor – PARPi), включително нирапариб. Пациентки, преминали неоадювантна химиотерапия, последвана от интервална циторедуктивна хирургия, са включвани, както при наличие, така и при липса на видим резидуален тумор. Пациентките със стадий III заболяване, които имат пълна циторедукция (т.е. без видимо остатъчно заболяване) след първична циторедуктивна хирургия, са изключени. Рандомизацията е стратифицирана по най-добър отговор по време на платина-базираната терапия като първа линия (пълен отговор срещу частичен отговор), неоадювантна химиотерапия (Да срещу Не) и статус по отношение на дефицит на хомоложна рекомбинация (homologous recombination deficiency – HRD) [позитивен (HR дефицит) срещу негативен (без HR дефицит) или неизвестен]. Тестването за HRD е направено посредством HRD тест на туморна тъкан, получена по време на началната диагноза. Нивата на СА-125 трябва да са в нормалните граници (или СА-125 да се понижи с > 90%) по време на първа линия лечение на пациентката и да бъдат стабилни за поне 7 дни.

Пациентките започват лечението в Цикъл 1/Ден 1 (Ц1/Д1) с нирапариб 200 mg или 300 mg или прием на съответстващо плацебо, прилагани всеки ден в непрекъснати 28-дневни цикли. Насрочени са клинични визити по време на всеки цикъл (4 седмици $\pm$ 3 дни).

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (progression-free survival – PFS), определена от заслепен независим централен преглед (BICR) съгласно RECIST, версия 1.1. Анализът по отношение на PFS е извършен йерархично: първо при популацията с HR дефицит и след това в общата популация. Вторичните крайни точки за ефикасност включват PFS след първата последваща терапия (PFS2) и общата преживяемост (overall survival – OS) (Таблица 5). Медианата на възрастта е 62 години при пациентките, рандомизирани на нирапариб (диапазон от 32 до 85 години), и при пациентките, рандомизирани на плацебо (диапазон от 33 до 88 години). Осемдесет и девет процента от всички пациентки са от бялата раса. Шестдесет и девет процента от пациентките, рандомизирани на нирапариб, и 71% от пациентките, рандомизирани на плацебо, са с функционален статус 0 по скалата на ECOG към момента на включване в изпитването. В общата популация 65% от пациентките са със заболяване стадий III и 35% са със заболяване стадий IV. В общата популация мястото на първичния тумор при повечето пациентки ($\geq 80\%$) е яйчника; повечето пациентки ($> 90\%$) са с тумори със серозна хистология. Шестдесет и седем процента от пациентките са получавали неоадювантна химиотерапия. Шестдесет и девет процента от пациентките са с пълен отговор към платина-базираната химиотерапия, приложена като първа линия на лечение. При общо 6 пациентки в групата на Zejula като предишно лечение на рака на яйчника е прилаган бевацизумаб.

Проучването PRIMA показва статистически значимо подобрене по отношение на PFS при пациентките, рандомизирани на нирапариб, в сравнение с плацебо в популацията с HR дефицит и в общата популация (Таблица 5 и Фигури 1 и 2). Резултатите относно ефикасността от окончателния анализ на данните за OS са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност – PRIMA

	Популация с HR дефицит		Обща популация	
	Zejula (N = 247)	Плацебо (N = 126)	Zejula (N = 487)	Плацебо (N = 246)
Първична крайна точка (определена посредством BICR)				
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Коефициент на риска (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
р-стойност	<0,0001		<0,0001	

	Популация с HR дефицит		Обща популация	
	Zejula (N = 247)	Плацебо (N = 126)	Zejula (N = 487)	Плацебо (N = 246)
Вторични крайни точки^{а, б, в}				
Медиана на PFS2, месеци (95% CI)	43,4 (37,2; 54,1)	39,3 (30,3; 55,7)	30,1 (27,1; 33,1)	27,6 (24,2; 33,1)
Коефициент на риска (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Медиана на OS, месеци ^г (95% CI)	71,9 (55,5; NE)	69,8 (51,6; NE)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Коефициент на риска (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценена; PFS2 = PFS след първата последваща терапия; OS = обща преживяемост.

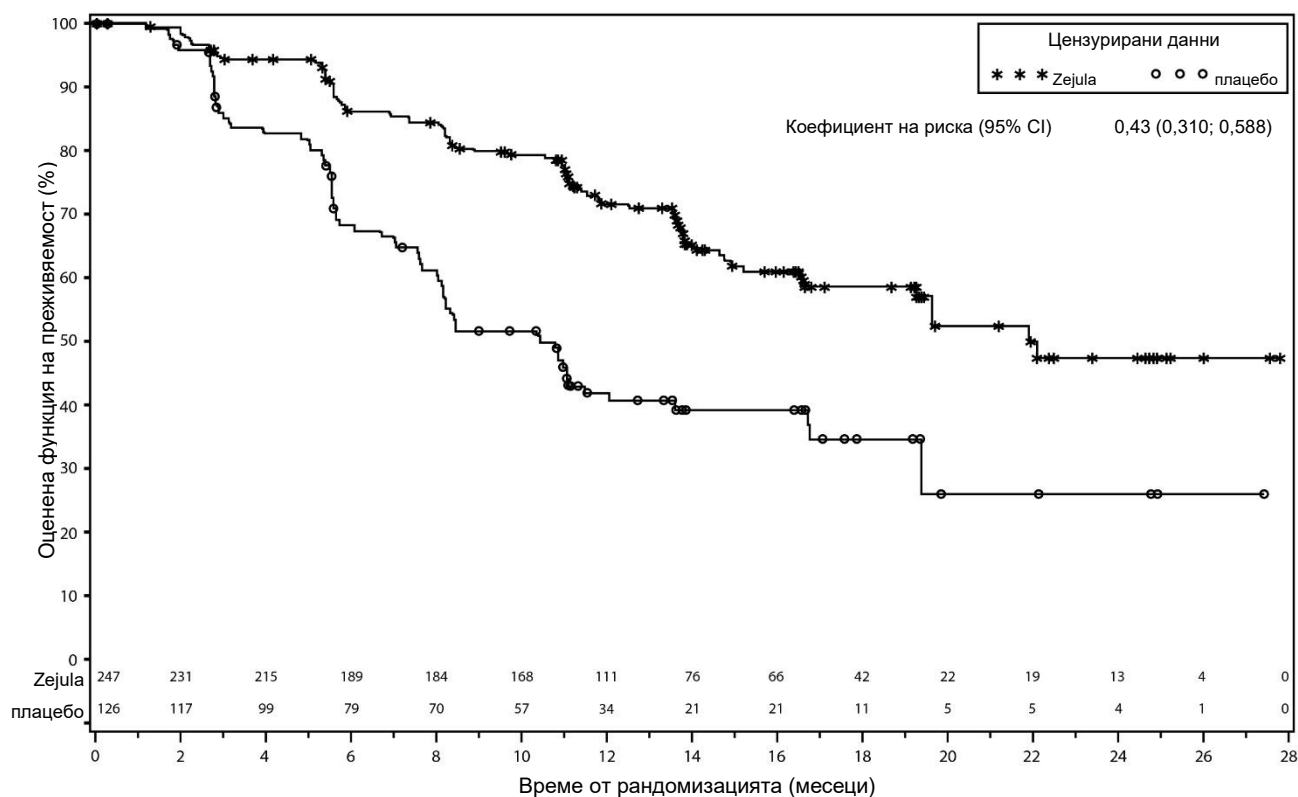
^а Данни от окончателния анализ

^б В популацията с HR дефицит и в общата популация съответно при 15,8% и 11,7% от пациентките в рамото на Zejula е прилагана последваща терапия с PARPi.

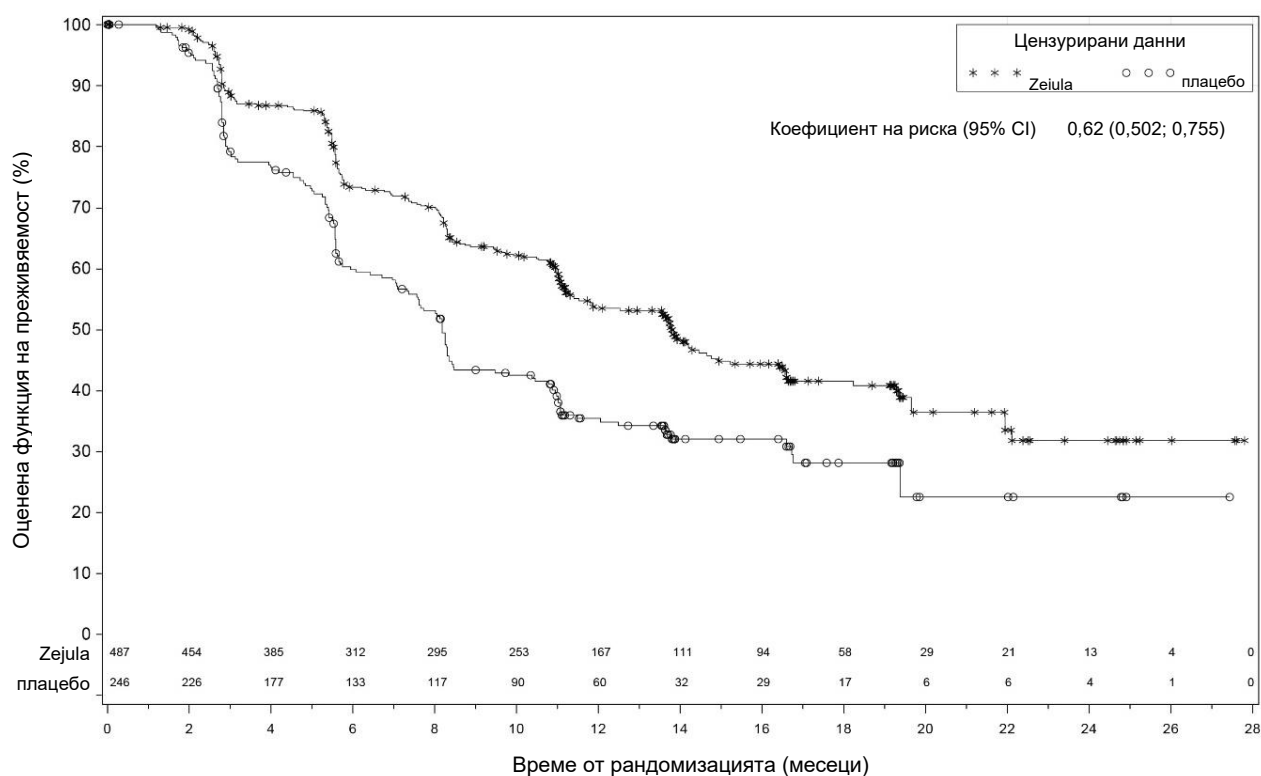
^в В популацията с HR дефицит и в общата популация съответно при 48,4% и 37,8% от пациентките на плацебо е прилагана последваща терапия с PARPi.

^г В обхванатия период за определяне на OS смъртността в популацията с HR дефицит е достигнала 49,6%, а в общата популация – 62,5%.

Фигура 1: Преживяемост без прогресия в популацията с HR дефицит – проучване PRIMA (ITT популация)



Фигура 2: Преживяемост без прогресия в общата популация – проучване PRIMA (ITT популация)



Подгрупови анализи за PFS

В популацията с HR дефицит е установен коефициент на риска 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) за PFS в подгрупата на пациентките с рак на яйчника с мутация в *BRCA* (n = 223). В подгрупата на пациентките с HR дефицит без мутация в *BRCA* (n = 150) е установен коефициент на риска 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

Медианата на PFS в популацията без HR дефицит (n = 249) е 8,1 месеца при пациентките, рандомизирани на Zejula, и 5,4 месеца при пациентките на плацебо, с коефициент на риска 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

В изследователските подгрупови анализи на пациентките, на които е прилагана доза 200 mg или 300 mg Zejula въз основа на изходното телесно тегло или изходния брой на тромбоцитите, е установена сравнима ефикасност (оценена от изследователя PFS) с коефициент на риска 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) за PFS в популацията с HR дефицит, и с коефициент на риска 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) в общата популация. В подгрупата без HR дефицит дозата 200 mg изглежда е с по-малък терапевтичен ефект в сравнение с дозата 300 mg.

Подгрупови анализи за OS

За OS в подгрупата на пациентките с HR дефицит с рак на яйчника с мутация в *BRCA* (n = 223) е установен коефициент на риска 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). В подгрупата на пациентките с HR дефицит без мутация в *BRCA* (n = 149) е установен коефициент на риска 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

Медианата на OS в популацията без HR дефицит (n = 249) е 36,6 месеца при пациентките, рандомизирани на Zejula, и 32,2 месеца при пациентките на плацебо, с коефициент на риска 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Поддържащо лечение на чувствителен към платина рецидивирал рак на яйчника

Безопасността и ефикасността на нирапариб като поддържаща терапия са проучени в едно рандомизирано двойнослепо плацебо-контролирано международно изпитване фаза 3 (NOVA) при пациентки с рецидивирал, предимно високостепенен, серозен епителен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са показали чувствителност към платина, дефиниран като пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) за повече от шест месеца към предпоследната приложена им платина-базирана терапия. За да е подходяща за лечение с нирапариб, пациентката трябва да има отговор (CR или PR) след завършване на последната приложена платина-базирана химиотерапия. Нивата на СА-125 след последното приложено лечение с платина трябва да са нормални (или $> 90\%$ понижаване на нивата на СА-125 в сравнение с изходното ниво) и стабилни за най-малко 7 дни. Пациентките не трябва да са били преди това на терапия с PARPi, включително Zejula. Допустимите за включване пациентки са разделени в две кохорти въз основа на резултатите им от изследването за герминативна *BRCA* (*gBRCA*) мутация. Във всяка от кохортите пациентките са рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат нирапариб или плацебо. Пациентките са включени в кохортата с *gBRCAmut* въз основа на кръвните проби за анализ за *gBRCA*, взети преди рандомизирането. Изследването за туморна *BRCA* (*tBRCA*) мутация и за HR дефицит е извършено с теста за HRD на туморната тъкан, взета при първоначалното диагностициране или при установяване на рецидива.

Рандомизирането във всяка от кохортите е стратифицирано по време до прогресия след предпоследната терапия с платина преди включване в проучването (6 до < 12 месеца и ≥ 12 месеца), по това дали заедно с предпоследната или последната схема на лечение с платина пациентките са получавали бевацизумаб, или не, и по най-добър отговор по време на най-скорошната схема на лечение с платина (пълен отговор или частичен отговор).

В цикъл 1/ден 1 (Ц1/Д1) пациентките са започнали лечение с 300 mg нирапариб или прием на съответстващо плацебо, прилагани всеки ден, в непрекъснати 28-дневни цикли. Клинични визити са провеждани при всеки цикъл (4 седмици $\pm$ 3 дни).

В проучването NOVA при 48% от пациентките има прекъсване на приема в цикъл 1. При приблизително 47% от пациентките лечението е възобновено с намалена доза през цикъл 2.

Най-често прилаганата доза при лекуваните с нирапариб пациентки в проучването NOVA е 200 mg.

Преживяемостта без прогресия (PFS) е определена според версия 1.1 на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) или според клиничните признаци и симптоми и увеличени нива на СА-125. PFS е измерена от времето на рандомизиране (което се е провело до 8 седмици след завършване на схемата на химиотерапия) до прогресия на заболяването или смърт.

Първичният анализ за ефикасност по отношение на PFS е извършен чрез заслепена централизирана независима оценка и е проспективно определен и оценен поотделно за кохортата с *gBRCAmut* и за кохортата без *gBRCAmut*. Анализите на общата преживяемост (OS) са измерител на резултата по една от вторичните крайни точки.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват интервал без химиотерапия (chemotherapy-free interval – CFI), време до първата последваща терапия (time to first subsequent therapy – TFST), PFS след първата последваща терапия (PFS2) и OS.

Демографските данни, характеристиките на заболяването на изходно ниво и анамнезата на предходно лечение като цяло са балансирано разпределени между групите на нирапариб и плацебо в кохортите с *gBRCAmut* ($n = 203$) и без *gBRCAmut* ($n = 350$). Медианата на възрастта в групите на лечение и кохортите варира от 57 до 63 години. Първичната локализация на тумора при повечето пациентки ($> 80\%$) във всяка от кохортите е яйчникът. Повечето пациентки

(> 84%) имат тумори със серозна хистология. Голям дял от пациентките в двете групи на лечение и в двете кохорти са получили 3 или повече предходни линии химиотерапия, в това число 49% и 34% от пациентките на нирапариб в кохортите съответно с *gBRCA*mut и без *gBRCA*mut. Повечето пациентки са на възраст от 18 до 64 години (78%), от бялата раса (86%) и с функционален статус 0 по скалата на ECOG (68%).

В кохортата с *gBRCA*mut медианата на броя цикли на лечение е по-висока в групата на нирапариб, отколкото в групата на плацебо (съответно 14 и 7 цикъла). Повече пациентки в групата на нирапариб са продължили приема над 12 месеца, в сравнение с пациентките в групата на плацебо (съответно 54,4% и 16,9%). В цялата кохорта без *gBRCA*mut медианата на броя цикли на лечение е по-висока в групата на нирапариб, отколкото в групата на плацебо (съответно 8 и 5 цикъла). Повече пациентки в групата на нирапариб са продължили приема над 12 месеца, в сравнение с пациентките в групата на плацебо (съответно 34,2% и 21,1%).

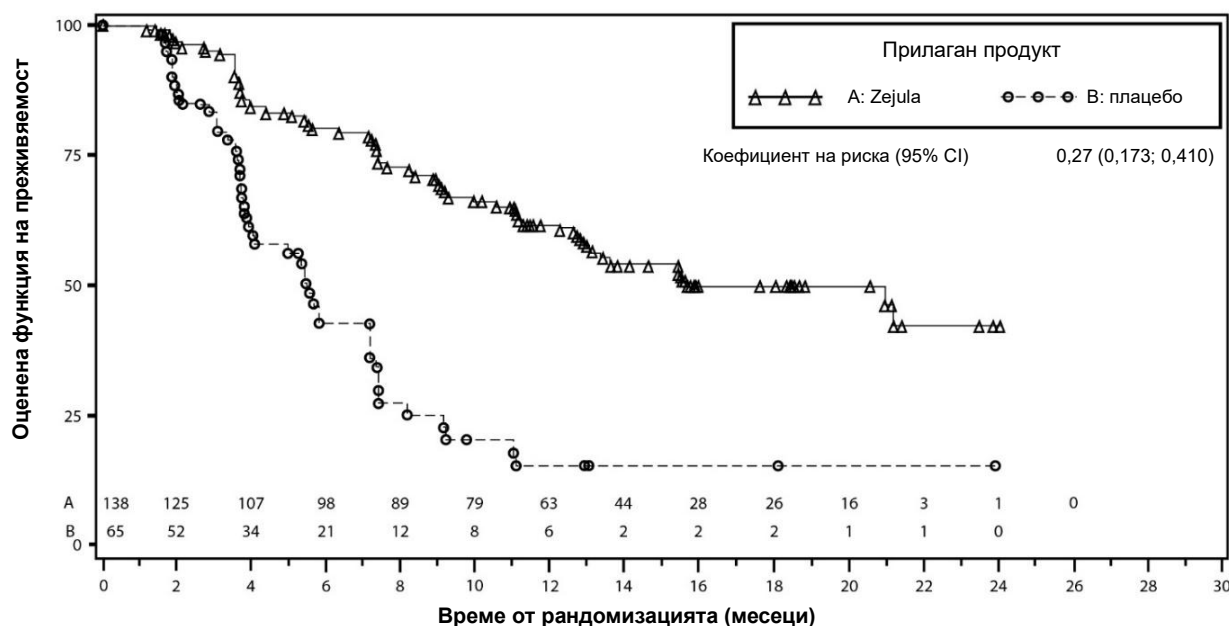
Проучването е постигнало основната си цел за статистически значимо подобрене в PFS при поддържаща монотерапия с нирапариб в сравнение с плацебо в кохортата с *gBRCA*mut, както и в цялата кохорта без *gBRCA*mut. В таблица 6 и фигури 3 и 4 са дадени резултатите за първичната крайна точка PFS в популациите за първична ефикасност (кохортата с *gBRCA*mut и цялата кохорта без *gBRCA*mut).

Таблица 6: Резюме на резултатите за първичните цели на проучването NOVA

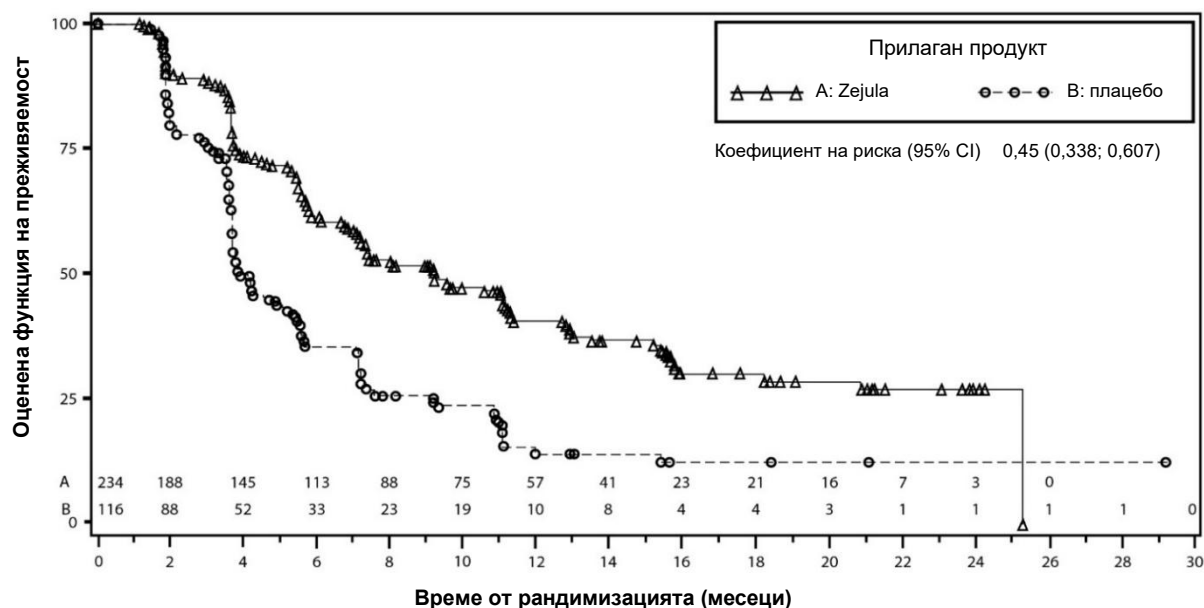
	Кохорта с <i>gBRCA</i> mut		Кохорта без <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Плацебо (N = 65)	Zejula (N = 234)	Плацебо (N = 116)
Медиана на PFS (95% CI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-стойност	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риска (Zejula:плацебо) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценена.

Фигура 3: Преживяемост без прогресия в кохортата с *gBRCA*mut, съгласно оценката на независимата комисия за преглед на данните – проучване NOVA (в intent-to-treat (ITT) популацията)



Фигура 4: Преживяемост без прогресия в цялата кохорта без *gBRCA*mut, съгласно оценката на независимата комисия за преглед на данните – проучване NOVA (в ИТТ популацията)



Вторични крайни точки за ефикасност в NOVA

При окончателния анализ медианата на PFS2 в кохортата с *gBRCA*mut е 29,9 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 22,7 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,70, 95% CI: 0,50; 0,97). Медианата на PFS2 в кохортата без *gBRCA*mut е 19,5 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 16,1 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,80, 95% CI: 0,63; 1,02).

При окончателния анализ на общата преживяемост медианата на OS в кохортата с *gBRCA*mut (n = 203) е 40,9 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 38,1 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,85, 95% CI: 0,61; 1,20). Смъртността при планираното време на проследяване в кохортата с *gBRCA*mut е 76%. Медианата на OS в кохортата без *gBRCA*mut (n = 350) е 31,0 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 34,8 месеца при пациентките на плацебо (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Смъртността при планираното време на проследяване в кохортата без *gBRCA*mut е 79%.

Съобщавани от пациентките резултати

Данните от съобщаваните от пациентките резултати, събрани посредством валидирани въпросници (Индекс на овариалните симптоми (FOSI) и Европейски стандартизиран въпросник за качество на живот в 5 въпроса (EQ-5D)) показват, че при лекуваните с нирапариб пациентки не е съобщена разлика в сравнение с плацебо по отношение на показателите, свързани с качеството на живот.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ZeJula във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на яйчника, с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на единична доза 300 mg нирапариб измеримо количество нирапариб в плазмата е установено в рамките на 30 минути, а средната върхова плазмена концентрация ($C_{\max}$) на нирапариб е достигната след 3 до 5 часа (диапазон 508 – 875 ng/ml в различните проучвания). След многократно приложение на перорални дози нирапариб от 30 mg до 400 mg веднъж дневно, кумулацията на нирапариб е 2- до 3-кратна.

Системната експозиция ($C_{\max}$ и AUC) на нирапариб се увеличава пропорционално с повишаване на дозата от 30 mg до 400 mg. Абсолютната бионаличност на нирапариб е приблизително 73%, което показва минимален метаболизъм при първо преминаване. В един популационен фармакокинетичен анализ на нирапариб интериндивидуалната вариабилност на бионаличността е изчислена като коефициент на вариация (CV) 33,8%.

Фармакокинетиката на нирапариб след приложение на капсула 300 mg нирапариб не се повлиява съществено от съпътстващ прием на храна с високо съдържание на мазнини ($C_{\max}$ се понижава с 22%, а $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ се повишава с 10% в сравнение с прием на гладно; вж. точка 4.2).

Доказано е, че таблетките и капсулите са биоеквивалентни. След приложение на една таблетка от 300 mg или три капсули по 100 mg нирапариб на гладно при 108 пациент(к)и със солиден тумор 90%-ният доверителен интервал на отношенията на средногеометричните $C_{\max}$, AUC_{last} и AUC_{∞} за таблетките спрямо капсулите попада в границите за биоеквивалентност (0,80 до 1,25).

Разпределение

Нирапариб се свързва в умерена степен с протеини в човешката плазма (83%), основно със серумен албумин. При популационен фармакокинетичен анализ на нирапариб, привидният обем на разпределение (V_d/F) е 1 206 l (на база пациентка с тегло 70 kg) при пациентки с рак (CV 18,4%), което показва висока степен на тъканно разпределение на нирапариб.

Биотрансформация

Нирапариб се метаболизира главно от карбоксилестерази (CE) до основен неактивен метаболит M1. В проучване на баланса на масите, M1 и M10 (образуваните впоследствие M1 глюкурониди) са основните циркулиращи метаболити.

Елиминиране

След приложение на единична перорална доза 300 mg нирапариб средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) на нирапариб варира от 44 до 54 часа (приблизително 2 дена) в различните проучвания. При популационен фармакокинетичен анализ привидният общ клирънс (CL/F) на нирапариб при пациентки с рак е 15,9 l/h (CV 24,0%).

Нирапариб се елиминира основно по хепатобилиарен път и чрез бъбреците. След перорално приложение на единична доза 300 mg [^{14}C]-нирапариб, средно 86,2% (диапазон 71% до 91%) от дозата се открива съответно в урината и фекалиите за период от 21 дни. 47,5% (диапазон 33,4% до 60,2%) от радиоактивно маркираната доза се открива в урината, а 38,8% (диапазон 28,3% до 47%) – във фекалиите. В обединени проби, събирани в продължение на 6 дена, 40% от дозата се открива в урината главно под формата на метаболити, а 31,6% от дозата се открива във фекалиите, главно под формата на непроменен нирапариб.

Проучвания *in vitro*

Нирапариб е индуктор на CYP1A2 *in vitro* (вж. точка 4.5).

Нирапариб е субстрат на P-gp и BCRP, но поради високата проникваща способност и бионаличност на нирапариб риск от клиничнозначими взаимодействия с лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери, е малко вероятен.

Нирапариб е инхибитор на P-gp, BCRP, MATE1/2K и транспортера на органични катиони 1 (organic cation transporter 1, OCT1) *in vitro* (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При популационния фармакокинетичен анализ пациентки с лека (креатининов клирънс 60 – 90 ml/min) и умерена (30 – 60 ml/min) степен бъбречно увреждане са с леко намален клирънс на нирапариб в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция. Разликата в експозицията не е основание за корекция на дозата. В клиничните проучвания не са установени пациентки с вече съществуваща тежка степен бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, които са на хемодиализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При популационния фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при пациентки с вече съществуваща лека степен на чернодробно увреждане ($n = 155$), то не е повлияло на клирънса на нирапариб. В едно клинично проучване с раково болни пациенти, при които са използвани NCI ODWG критериите за класификация на степента на чернодробно увреждане, AUC_{inf} на нирапариб при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане ($n = 8$) е 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) пъти по-голяма от AUC_{inf} на нирапариб при пациентите с нормална чернодробна функция ($n = 9$) сред прилагане на единична доза 300 mg. При пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва корекция на дозата на нирапариб (вж. точка 4.2). Умерената степен на чернодробно увреждане няма ефект върху C_{max} на нирапариб или свързването на нирапариб с протеините. Фармакокинетиката на нирапариб не е оценявана при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане (вижте точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло, възраст и раса

В популационния фармакокинетичен анализ е установено, че с повишаване на телесното тегло нараства обемът на разпределение на нирапариб. Не се открива влияние на теглото върху клирънса на нирапариб или цялостната експозиция.

В популационния фармакокинетичен анализ възрастта (в диапазона 26 до 91 години) не е значим фактор за клирънса или обема на разпределение на нирапариб.

Данните при различните раси не са достатъчни, за да се направи заключение относно влиянието на расата върху фармакокинетиката на нирапариб.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на нирапариб при педиатрични пациентки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакология, свързана с безопасността

In vitro нирапариб инхибира допаминовия транспортер (DAT) при нива на концентрация под нивата на експозиция при хора. При мишки единични дози нирапариб увеличават вътреклетъчните нива на допамин и метаболити в кортекса. В едното от две проучвания с приложение на единична доза при мишки е наблюдавана понижена локомоторна активност. Клиничната значимост на тези находки не е известна. Не е наблюдаван ефект върху поведенческите и/или неврологичните параметри в проучвания при многократно приложение при плъхове и кучета при изчислени нива на експозиция на ЦНС подобни на или под очакваните нива на терапевтична експозиция.

Токсичност при многократно прилагане

При плъхове и кучета е наблюдавана намалена сперматогенеза при нива на експозиция под клинично наблюдаваните и до голяма степен е обратима до 4 седмици след спиране на прилагането.

Генотоксичност

Нирапариб не е показал мутагенност при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames), но е показал кластогенност при *in vitro* тест за хромозомни аберации при бозайници и *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на плъхове. Тази кластогенност е съвместима с геномната нестабилност, дължаща се на първичната фармакология на нирапариб, и показва потенциал за генотоксичност при човека.

Репродуктивна токсикология

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при нирапариб.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност при нирапариб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Магнезиев стеарат

Лактоза монохидрат

Състав на капсулата

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

Брилянтно синьо FCF (E 133)

Еритрозин (E 127)

Тартразин (E 102)

Печатно мастило

Шеллак (E 904)

Пропиленгликол (E 1520)

Калиев хидроксид (E 525)

Железен оксид, черен (E 172)

Натриев хидроксид (E 524)

Повидон (E 1201)

Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от Aclar/PVC/алуминиево фолио в картонени опаковки по 84 × 1, 56 × 1 и 28 × 1 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1235/001
EU/1/17/1235/002
EU/1/17/1235/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 18 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб (niraparib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 34,7 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Сива овална (12 mm × 8 mm) филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и „Zejula“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zejula е показан:

- като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с напреднал епителен (FIGO Стадии III и IV) високостепенен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) след завършването на платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение.
- като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен епителен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) от платина-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zejula трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Първа линия поддържащо лечение на рак на яйчника

Препоръчителната начална доза Zejula е 200 mg (две таблетки от 100 mg), приети веднъж дневно. За пациентките с тегло ≥ 77 kg и с изходен брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, обаче, препоръчителната начална доза Zejula е 300 mg (три таблетки от 100 mg), приети веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.8).

Поддържащо лечение на рецидивирал рак на яйчника

Дозата е три таблетки по 100 mg веднъж дневно, което се равнява на обща дневна доза 300 mg.

Пациентките трябва да бъдат инструктирани да приемат дозата приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на дозата преди лягане може да спомогне за овладяване на

гаденето.

Препоръчително е лечението да продължава до прогресия на заболяването или токсичност.

Пропуснатата доза

Ако пациентка пропусне доза, тя трябва да приеме следващата си доза в обичайното планирано време.

Адаптиране на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции са изброени в таблици 1, 2 и 3.

По принцип е препоръчително лечението първо да се прекъсне (но за не повече от 28 последователни дни), за да може пациентката да се възстанови от нежеланата реакция, а след това да се възобнови със същата доза. Ако нежеланата реакция се повтори, се препоръчва да се прекъсне лечението и след това да се възобнови с по-ниска доза. Ако нежеланите реакции не са отшумели след 28-дневното прекъсване на дозата, препоръчва се лечението със Zejula да се прекрати. Ако нежеланите реакции не могат да бъдат овладени чрез тази стратегия на прекъсване и намаляване на дозата, препоръчва се лечението със Zejula да се прекрати.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Начално дозово ниво	200 mg	300 mg
Първоначално намаляване на дозата	100 mg/ден	200 mg/ден (две таблетки по 100 mg)
Второ намаляване на дозата	Прекратяване на употребата на Zejula	100 mg/ден ^a (една таблетка от 100 mg)

^a Ако се налага по-нататъшно намаляване на дозата под 100 mg/ден, да се прекрати употребата на Zejula.

Таблица 2: Промени на дозата при нехематологични нежелани реакции

Нехематологична, свързана с лечението нежелана реакция по СТСАЕ $\geq$ степен 3, при която не е приложима профилактика или нежеланата реакция продължава въпреки лечението	Първа поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни или до отзвучаване на нежеланата реакция. - Възобновете лечението със Zejula с намалено дозово ниво съгласно Таблица 1.
	Втора поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни или до отзвучаване на нежеланата реакция. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза или прекратете приема съгласно Таблица 1.
Свързана с лечението нежелана реакция по СТСАЕ $\geq$ степен 3, продължаваща повече от 28 дни, докато на пациентката се прилага Zejula 100 mg/ден	Прекратете лечението.

СТСАЕ = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общи терминологични критерии за нежелани събития)

Таблица 3: Промени на дозата при хематологични нежелани реакции

По време на лечението със Zejula, особено през началната фаза на лечение, са наблюдавани хематологични нежелани реакции. По тази причина е препоръчително всяка седмица по време на първия месец да се правят контролни изследвания на пълна кръвна картина (ПКК) и, ако е необходимо, дозата да се променя. След първия месец е препоръчително контролни изследвания на ПКК да се правят всеки месец, а след това периодично (вж. точка 4.4). Въз основа на индивидуалните лабораторни стойности може да има основания контролни изследвания да се правят всяка седмица и по време на втория месец.	
Хематологична нежелана реакция, налагаща трансфузия или поддържащо лечение с хематопоеичен растежен фактор	- При пациентки с брой тромбоцити $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ може да се обмисли евентуална трансфузия на тромбоцитна маса. Ако съществуват други рискови фактори за кървене, като едновременно приложение на антикоагулантни или антитромбоцитни лекарствени продукти, обмислете евентуално прекъсване на употребата на тези средства и/или трансфузия при по-висок праг на стойностите за брой тромбоцити. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1.
Брой тромбоцити $< 100\,000/\mu\text{l}$	Първа поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят на тромбоцитите се възстанови до $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Възобновете лечението със Zejula със същата или намалена доза съгласно Таблица 1 въз основа на клиничната оценка. - Ако, по което и да е време, броят тромбоцити е $< 75\,000/\mu\text{l}$, възобновяването на приема на нирапариб трябва да се извърши с намалена доза съгласно Таблица 1.
	Втора поява: - Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят тромбоцити се възстанови до $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1. - Прекратете лечението със Zejula, ако до 28 дни от прекъсването на приема броят на тромбоцитите не се възстанови до приемлива стойност, или ако дозата на пациентката вече е намалена на 100 mg дневно.
Брой неутрофили $< 1\,000/\mu\text{l}$ или хемоглобин $< 8\text{ g/dl}$	- Прекъснете лечението със Zejula за максимум 28 дни и правете контролни изследвания на кръвна картина всяка седмица, докато броят неутрофили се възстанови до $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ или докато хемоглобинът се възстанови до $\geq 9\text{ g/dl}$. - Възобновете лечението със Zejula с намалена доза съгласно Таблица 1. - Прекратете лечението със Zejula, ако до 28 дни от прекъсването на приема неутрофилите и/или хемоглобинът не се възстановят до приемливи стойности, или ако дозата на пациентката вече е намалена на 100 mg дневно.

Потвърдена диагноза на миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ)	Прекратете окончателно лечението със Zejula.
---	--

Пациентки с ниско телесно тегло при поддържащо лечение на рецидивирал рак на яйчника
Приблизително 25% от пациентките в проучването NOVA са с телесно тегло под 58 kg, а приблизително 25% от пациентките са с телесно тегло над 77 kg. Честотата на нежелани реакции степен 3 или 4 е по-висока при пациентките с ниско телесно тегло (78%), отколкото при пациентките с високо телесно тегло (53%). Само 13% от пациентките с ниско телесно тегло са останали на доза 300 mg след цикъл 3. При пациентките с телесно тегло под 58 kg може да се обмисли прилагане на начална доза 200 mg.

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки в старческа възраст (≥ 65 години). Има ограничени клинични данни при пациентки на възраст 75 или повече години.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Липсват данни при пациентки с тежка степен на бъбречно увреждане или с терминално бъбречно заболяване, които са на хемодиализа. Да се прилага с повишено внимание при такива пациентки (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки с лека степен на чернодробно увреждане (аспартатаминотрансфераза (AST) $>$ горна граница на нормата (ULN) и общ билирубин (TB) $\leq$ ULN или всяка стойност на AST и TB $> 1,0 \times - 1,5 \times$ ULN). При пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане (всяка стойност на AST и TB $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN) препоръчителната начална доза Zejula е 200 mg веднъж дневно. Липсват данни при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане (всяка стойност на AST и TB $> 3 \times$ ULN). Да се прилага с повишено внимание при такива пациентки (вижте точки 4.4 и 5.2).

Пациентки с функционален статус 2 до 4 по ECOG (Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group))

Липсват клинични данни при пациентки с функционален статус по ECOG 2 до 4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нирапариб при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Zejula е за перорално приложение.

Препоръчва се таблетките Zejula да се приемат без храна (най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене) или с лека храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични нежелани реакции

При пациентки, лекувани със Zejula, се съобщават хематологични нежелани реакции (тромбоцитопения, анемия, неутропения) (вж. точка 4.8). Пациентките с по-ниско телесно тегло или по-нисък изходен брой на тромбоцитите може да са с повишен риск от тромбоцитопения степен 3+ (вж. точка 4.2).

Препоръчително е през първия месец да се правят изследвания на пълна кръвна картина всяка седмица, последвани от контролни изследвания всеки месец през следващите 10 месеца на лечение, а след това периодично, за да се следи за клинично значими промени в който и да е от хематологичните параметри по време на лечението (вж. точка 4.2).

Ако пациентка развие тежка, персистираща хематологична токсичност, включително панцитопения, която не отзвучава в рамките на 28 дни след прекъсване на приема, лечението със Zejula трябва да се прекрати.

Поради риска от тромбоцитопения антикоагуланти и лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват броя на тромбоцитите, трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.8).

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

При пациентки, лекувани със Zejula като монотерапия или в комбинирана терапия по време на клиничните изпитвания и в постмаркетинговия период, са наблюдавани случаи на миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия (МДС/ОМЛ), включително такива с летален изход (вж. точка 4.8.).

В клинични изпитвания продължителността на лечението със Zejula при пациентките преди да развият МДС/ОМЛ варира от 0,5 месеца до > 4,9 години. Случаите са типични за вторичен, свързан с противоракова терапия МДС/ОМЛ. Всички пациентки преди това са лекувани с платина-базирани химиотерапевтични схеми, а много от тях са лекувани и с други увреждащи ДНК средства и лъчетерапия. Някои пациентки са имали анамнестични данни за потискане на костния мозък. В изпитването NOVA честотата на МДС/ОМЛ е по-висока в кохортата с *gBRCA*mut (7,4%), отколкото в кохортата без *gBRCA*mut (1,7%).

При подозрение за МДС/ОМЛ или продължителна хематологична токсичност пациентката трябва да бъде насочена към хематолог за по-нататъшна оценка. Ако се потвърди МДС/ОМЛ, лечението със Zejula трябва да се прекрати и пациентката да се лекува по съответния начин.

Хипертония, включително хипертонична криза

При употреба на Zejula са съобщавани случаи на хипертония, включително хипертонична криза (вж. точка 4.8). Преди започване на лечение със Zejula вече съществуващата хипертония трябва да е достатъчно добре контролирана. По време на лечението със Zejula контролно измерване на артериалното налягане трябва да се прави поне веднъж седмично през първите два месеца, да се проследява всеки месец през първата година, а след това периодично. Проследяване на кръвното налягане в домашни условия може да се обмисли при подходящи пациентки, с указание да се свържат с лекаря си в случай на повишаване на кръвното налягане.

Хипертонията трябва да се лекува медикаментозно с антихипертензивни лекарствени продукти, а също и чрез адаптиране на дозата Zejula (вж. точка 4.2), ако е необходимо. В клиничната програма стойностите на артериалното налягане са измервани на ден 1 от всеки 28-дневен цикъл, докато пациентките са продължавали лечението със Zejula. В повечето случаи хипертонията е контролирана достатъчно добре с приложение на стандартно антихипертензивно лечение, със или без адаптиране на дозата Zejula (вж. точка 4.2). В случаи

на хипертонична криза или в случай, когато клинично значима хипертония не може да бъде достатъчно добре контролирана с антихипертензивна терапия, лечението със Zejula трябва да се прекрати.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Съобщавани са случаи на PRES при пациентки на лечение със Zejula (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо неврологично нарушение, което може да се прояви с бързо развиващи се симптоми, включващи гърчове, главоболие, променен психичен статус, зрителни нарушения, или кортикална слепота, със или без свързана хипертония. Диагнозата PRES изисква потвърждение чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

В случай на PRES се препоръчва да се прекрати лечението със Zejula и да се лекуват специфичните симптоми, включително хипертонията. Безопасността на възобновяването на лечението със Zejula при пациент, при които се е проявявал PRES, не е установена.

Бременност/контрацепция

Zejula не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не желаят да използват високоефективна контрацепция по време на терапията и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза Zejula (вж. точка 4.6). Преди започване на лечението на всички жени с детероден потенциал трябва да се прави тест за бременност.

Чернодробно увреждане

Като се имат предвид данните при пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане, пациентките с тежка степен на чернодробно увреждане биха могли да са с повишена експозиция на нирапариб и те трябва да бъдат внимателно проследявани (вижте точки 4.2 и 5.2).

Лактоза

Филмираните таблетки Zejula съдържат лактоза монохидрат. Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Комбинирането на нирапариб с ваксини или имуносупресори все още не е проучвано.

Данните от употребата на нирапариб в комбинация с цитотоксични лекарствени продукти са ограничени. По тази причина трябва да се подхожда с повишено внимание, ако нирапариб се прилага в комбинация с ваксини, имуносупресори или с други цитотоксични лекарствени продукти.

Фармакокинетични взаимодействия

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия с нирапариб.

Ефект на нирапариб върху други лекарствени продукти

Индукция на CYP1A2

In vitro нирапариб индуцира CYP1A2. По тази причина е препоръчително да се подхожда с повишено внимание, когато нирапариб се прилага в комбинация с активни вещества, чийто метаболизъм зависи от CYP1A2 и особено такива, които са с тесен терапевтичен прозорец (напр. клозапин, теофилин и ропинирол).

Инхибиране на ефлуксни транспортери [P-гликопротеин (P-gp), протеин на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) и MATE1/2K]

In vitro нирапариб е инхибитор на P-gp. Тъй като липсват клинични данни, не може да се изключи възможността нирапариб да повишава системната експозиция на други лекарства, транспортирани посредством P-gp, които са чувствителни към инхибиране на P-gp в червата (напр. дабигатран етексилат).

In vitro нирапариб е инхибитор на BCRP. Клиничнозначимо взаимодействие със субстрати на BCRP не може да се изключи. Затова е препоръчително е да се подхожда с повишено внимание, когато нирапариб се прилага в комбинация със субстрати на BCRP (напр. иринотекан, розувастатин, симвастатин, аторвастатин и метотрексат), поради риск от повишена системна експозиция.

Нирапариб е инхибитор на MATE1 и MATE2K *in vitro*. При съпътстващо приложение с нирапариб плазмените концентрации на метформин може да се повишат. При започване или спиране на нирапариб при пациенти на метформин се препоръчва стриктно следене на гликемията. Може да е необходима корекция на дозата на метформина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато са на лечение и трябва да не са бременни при започването на лечението. Преди лечение на всички жени с детероден потенциал трябва да се прави тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат високоефективна контрацепция по време на лечението и в следващите 6 месеца след приема на последната доза Zejula.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на нирапариб при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни. Съдейки по механизма на действие обаче, нирапариб би могъл да причини ембрионално или фетално увреждане, включително ембриолетални и тератогенни ефекти, когато се прилага на бременна жена.

Zejula не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали нирапариб или метаболитите му се екскретират в кърмата.

Кърменето е противопоказано в периода на приложение на Zejula и в продължение на 1 месец след приемане на последната доза (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета. При плъхове и кучета е наблюдавано обратимо

намаляване на сперматогенезата (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zejula повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентки, които приемат Zejula, може да получат астения, умора, замайване или затруднена концентрация. Пациентки, които получават тези симптоми, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции с всякаква тежест, настъпили при $\geq 10\%$ от 851 пациентки на монотерапия със Zejula в сборния анализ на изпитванията PRIMA (начална доза 200 mg или 300 mg) и NOVA, са гадене, анемия, тромбоцитопения, умора, запек, повръщане, главоболие, безсъние, намален брой на тромбоцитите, неутропения, болка в корема, намален апетит, диария, диспнея, хипертония, астения, замайване, намален брой на неутрофилите, кашлица, артралгия, болка в гърба, намален брой на белите кръвни клетки и горещи вълни.

Най-честите сериозни нежелани реакции $> 1\%$ (честотата на нежеланите реакции, възникнали по време на лечението) са тромбоцитопения и анемия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са идентифицирани въз основа на клиничните изпитвания и постмаркетингово наблюдение при пациентки на монотерапия със Zejula (вж. таблица 4).

Честотите на поява на нежелани реакции са определени въз основа на сборните данни за нежелани събития от проучванията PRIMA и NOVA (фиксирана начална доза 300 mg/ден), където експозицията на пациентките е известна, и се определят както следва:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Табличен списък на нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
Инфекции и инфестации	Много чести инфекция на пикочните пътища Чести bronхит, конюнктивит	Нечести инфекция на пикочните пътища, бронхит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия ^a	Чести миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести тромбоцитопения, анемия, неутропения, левкопения	Много чести тромбоцитопения, анемия, неутропения

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
	Нечести панцитопения, фебрилна неутропения	Чести левкопения Нечести панцитопения, фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система	Чести свръхчувствителност ^б	Нечести свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести намален апетит Чести хипокалиемия	Чести хипокалиемия Нечести намален апетит
Психични нарушения	Много чести безсъние Чести тревожност, депресия, когнитивно разстройство ^в Нечести състояние на объркване	Нечести безсъние, тревожност, депресия, състояние на объркване
Нарушения на нервната система	Много чести главоболие, замайване Чести дисгеузия Редки синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) ^а	Нечести главоболие
Сърдечни нарушения	Много чести сърцебиене Чести тахикардия	
Съдови нарушения	Много чести хипертония Редки хипертонична криза	Чести хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести диспнея, кашлица, назофарингит Чести епистаксис Нечести пневмонит	Нечести диспнея, епистаксис, пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести гадене, запек, повръщане, болка в корема, диария, диспепсия Чести сухота в устата, подуване на корема, възпаление на лигавица, стоматит	Чести гадене, повръщане, болка в корема Нечести диария, запек, възпаление на лигавица, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести фоточувствителност, обрив	Нечести фоточувствителност, обрив

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции от всички степени по СТСАЕ	Честота на нежеланите реакции от степен 3 или 4 по СТСАЕ
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести болка в гърба, артралгия Чести миалгия	Нечести болка в гърба, артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести умора, астения Чести периферен едем	Чести умора, астения
Изследвания	Чести повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на AST, повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на ALT, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, загуба на телесно тегло.	Чести повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на ALT Нечести повишени нива на AST, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта

СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития версия 4.02

^a Въз основа на данни от клинични изпитвания на нирапариб. Това не се ограничава само до основното проучване при монотерапия ENGOT-OV16.

^b Включва свръхчувствителност, лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, лекарствен обрив, ангиоедем и уртикария.

^c Включва разстройства на паметта, нарушена концентрация.

Нежеланите реакции, установени в групата на пациентките, на които е приложена начална доза Zejula от 200 mg въз основа на изходното телесно тегло или броя на тромбоцитите, са с подобна или по-малка честота в сравнение с групата, приемаща фиксирана начална доза 300 mg (Таблица 4).

Относно специфичната информация за честотата на тромбоцитопения, анемия и неутропения, вижте по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции (тромбоцитопения, анемия, неутропения), в това число клинични диагнози и/или лабораторни находки, обикновено са получавани в началото на периода на лечение с нирапариб, като честотата им е намалявала с течение на времето.

В проучванията NOVA и PRIMA пациентките, подлежащи на терапия със Zejula, са имали следните изходни стойности на хематологичните параметри: общ брой на неутрофилите (ANC) $\geq 1\,500$ клетки/ μl ; тромбоцити $\geq 100\,000$ клетки/ μl и хемоглобин ≥ 9 g/dl (NOVA) или ≥ 10 g/dl (PRIMA) преди лечението. По време на клиничната програма хематологичните нежелани реакции са лекувани с лабораторно проследяване и модификации на дозата (вж. точка 4.2).

В проучването PRIMA пациентките, които са приемали начална доза Zejula въз основа на изходното телесно тегло или броя на тромбоцитите, тромбоцитопения степен ≥ 3 , анемия и неутропения са намалени от 48% до 21%, 36% до 23% и 24% до 15%, съответно, в сравнение с групата, приемаща фиксирана начална доза от 300 mg. Прекратяване на лечението поради тромбоцитопения, анемия и неутропения се е наложило съответно при 3%, 3%, и 2% от пациентките.

Тромбоцитопения

В проучването PRIMA при 39% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява тромбоцитопения степен 3/4 в сравнение с 0,4% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява от 22 дни (диапазон: 15 до 335 дни) и медиана на продължителността от 6 дни (диапазон: 1 до 374 дни). При 4% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на тромбоцитопения.

В проучването NOVA приблизително 60% от пациентките развиват някаква степен тромбоцитопения, а 34% от пациентките развиват тромбоцитопения степен 3/4. Тромбоцитопения от каквато и да е степен или тромбоцитопения степен 3/4 е настъпила при съответно 76% и 45% от пациентките с изходен брой тромбоцити под $180 \times 10^9/l$. Медианата на времето до първа поява на тромбоцитопения, независимо от степента и до първа поява на тромбоцитопения степен 3/4 е съответно 22 и 23 дни. Процентът на новите случаи на тромбоцитопения след интензивно модифициране на дозата по време на първите два месеца на лечение от цикъл 4 е 1,2%. Медианата на продължителността на събитията на тромбоцитопения от която и да е степен е 23 дни, а медианата на продължителността на тромбоцитопения степен 3/4 е 10 дни. Пациентки, лекувани със Zejula, които развиват тромбоцитопения, може да са с повишен риск от кръвоизлив. В клиничната програма тромбоцитопенията е овладявана чрез провеждане на контролни лабораторни изследвания, модифициране на дозата и трансфузия на тромбоцитна маса, когато е необходимо (вж. точка 4.2). Прекратяване на лечението поради събития на тромбоцитопения (тромбоцитопения и намален брой тромбоцити) има при приблизително 3% от пациентките.

В проучването NOVA при 13% (48/367) от пациентките се появява кървене успоредно с тромбоцитопения. Всички случаи на кървене с паралелна тромбоцитопения са с тежест степен 1 или 2, с изключение на един случай със степен 3 петехии и кръвоизлив, проявили се успоредно със сериозна нежелана реакция панцитопения. Тромбоцитопения се появява по-често при пациентки, при които изходното ниво на тромбоцитите е по-малко от $180 \times 10^9/l$. При около 76% от пациентките с по-нисък изходен брой на тромбоцитите ($< 180 \times 10^9/l$), които приемат Zejula, се проявява тромбоцитопения от някаква степен и при 45% от пациентките се проявява тромбоцитопения степен 3/4. При $< 1\%$ от пациентките, приемащи нирапариб, е установена панцитопения.

Анемия

В проучването PRIMA при 31% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява анемия степен 3/4 в сравнение с 2% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява от 80 дни (диапазон: 15 до 533 дни) и медиана на продължителността от 7 дни (диапазон: 1 до 119 дни). При 2% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на анемия.

В проучването NOVA приблизително 50% от пациентките развиват някаква степен анемия, а 25% от пациентките разват анемия степен 3/4. Медианата на времето до първа поява на анемия от която и да е степен е 42 дни, а медианата на времето до поява на събитията степен 3/4 е 85 дни. Медианата на продължителността на събитията на анемия от която и да е степен е 63 дни, а медианата на продължителността на събитията степен 3/4 е 8 дни. Анемия от която и да е степен може да персистира по време на лечението със Zejula. В клиничната програма анемията е овладявана чрез провеждане на контролни лабораторни изследвания, модифициране на дозата (вж. точка 4.2) и, когато е необходимо, трансфузии на еритроцитна маса. Прекратяване на лечението поради анемия има при 1% от пациентките.

Неутропения

В проучването PRIMA при 21% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява неутропения степен 3/4 в сравнение с 1% от приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява 29 дни (диапазон: 15 до 421 дни) и медиана на продължителността 8 дни (диапазон: 1 до 42 дни). При 2% от пациентките, приемащи нирапариб, лечението е прекратено поради появата на неутропения.

В проучването NOVA приблизително 30% от пациентките развиват някаква степен неутропения, а 20% от пациентките развиват неутропения степен 3/4. Медианата на време до първа поява на неутропения от която и да е степен е 27 дни, а медианата на време до първа поява на събитията степен 3/4 е 29 дни. Медианата на продължителността на събитията на неутропения от която и да е степен е 26 дни, а медианата на продължителността на събитията степен 3/4 е 13 дни. Освен това на приблизително 6% от лекуваните с нирапариб пациентки е приложен гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) като съпътстваща терапия за неутропения. Прекратяване на лечението поради събития на неутропения има при 2% от пациентките.

Миелодиспластичен синдром/Остра миелоидна левкемия

В клинични проучвания МДС/ОМЛ възниква при 1% от пациентките, лекувани със Zejula, като 41% от случаите са с летален изход. При 75-месечно проследяване на преживяемостта честотата е по-висока при пациентки с рецидивирал рак на яйчника, които са получили 2 или повече линии предходна химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина, и при пациентки с герминативна мутация в *BRCA* (germline *BRCA* mutation – *gBRCAmut*). При всички пациентки са налице потенциални допринасящи фактори за поява на МДС/ОМЛ, тъй като им е прилагана предходна химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина. Много от тях са лекувани и с други увреждащи ДНК средства и лъчетерапия. Повечето съобщения са при носителки на *gBRCAmut*. Някои пациентки са имали анамнестични данни за предишно раково заболяване или за потискане на костния мозък.

В проучването PRIMA честотата на МДС/ОМЛ при 74-месечно проследяване е 2,3% при пациентките, приемащи Zejula, и 1,6% при пациентките, приемащи плацебо.

В проучването NOVA при пациентки с рецидивирал рак на яйчника, на които са приложени поне две предходни линии химиотерапия с лекарствени продукти, съдържащи платина, общата честота на МДС/ОМЛ при 75-месечно проследяване е 3,8% при пациентките, приемащи Zejula, и 1,7% при пациентките, приемащи плацебо. В кохортите с *gBRCAmut* и без *gBRCAmut* честотите на МДС/ОМЛ са съответно 7,4% и 1,7% при пациентките, приемащи Zejula, и 3,1% и 0,9% при пациентките, приемащи плацебо.

Хипертония

В проучването PRIMA при 6% от пациентките, лекувани със Zejula, се проявява хипертония степен 3/4 в сравнение с 1% при приемащите плацебо пациентки, с медиана на времето от първата доза до първата поява 50 дни (диапазон: 1 до 589 дни) и медиана на продължителността 12 дни (диапазон: 1 до 61 дни). Няма пациентки, при които лечението със Zejula да е прекратено поради хипертония.

В проучването NOVA 19,3% от пациентките, лекувани със Zejula, развиват някаква степен хипертония. 8,2% от пациентките развиват хипертония степен 3/4. Хипертонията е овладявана лесно с антихипертензивни лекарствени продукти. Прекратяване на лечението поради хипертония има при < 1% от пациентките.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациентки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва специфично лечение при предозиране със Zejula и симптомите на предозиране не са установени. При предозиране лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и трябва да лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XK02.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Нирапариб е инхибитор на ензимите PARP1 и PARP2 [поли (АДФ-рибоза) полимераза (PARP)], които играят роля в репарацията на ДНК. *In vitro* проучванията показват, че индуцираната от нирапариб цитотоксичност може да включва инхибиране на PARP ензимната активност и увеличаване на формирането на PARP-ДНК комплекси, което води до повреждане на ДНК, апоптоза и клетъчна смърт. Повишена, индуцирана от нирапариб, цитотоксичност е наблюдавана в туморни клетъчни линии със или без дефицит на тумор-супресорните гени, свързани с рак на гърдата (*BRCA*) 1 и 2. При ортотопично ксенотрансплантирани в мишки тумори от пациентки с високостепенен серозен карцином на яйчника е установено, че нирапариб намалява туморния растеж при тумори с мутация в *BRCA* 1 и 2, при тумори с див тип *BRCA*, но с дефицит на хомоложна рекомбинация, и при тумори с див тип *BRCA* без откриваем дефицит на хомоложна рекомбинация.

Клинична ефикасност и безопасност

Първа линия поддържащо лечение на рак на яйчника

PRIMA е двойнослепо плацебо-контролирано изпитване фаза 3, при което пациентки ($n = 733$) с пълен или частичен отговор към платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение, са рандомизирани в съотношение 2:1 съответно в група на нирапариб или на съответстващо плацебо. PRIMA е започнало с начална доза 300 mg дневно при 475 пациентки (от които 317 са рандомизирани в рамото на нирапариб и 158 – в рамото на плацебо) в непрекъснати 28-дневни цикли. Началната доза в проучването PRIMA е променена с Промяна 2 на протокола. От тогава нататък при пациентките с изходно телесно тегло ≥ 77 kg и изходен брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ е прилагана начална доза нирапариб 300 mg дневно ($n = 34$) или плацебо ($n = 21$), а при пациентките с изходно телесно тегло < 77 kg или изходен брой на тромбоцитите $< 150\,000/\mu\text{l}$ е прилаган нирапариб 200 mg дневно ($n = 122$) или плацебо ($n = 61$).

Пациентките са рандомизирани след завършване на платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение със или без хирургия. Участниците са рандомизирани в рамките на 12 седмици от първия ден на последния цикъл химиотерапия. Участниците имат ≥ 6 и ≤ 9 цикли на платина-базирана терапия. След интервална циторедуктивна хирургия участниците имат ≥ 2 постоперативни цикъла на платина-базирана терапия. Пациентки, които са лекувани с бевацизумаб с химиотерапията, но не могат да се лекуват с бевацизумаб като поддържаща терапия, не са изключени от проучването. Не са включвани пациентки с предходно лечение с инхибитор на PARP (PARP inhibitor – PARPi), включително нирапариб. Пациентки, преминали неоадювантна химиотерапия, последвана от интервална циторедуктивна хирургия, са включвани, както при наличие, така и при липса на видим резидуален тумор. Пациентките със стадий III заболяване, които имат пълна циторедукция (т.е. без видимо остатъчно заболяване) след първична циторедуктивна хирургия, са изключени. Рандомизацията е стратифицирана по най-добър отговор по време на платина-базираната терапия като първа линия (пълен отговор срещу частичен отговор), неоадювантна химиотерапия (Да срещу Не) и статус по отношение на

дефицит на хомоложна рекомбинация (homologous recombination deficiency – HRD) [позитивен (HR дефицит) срещу негативен (без HR дефицит) или неизвестен]. Тестването за HRD е направено посредством HRD тест на туморна тъкан, получена по време на началната диагноза. Нивата на СА-125 трябва да са в нормалните граници (или СА-125 да се понижи с > 90%) по време на първа линия лечение на пациентката и да бъдат стабилни за поне 7 дни.

Пациентките започват лечението в Цикъл 1/Ден 1 (Ц1/Д1) с нирапариб 200 mg или 300 mg или прием на съответстващо плацебо, прилагани всеки ден в непрекъснати 28-дневни цикли. Насрочени са клинични визити по време на всеки цикъл (4 седмици $\pm$ 3 дни).

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (progression-free survival – PFS), определена от заслепен независим централен преглед (BICR) съгласно RECIST, версия 1.1. Анализът по отношение на PFS е извършен йерархично: първо при популацията с HR дефицит и след това в общата популация. Вторичните крайни точки за ефикасност включват PFS след първата последваща терапия (PFS2) и общата преживяемост (overall survival – OS) (Таблица 5). Медианата на възрастта е 62 години при пациентките, рандомизирани на нирапариб (диапазон от 32 до 85 години), и при пациентките, рандомизирани на плацебо (диапазон от 33 до 88 години). Осемдесет и девет процента от всички пациентки са от бялата раса. Шестдесет и девет процента от пациентките, рандомизирани на нирапариб, и 71% от пациентките, рандомизирани на плацебо, са с функционален статус 0 по скалата на ECOG към момента на включване в изпитването. В общата популация 65% от пациентките са със заболяване стадий III и 35% са със заболяване стадий IV. В общата популация мястото на първичния тумор при повечето пациентки ($\geq 80\%$) е яйчника; повечето пациентки ($> 90\%$) са с тумори със серозна хистология. Шестдесет и седем процента от пациентките са получавали неоадювантна химиотерапия. Шестдесет и девет процента от пациентките са с пълен отговор към платина-базираната химиотерапия, приложена като първа линия на лечение. При общо 6 пациентки в групата на Zejula като предишно лечение на рака на яйчника е прилаган бевацизумаб.

Проучването PRIMA показва статистически значимо подобрене по отношение на PFS при пациентките, рандомизирани на нирапариб, в сравнение с плацебо в популацията с HR дефицит и в общата популация (Таблица 5 и Фигури 1 и 2). Резултатите относно ефикасността от окончателния анализ на данните за OS са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност – PRIMA

	Популация с HR дефицит		Обща популация	
	Zejula (N = 247)	Плацебо (N = 126)	Zejula (N = 487)	Плацебо (N = 246)
Първична крайна точка (определена посредством BICR)				
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Коефициент на риска (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-стойност	<0,0001		<0,0001	
Вторични крайни точки ^{а, б, в}				
Медиана на PFS2, месеци (95% CI)	43,4 (37,2; 54,1)	39,3 (30,3; 55,7)	30,1 (27,1; 33,1)	27,6 (24,2; 33,1)
Коефициент на риска (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Медиана на OS, месеци ^г (95% CI)	71,9 (55,5; NE)	69,8 (51,6; NE)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Коефициент на риска (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценена; PFS2 = PFS след първата последваща терапия; OS = обща преживяемост.

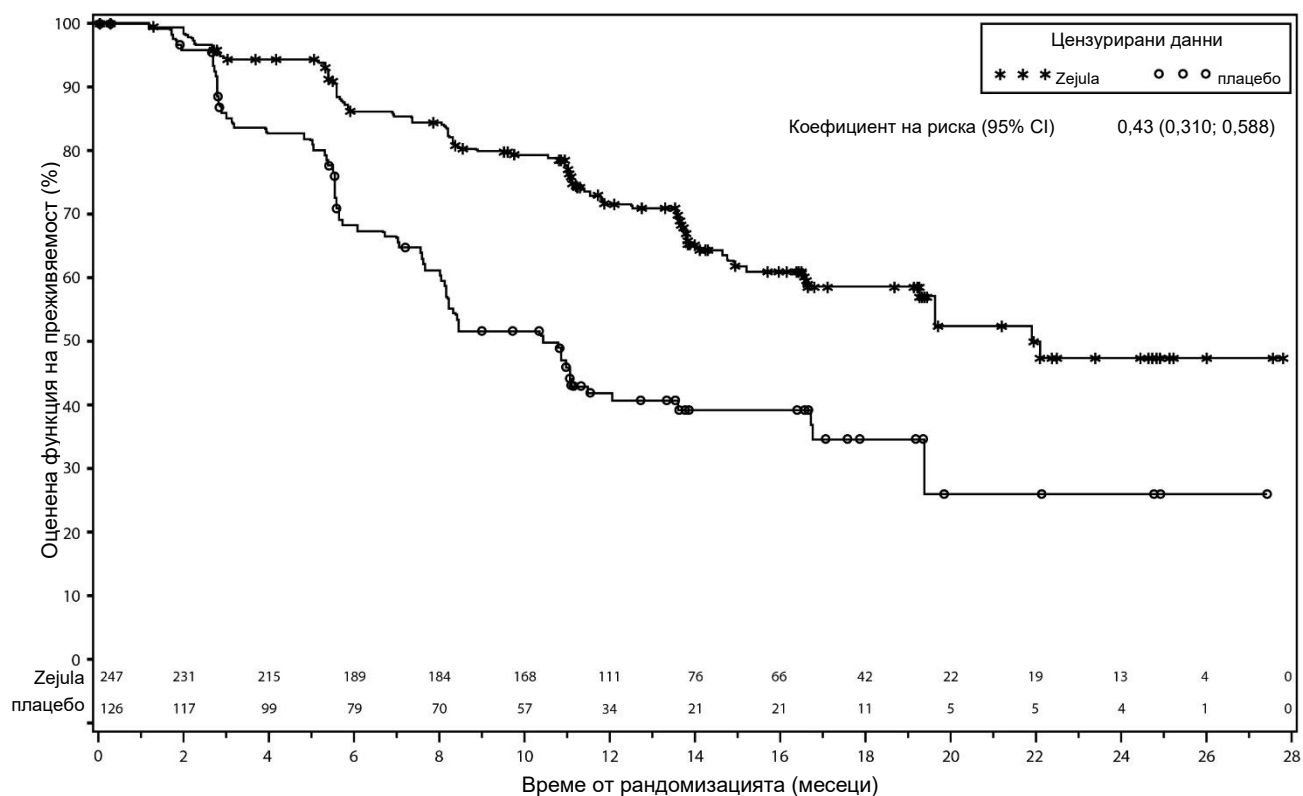
^а Данни от окончателния анализ

^б В популацията с HR дефицит и в общата популация съответно при 15,8% и 11,7% от пациентките в рамото на Zejula е прилагана последваща терапия с PARPi.

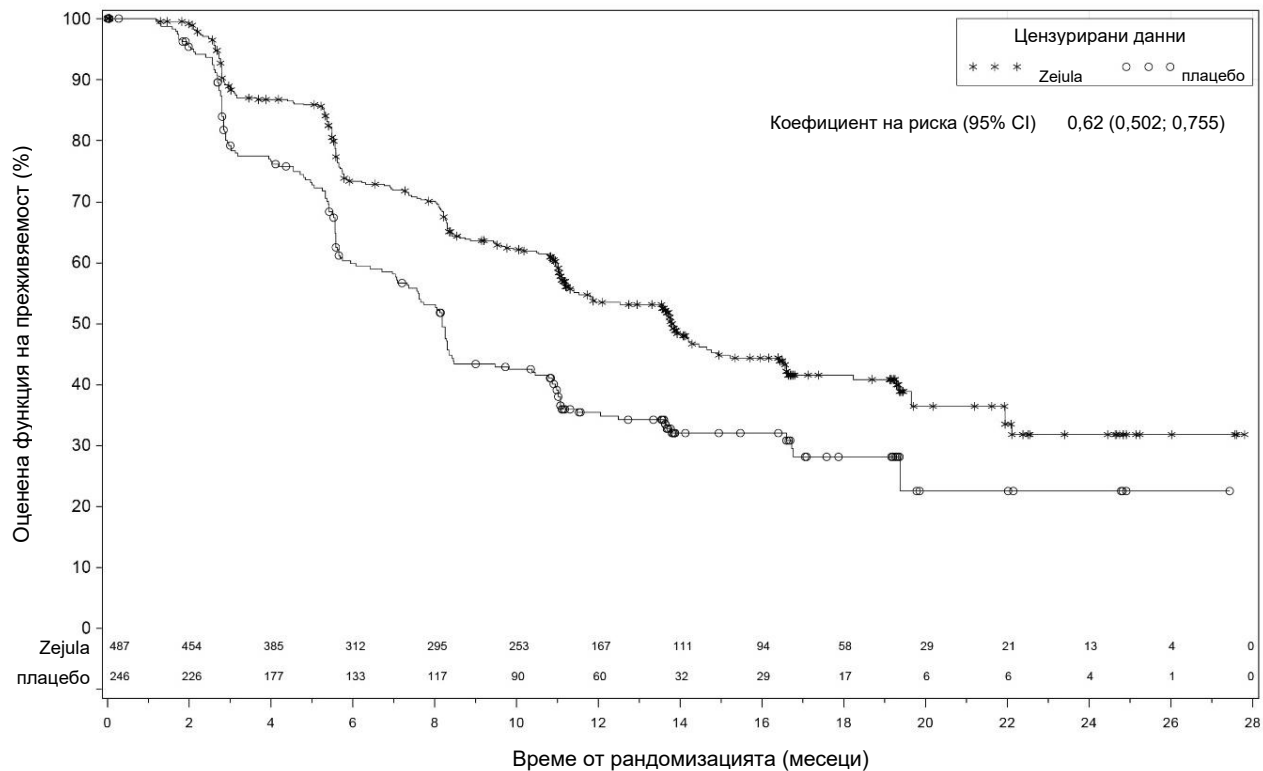
^в В популацията с HR дефицит и в общата популация съответно при 48,4% и 37,8% от пациентките на плацебо е прилагана последваща терапия с PARPi.

^г В обхванатия период за определяне на OS смъртността в популацията с HR дефицит е достигнала 49,6%, а в общата популация – 62,5%.

Фигура 1: Преживяемост без прогресия в популацията с HR дефицит – проучване PRIMA (ITT популация)



Фигура 2: Преживяемост без прогресия в общата популация – проучване PRIMA (ITT популация)



Подгрупови анализи за PFS

В популацията с HR дефицит е установен коефициент на риска 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) за PFS в подгрупата на пациентките с рак на яйчника с мутация в *BRCA* (n = 223). В подгрупата на пациентките с HR дефицит без мутация в *BRCA* (n = 150) е установен коефициент на риска 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

Медианата на PFS в популацията без HR дефицит (n = 249) е 8,1 месеца при пациентките, рандомизирани на Zejula, и 5,4 месеца при пациентките на плацебо, с коефициент на риска 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

В изследователските подгрупови анализи на пациентките, на които е прилагана доза 200 mg или 300 mg Zejula въз основа на изходното телесно тегло или изходния брой на тромбоцитите, е установена сравнима ефикасност (оценена от изследователя PFS) с коефициент на риска 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) за PFS в популацията с HR дефицит, и с коефициент на риска 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) в общата популация. В подгрупата без HR дефицит дозата 200 mg изглежда е с по-малък терапевтичен ефект в сравнение с дозата 300 mg.

Подгрупови анализи за OS

За OS в подгрупата на пациентките с HR дефицит с рак на яйчника с мутация в *BRCA* (n = 223) е установен коефициент на риска 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). В подгрупата на пациентките с HR дефицит без мутация в *BRCA* (n = 149) е установен коефициент на риска 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

Медианата на OS в популацията без HR дефицит (n = 249) е 36,6 месеца при пациентките, рандомизирани на Zejula, и 32,2 месеца в рамото на плацебо, с коефициент на риска 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Поддържащо лечение на чувствителен към платина рецидивирал рак на яйчника

Безопасността и ефикасността на нирапариб като поддържаща терапия са проучени в едно рандомизирано двойнослепо плацебо-контролирано международно изпитване фаза 3 (NOVA) при пациентки с рецидивирал, предимно високостепенен, серозен епителен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са показали чувствителност към платина, дефиниран като пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) за повече от шест месеца към предпоследната приложена им платина-базирана терапия. За да е подходяща за лечение с нирапариб, пациентката трябва да има отговор (CR или PR) след завършване на последната приложена платина-базирана химиотерапия. Нивата на СА-125 след последното приложено лечение с платина трябва да са нормални (или > 90% понижаване на нивата на СА-125 в сравнение с изходното ниво) и стабилни за най-малко 7 дни. Пациентките не трябва да са били преди това на терапия с PARPi, включително Zejula. Допустимите за включване пациентки са разделени в две кохорти въз основа на резултатите им от изследването за герминативна *BRCA* (*gBRCA*) мутация. Във всяка от кохортите пациентките са рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат нирапариб или плацебо. Пациентките са включени в кохортата с *gBRCA*mut въз основа на кръвните проби за анализ за *gBRCA*, взети преди рандомизирането. Изследването за туморна *BRCA* (*tBRCA*) мутация и за HR дефицит е извършено с теста за HRD на туморната тъкан, взета при първоначалното диагностициране или при установяване на рецидива.

Рандомизирането във всяка от кохортите е стратифицирано по време до прогресия след предпоследната терапия с платина, преди включване в проучването (6 до < 12 месеца и ≥ 12 месеца), по това дали заедно с предпоследната или последната схема на лечение с платина пациентките са получавали бевацизумаб, или не, и по най-добър отговор по време на най-скорошната схема на лечение с платина (пълен отговор или частичен отговор).

В цикъл 1/ден 1 (Ц1/Д1) пациентките са започнали лечение с 300 mg нирапариб или прием на съответстващо плацебо, прилагани всеки ден, в непрекъснати 28-дневни цикли. Клинични визити са провеждани при всеки цикъл (4 седмици $\pm$ 3 дни).

В проучването NOVA при 48% от пациентките има прекъсване на приема в цикъл 1. При приблизително 47% от пациентките лечението е възобновено с намалена доза през цикъл 2.

Най-често прилаганата доза при лекуваните с нирапариб пациентки в проучването NOVA е 200 mg.

Преживяемостта без прогресия (PFS) е определена според версия 1.1 на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) или според клиничните признаци и симптоми и увеличени нива на CA-125. PFS е измерена от времето на рандомизиране (което се е провело до 8 седмици след завършване на схемата на химиотерапия) до прогресия на заболяването или смърт.

Първичният анализ за ефикасност по отношение на PFS е извършен чрез заслепена централизирана независима оценка и е проспективно определен и оценен поотделно за кохортата с *gBRCA*mut и за кохортата без *gBRCA*mut. Анализите на общата преживяемост (OS) са измерител за резултата по една от вторичните крайни точки.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват интервал без химиотерапия (chemotherapy-free interval – CFI), време до първата последваща терапия (time to first subsequent therapy – TFST), PFS след първата последваща терапия (PFS2) и OS.

Демографските данни, характеристиките на заболяването на изходно ниво и анамнезата на предходно лечение като цяло са балансирано разпределени между групите на нирапариб и плацебо в кохортите с *gBRCA*mut (n = 203) и без *gBRCA*mut (n = 350). Медианата на възрастта в групите на лечение и кохортите варира от 57 до 63 години. Първичната локализация на тумора при повечето пациентки (> 80%) във всяка от кохортите е яйчникът. Повечето пациентки (> 84%) имат тумори със серозна хистология. Голям дял от пациентките в двете групи на лечение и в двете кохорти са получили 3 или повече предходни линии химиотерапия, в това число 49% и 34% от пациентките на нирапариб в кохортите съответно с *gBRCA*mut и без *gBRCA*mut. Повечето пациентки са на възраст от 18 до 64 години (78%), от бялата раса (86%) и с функционален статус 0 по скалата на ECOG (68%).

В кохортата с *gBRCA*mut медианата на броя цикли на лечение е по-висока в групата на нирапариб, отколкото в групата на плацебо (съответно 14 и 7 цикъла). Повече пациентки в групата на нирапариб са продължили приема над 12 месеца, в сравнение с пациентките в групата на плацебо (съответно 54,4% и 16,9%).

В цялата кохорта без *gBRCA*mut медианата на броя цикли на лечение е по-висока в групата на нирапариб, отколкото в групата на плацебо (съответно 8 и 5 цикъла). Повече пациентки в групата на нирапариб са продължили приема над 12 месеца, в сравнение с пациентките в групата на плацебо (съответно 34,2% и 21,1%).

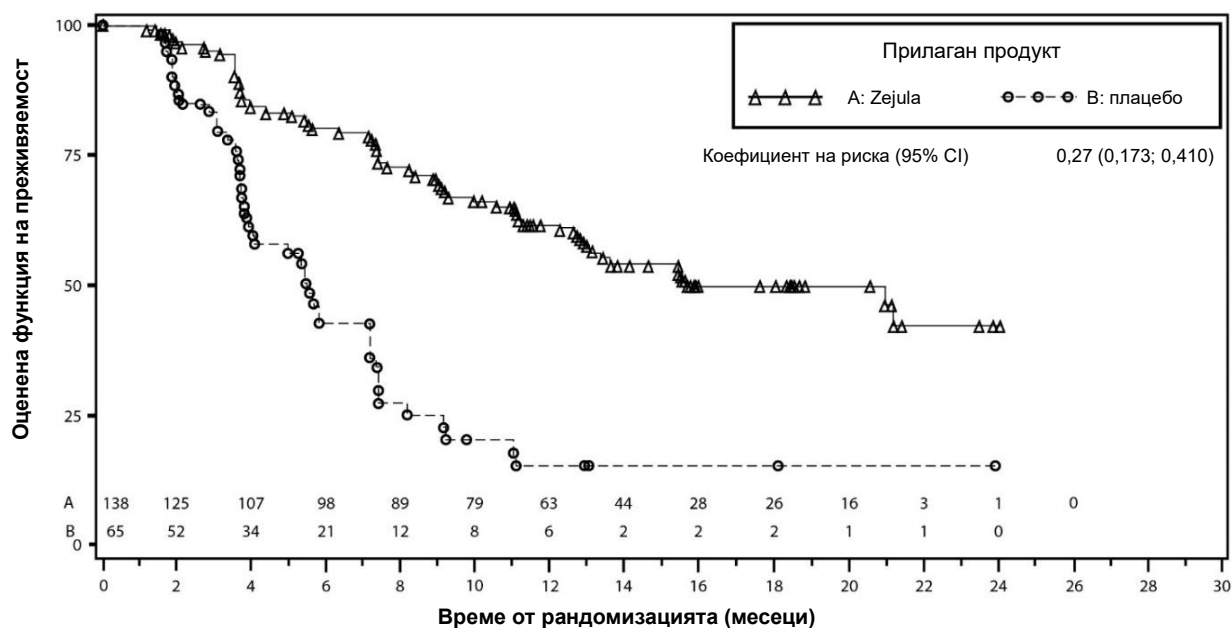
Проучването е постигнало основната си цел за статистически значимо подобрене в PFS при поддържаща монотерапия с нирапариб в сравнение с плацебо в кохортата с *gBRCA*mut, както и в цялата кохорта без *gBRCA*mut. В таблица 6 и фигури 3 и 4 са дадени резултатите за първичната крайна точка PFS в популациите за първична ефикасност (кохортата с *gBRCA*mut и цялата кохорта без *gBRCA*mut).

Таблица 6: Резюме на резултатите за първичните цели на проучването NOVA

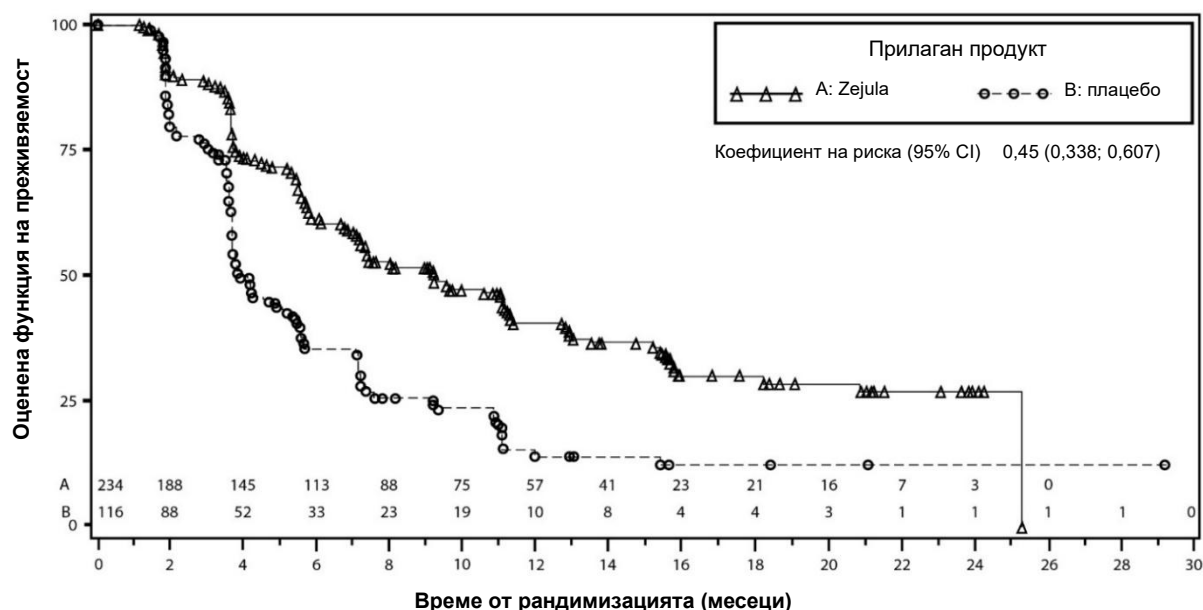
	Кохорта с <i>gBRCA</i> mut		Кохорта без <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Плацебо (N = 65)	Zejula (N = 234)	Плацебо (N = 116)
Медиана на PFS (95% CI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риска (Zejula:плацебо) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценена.

Фигура 3: Преживяемост без прогресия в кохортата с *gBRCA*mut, съгласно оценката на независимата комисия за преглед на данните – проучване NOVA (в intent-to-treat (ITT) популацията)



Фигура 4: Преживяемост без прогресия в цялата кохорта без *gBRCA*mut, съгласно оценката на независимата комисия за преглед на данните– проучване NOVA (в ИТТ популацията)



Вторични крайни точки за ефикасност в NOVA

При окончателния анализ медианата на PFS2 в кохортата с *gBRCA*mut е 29,9 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 22,7 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,70, 95% CI: 0,50; 0,97). Медианата на PFS2 в кохортата без *gBRCA*mut е 19,5 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 16,1 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,80, 95% CI: 0,63; 1,02).

При окончателния анализ на общата преживяемост медианата на OS в кохортата с *gBRCA*mut (n = 203) е 40,9 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 38,1 месеца при пациентките на плацебо (HR = 0,85, 95% CI: 0,61; 1,20). Смъртността при планираното време на проследяване в кохортата с *gBRCA*mut е 76%. Медианата на OS в кохортата без *gBRCA*mut (n = 350) е 31,0 месеца при пациентките, лекувани с нирапариб, в сравнение с 34,8 месеца при пациентките на плацебо (HR = 1,06, 95% CI: 0,81; 1,37). Смъртността при планираното време на проследяване в кохортата без *gBRCA*mut е 79%.

Съобщавани от пациентките резултати

Данните от съобщаваните от пациентките резултати, събрани посредством валидирани въпросници (Индекс на овариалните симптоми (FOSI) и Европейски стандартизиран въпросник за качество на живот в 5 въпроса (EQ-5D)) показват, че при лекуваните с нирапариб пациентки не е съобщена разлика в сравнение с плацебо по отношение на показателите, свързани с качеството на живот.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zejula във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на яйчника, с изключение на рабдомиосарком и герминативноклетъчни тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на единична доза 300 mg нирапариб на гладно, измеримо количество нирапариб в плазмата е установено в рамките на 30 минути, а средната върхова плазмена концентрация ($C_{\max}$) на нирапариб е достигната след 3 до 5 часа (диапазон 508 – 875 ng/ml в различните проучвания). След многократно приложение на перорални дози нирапариб от 30 mg до 400 mg веднъж дневно, кумулацията на нирапариб е 2- до 3-кратна.

Системната експозиция ($C_{\max}$ и AUC) на нирапариб се увеличава пропорционално с повишаване на дозата от 30 mg до 400 mg. Абсолютната бионаличност на нирапариб е приблизително 73%, което показва минимален метаболизъм при първо преминаване. В един популационен фармакокинетичен анализ на нирапариб интериндивидуалната вариабилност на бионаличността е изчислена като коефициент на вариация (CV) 33,8%.

След прием на храна с високо съдържание на мазнини $C_{\max}$ и $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ на таблетките нирапариб при пациенти със солидни тумори са повишени съответно с 11% и 28% в сравнение с прием на гладно (вж. точка 4.2).

Доказано е, че таблетките и капсулите са биеквивалентни. След приложение на една таблетка от 300 mg или три капсули по 100 mg нирапариб на гладно при 108 пациент(к)и със солиден тумор 90%-ният доверителен интервал на отношенията на средногеометричните $C_{\max}$, AUC_{last} и AUC_{∞} за таблетките спрямо капсулите попада в границите за биеквивалентност (0,80 до 1,25).

Разпределение

Нирапариб се свързва в умерена степен с протеини в човешката плазма (83%), основно със серумен албумин. При популационен фармакокинетичен анализ на нирапариб, привидният обем на разпределение (V_d/F) е 1 206 l (на база пациентка с тегло 70 kg) при пациентки с рак (CV 18,4%), което показва висока степен на тъканно разпределение на нирапариб.

Биотрансформация

Нирапариб се метаболизира главно от карбоксилестерази (CE) до основен неактивен метаболит M1. В проучване на баланса на масите, M1 и M10 (образуваните впоследствие M1 глюкурониди) са основните циркулиращи метаболити.

Елиминиране

След приложение на единична перорална доза 300 mg нирапариб средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) на нирапариб варира от 44 до 54 часа (приблизително 2 дена) в различните проучвания. При популационен фармакокинетичен анализ привидният общ клирънс (CL/F) на нирапариб при пациентки с рак е 15,9 l/h (CV 24,0%).

Нирапариб се елиминира основно по хепатобилиарен път и чрез бъбреците. След перорално приложение на единична доза 300 mg [^{14}C]-нирапариб, средно 86,2% (диапазон 71% до 91%) от дозата се открива съответно в урината и фекалиите за период от 21 дни. 47,5% (диапазон 33,4% до 60,2%) от радиоактивно маркираната доза се открива в урината, а 38,8% (диапазон 28,3% до 47%) – във фекалиите. В обединени проби, събирани в продължение на 6 дена, 40% от дозата се открива в урината главно под формата на метаболити, а 31,6% от дозата се открива във фекалиите, главно под формата на непроменен нирапариб.

Проучвания *in vitro*

Нирапариб е индуктор на CYP1A2 *in vitro* (вж. точка 4.5).

Нирапариб е субстрат на P-gp и BCRP, но поради високата проникваща способност и бионаличност на нирапариб риск от клиничнозначими взаимодействия с лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери, е малко вероятен.

Нирапариб е инхибитор на P-gp, BCRP, MATE1/2K и транспортера на органични катиони 1 (organic cation transporter 1, OCT1) *in vitro* (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При популационния фармакокинетичен анализ пациентки с лека (креатининов клирънс 60 – 90 ml/min) и умерена (30 – 60 ml/min) степен бъбречно увреждане са с леко намален клирънс на нирапариб в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция. Разликата в експозицията не е основание за корекция на дозата. В клиничните проучвания не са установени пациентки с вече съществуваща тежка степен бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, които са на хемодиализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При популационния фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при пациентки с вече съществуваща лека степен на чернодробно увреждане ($n = 155$), то не е повлияло на клирънса на нирапариб. В едно клинично проучване с раково болни пациенти, при които са използвани NCI ODWG критериите за класификация на степента на чернодробно увреждане, AUC_{inf} на нирапариб при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане ($n = 8$) е 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) пъти по-голяма от AUC_{inf} на нирапариб при пациентите с нормална чернодробна функция ($n = 9$) сред прилагане на единична доза 300 mg. При пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва корекция на дозата на нирапариб (вж. точка 4.2). Умерената степен на чернодробно увреждане няма ефект върху C_{max} на нирапариб или свързването на нирапариб с протеините. Фармакокинетиката на нирапариб не е оценявана при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане (вижте точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло, възраст и раса

В популационния фармакокинетичен анализ е установено, че с повишаване на телесното тегло нараства обемът на разпределение на нирапариб. Не се открива влияние на теглото върху клирънса на нирапариб или цялостната експозиция.

В популационния фармакокинетичен анализ възрастта (в диапазона 26 до 91 години) не е значим фактор за в клирънса или обема на разпределение на нирапариб.

Данните при различните раси не са достатъчни, за да се направи заключение относно влиянието на расата върху фармакокинетиката на нирапариб.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на нирапариб при педиатрични пациентки.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакология, свързана с безопасността

In vitro нирапариб инхибира допаминовия транспортер (DAT) при нива на концентрация под нивата на експозиция при хора. При мишки единични дози нирапариб увеличават вътреклетъчните нива на допамин и метаболити в кортекса. В едното от две проучвания с приложение на единична доза при мишки е наблюдавана понижена локомоторна активност. Клиничната значимост на тези находки не е известна. Не е наблюдаван ефект върху поведенческите и/или неврологичните параметри в проучвания при многократно приложение при плъхове и кучета при изчислени нива на експозиция на ЦНС подобни на или под очакваните нива на терапевтична експозиция.

Токсичност при многократно прилагане

При плъхове и кучета е наблюдавана намалена сперматогенеза при нива на експозиция под клинично наблюдаваните и до голяма степен е обратима до 4 седмици след спиране на прилагането.

Генотоксичност

Нирапариб не е показал мутагенност при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames), но е показал кластогенност при *in vitro* тест за хромозомни аберации при бозайници и *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на плъхове. Тази кластогенност е съвместима с геномната нестабилност, дължаща се на първичната фармакология на нирапариб, и показва потенциал за генотоксичност при човека.

Репродуктивна токсикология

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при нирапариб.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност при нирапариб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кросповидон

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза (Е 460)

Повидон (Е 1201)

Силициев диоксид, колоиден хидратиран

Филмово покритие

(Поли)винилов алкохол (Е 1203)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол (Е 1521)

Талк (Е 553b)

Черен железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазят таблетките от абсорбция на вода при висока влажност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от ОРА-алуминий-PVC-алуминий-винил-акрил в картонени опаковки, съдържащи 84 или 56 филмирани таблетки, или защитени от отваряне от деца блистери от ОРА-алуминий-PVC-алуминий-винил-акрил-хартия в картонени опаковки, съдържащи 84 или 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1235/004
EU/1/17/1235/005
EU/1/17/1235/006
EU/1/17/1235/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 18 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Твърди капсули и Филмирани таблетки:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

Филмирани таблетки:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Ирландия

или

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА КАПСУЛИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg твърди капсули
нирапариб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и тартазин (Е 102). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула
84 × 1 твърди капсули
56 × 1 твърди капсули
28 × 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1235/001 84 твърди капсули
EU/1/17/1235/002 56 твърди капсули
EU/1/17/1235/003 28 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zejula

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР ЗА КАПСУЛИТЕ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg капсули
нирапариб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ТАБЛЕТКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg филмирани таблетки
нирапариб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1235/004 56 филмирани таблетки
EU/1/17/1235/005 84 филмирани таблетки
EU/1/17/1235/006 56 филмирани таблетки в защитени от деца блистери
EU/1/17/1235/007 84 филмирани таблетки в защитени от деца блистери

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zejula таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР ЗА ТАБЛЕТКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zejula 100 mg таблетки
нирапариб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zejula 100 mg твърди капсули нирапариб (niraparib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zejula и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zejula
3. Как да приемате Zejula
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zejula
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zejula и за какво се използва

Какво представлява Zejula и как действа

Zejula съдържа активното вещество нирапариб. Нирапариб е вид лекарство против рак, наречено инхибитор на PARP. Инхибиторите на PARP блокират един ензим, наречен поли[аденозин дифосфат-рибоза] полимераза (PARP). PARP помага на клетките да поправят повредена ДНК, така че блокирането му означава, че ДНК на раковите клетки няма да може да бъде поправена. Това води до смърт на туморни клетки и помага за контролиране на рака.

За какво се използва Zejula

Zejula се използва при възрастни жени за лечение на рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба (част от възпроизводителната система на жената, която свързва яйчника с матката) или рак на перитонеума (ципата, която покрива вътрешната повърхност на стените на коремната кухина).

Zejula се използва при рак, който:

- се е повлиял от първото лечение с химиотерапия на базата на платина или
- се е появил отново (рецидивирал) след като рактът се е повлиял от предишно лечение със стандартна химиотерапия на базата на платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zejula

Не приемайте Zejula

- ако сте алергични към нирапариб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете или докато приемате това лекарство, ако някое от следните се отнася до Вас:

Нисък брой кръвни клетки

Zejula понижава броя на кръвните клетки, каквито са червените кръвни клетки (анемия), белите кръвни клетки (неутропения) или тромбоцитите (тромбоцитопения). Признаците и симптомите, за които трябва да следите, включват повишена температура или инфекция и образуване на синини или кръвене (за повече информация вж. точка 4). По време на лечението Вашият лекар ще изследва редовно кръвта Ви.

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

В редки случаи ниският брой на кръвни клетки може да е признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, като например миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Вашият лекар може да реши да Ви направи изследване на костния мозък, за да провери за наличие на такива проблеми.

Високо кръвно налягане

Zejula може да предизвика повишаване на кръвното налягане, което в някои случаи може да е в тежка степен. По време на лечението Вашият лекар ще измерва редовно кръвното Ви налягане. При необходимост лекарят Ви може да предпише лекарство за високото кръвно налягане и да промени дозата на Zejula. Вашият лекар може да Ви посъветва да измервате кръвното си налягане вкъщи и да Ви даде указания кога да се свържете с него или нея, в случай на повишаване на кръвното Ви налягане.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Една рядка нежелана реакция от страна на нервната система, наречена синдром на постериорна обратима енцефалопатия се свързва с лечението със Zejula. Свържете се с Вашия лекар, ако при Вас се появи главоболие, промени в зрението, обърканост или гърч със или без високо кръвно налягане.

Деца и юноши

Zejula не трябва да се дава на деца под 18-годишна възраст. Това лекарство не е проучвано при тази възрастова група.

Други лекарства и Zejula

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Zejula може да повлияе действието на други лекарства. Особено важно е да кажете на лекаря си за всякакви лекарства, съдържащи активното вещество метформин (използвани за понижаване на кръвната захар), тъй като може да се наложи лекарят да промени дозата на метформина.

Бременност

Zejula не трябва да се приема по време на бременност, тъй като може да причини вреда на бебето. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която може да забременее, по време на лечението със Zejula трябва да прилагате високоефективни мерки за предотвратяване на бременност и трябва да продължите да ги прилагате още 6 месеца след като приемете последната си доза. Вашият лекар ще поиска да потвърди, че не сте бременна, като Ви направи тест за бременност преди да започнете лечението. Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате Zejula.

Кърмене

Не трябва да приемате Zejula, ако кърмите, тъй като не е известно дали преминава в кърмата. Ако кърмите, трябва да спрете да кърмите преди да започнете да приемате Zejula и не трябва да започвате да кърмите отново до 1 месец, след като сте приели последната си доза. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Когато приемате Zejula може да чувствате слабост, намалена концентрация, умора или замаяване и това може да повлияе способността Ви да шофирате и да работите с машини. Бъдете с повишено внимание при шофиране и работа с машини.

Zejula съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

Zejula съдържа тартразин (Е 102)

Той може да предизвика алергични реакции.

3. Как да приемате Zejula

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

За рак на яйчника, повлиял се от първото лечение с химиотерапия на базата на платина
Препоръчителната начална доза е 200 mg (две капсули от 100 mg), приемани едновременно веднъж дневно, със или без храна. Ако тежите ≥ 77 kg и имате брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ преди началото на лечението, препоръчителната начална доза е 300 mg (три капсули от 100 mg), приемани едновременно веднъж дневно, със или без храна.

За рак на яйчника, който се е появил отново (рецидивирал)
Препоръчителната начална доза е 300 mg (три капсули от 100 mg), приемани едновременно веднъж на ден, със или без храна.

Приемайте Zejula приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на Zejula преди лягане може да Ви помогне да избегнете гадене.

Вашият лекар може да коригира началната Ви доза, в случай че имате проблеми с черния дроб.

Поглъщайте капсулите цели с вода. Не разтрошавайте и не дъвчете капсулите. Така лекарството ще действа възможно най-добре.

Вашият лекар може да препоръча по-ниска доза, ако получите нежелани реакции (като гадене, умора, необичайно кървене/образуване на синини, анемия).

Вашият лекар редовно ще Ви преглежда и изследва, и ще продължавате да приемате Zejula по обичайния начин дотогава, докато получавате полза от лечението и ако нямате неприемливи нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zejula

Ако сте приели повече от нормалната си доза, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Zejula

Не вземайте допълнителна доза, ако сте пропуснали доза или ако повърнете след като сте приели Zejula. Вземете следващата си доза в планираното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните СЕРИОЗНИ нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- образуване на синини или кръвене при нараняване, което продължава по-дълго от обикновено – това може да са признаци на нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения).
- задух, силна умора, бледост на кожата или ускорено сърцебиене – това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).
- повишена температура или инфекция – нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения) може да увеличи риска от инфекция. Признаците може да включват повишена температура, втрисане, чувство на слабост или объркване, кашлица, усещане на болка или парене при уриниране. Някои инфекции може да са сериозни и може да доведат до смърт.
- понижаване на броя на белите кръвни клетки (левкопения)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергична реакция (включително тежка алергична реакция, която може да бъде животозастрашаваща). Признаците включват надигнат и сърбящ обрив (уртики) и подуване – понякога на лицето или устата (ангиоедем), причиняващ затруднение в дишането, и колапс или загуба на съзнание.
- нисък брой кръвни клетки поради проблем в костния мозък или рак на кръвта, започващ от костния мозък – миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишена температура с нисък брой бели кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- понижено ниво на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- внезапно повишаване на кръвното налягане, което може да е спешно състояние и би могло да доведе до увреда на органи или да бъде животозастрашаващо.
- мозъчно нарушение със симптоми, включващи гърчове (припадъци), главоболие, обърканост и промени в зрението (синдром на постериорна обратима енцефалопатия, PRES), което е спешно състояние и би могло да доведе до увреда на органи или да бъде животозастрашаващо.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви други нежелани реакции. Те може да включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- намален брой на бели кръвни клетки
- намален брой на тромбоцити в кръвта
- намален брой на червени кръвни клетки (анемия)
- умора
- слабост
- запек
- повръщане
- стомашна болка
- безсъние
- главоболие

- намален апетит
- хрема
- диария
- задух
- болка в гърба
- болка в ставите
- високо кръвно налягане
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- замайване
- кашлица
- инфекция на пикочните пътища
- сърцебиене (усещане все едно сърцето Ви „прескача“ удари или бие по-силно от обичайното)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- подобни на слънчево изгаряне реакции след излагане на светлина
- оток на стъпалата, глезените, краката и/или ръцете
- ниски нива на калий в кръвта
- възпаление и оток на дихателните пътища между устата и носа и белите дробове, бронхит
- подуване на корема
- чувство на тревожност, нервност или безпокойство
- чувство на тъга, депресия
- кръвене от носа
- загуба на телесно тегло
- мускулна болка
- нарушения, свързани с концентрацията, разбирането, паметта и мисленето (когнитивно разстройство)
- зачервяване на очите
- ускорено сърцебиене, което може да причини замайване, болка в гърдите или задух
- сухота в устата
- възпаление на устата и/или храносмилателния тракт
- обрив
- увеличени стойности на резултатите от кръвните изследвания
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания
- необичаен вкус в устата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- състояние на объркване
- възпаление на белите дробове, което може да причини недостиг на въздух и затруднено дишане (неинфекциозен пневмонит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zejula

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от

посочения месец.

Да не се съхранява над 30 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zejula

- Активното вещество е нирапариб. Всяка твърда капсула съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб.
- Другите съставки (помощни вещества) са:
Капсулно съдържимо : магнезиев стеарат, лактоза монохидрат
Състав на капсулата: титанов диоксид (E 171), желатин, брилянтно синьо FCF (E 133), еритрозин (E 127), тартразин (E 102)
Печатно мастило: шеллак (E 904), пропиленгликол (E 1520), калиев хидроксид (E 525), железен оксид, черен (E 172), натриев хидроксид (E 524), повидон (E 1201) и титанов диоксид (E 171).

Това лекарство съдържа лактоза и тартразин – за повече информация вижте точка 2.

Как изглежда Zejula и какво съдържа опаковката

Zejula твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и лилаво непрозрачно капаче. Бялото непрозрачно тяло на капсулата е с надпис „100 mg“, отпечатан с черно мастило, а лилавото капаче на капсулата е с надпис „Niraparib“, отпечатан с бяло мастило. Капсулите съдържат бял до почти бял прах.

Твърдите капсули са опаковани в блистери с единични дози в опаковки по

- 84 × 1 твърди капсули
- 56 × 1 твърди капсули
- 28 × 1 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

Производител

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Zejula 100 mg филмирани таблетки нирапариб (niraparib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zejula и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zejula
3. Как да приемате Zejula
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zejula
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zejula и за какво се използва

Какво представлява Zejula и как действа

Zejula съдържа активното вещество нирапариб. Нирапариб е вид лекарство против рак, наречено инхибитор на PARP. Инхибиторите на PARP блокират един ензим, наречен поли[аденозин дифосфат-рибоза] полимераза (PARP). PARP помага на клетките да поправят повредена ДНК, така че блокирането му означава, че ДНК на раковите клетки няма да може да бъде поправена. Това води до смърт на туморни клетки и помага за контролиране на рака.

За какво се използва Zejula

Zejula се използва при възрастни жени за лечение на рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба (част от възпроизводителната система на жената, която свързва яйчника с матката) или рак на перитонеума (ципата, която покрива вътрешната повърхност на стените на коремната кухина).

Zejula се използва при рак, който:

- се е повлиял от първото лечение с химиотерапия на базата на платина или
- се е появил отново (рецидивирал) след като рактът се е повлиял от предишно лечение със стандартна химиотерапия на базата на платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zejula

Не приемайте Zejula

- ако сте алергични към нирапариб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете или докато приемате това лекарство, ако някое от следните се отнася до Вас:

Нисък брой кръвни клетки

Zejula понижава броя на кръвните клетки, каквито са червените кръвни клетки (анемия), белите кръвни клетки (неутропения) или тромбоцитите (тромбоцитопения). Признаците и симптомите, за които трябва да следите, включват повишена температура или инфекция и образуване на синини или кръвене (за повече информация вж. точка 4). По време на лечението Вашият лекар ще изследва редовно кръвта Ви.

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

В редки случаи ниският брой на кръвни клетки може да е признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, като например миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Вашият лекар може да реши да Ви направи изследване на костния мозък, за да провери за наличие на такива проблеми.

Високо кръвно налягане

Zejula може да предизвика повишаване на кръвното налягане, което в някои случаи може да е в тежка степен. По време на лечението Вашият лекар ще измерва редовно кръвното Ви налягане. При необходимост лекарят Ви може да предпише лекарство за високото кръвно налягане и да промени дозата на Zejula. Вашият лекар може да Ви посъветва да измервате кръвното си налягане вкъщи и да Ви даде указания кога да се свържете с него или нея, в случай на повишаване на кръвното Ви налягане.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Една рядка нежелана реакция от страна на нервната система, наречена синдром на постериорна обратима енцефалопатия се свързва с лечението със Zejula. Свържете се с Вашия лекар, ако при Вас се появи главоболие, промени в зрението, обърканост или гърч със или без високо кръвно налягане.

Деца и юноши

Zejula не трябва да се дава на деца под 18-годишна възраст. Това лекарство не е проучвано при тази възрастова група.

Други лекарства и Zejula

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Zejula може да повлияе действието на други лекарства. Особено важно е да кажете на лекаря си за всякакви лекарства, съдържащи активното вещество метформин (използвани за понижаване на кръвната захар), тъй като може да се наложи лекарят да промени дозата на метформина.

Бременност

Zejula не трябва да се приема по време на бременност, тъй като може да причини вреда на бебето. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която може да забременее, по време на лечението със Zejula трябва да прилагате високоефективни мерки за предотвратяване на бременност и трябва да продължите да ги прилагате още 6 месеца след като приемете последната си доза. Вашият лекар ще поиска да потвърди, че не сте бременна, като Ви направи тест за бременност преди да започнете лечението. Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате Zejula.

Кърмене

Не трябва да приемате Zejula, ако кърмите, тъй като не е известно дали преминава в кърмата. Ако кърмите, трябва да спрете да кърмите преди да започнете да приемате Zejula и не трябва да започвате да кърмите отново до 1 месец, след като сте приели последната си доза. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Когато приемате Zejula може да чувствате слабост, намалена концентрация, умора или замаяване и това може да повлияе способността Ви да шофирате и да работите с машини. Бъдете с повишено внимание при шофиране и работа с машини.

Zejula съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Zejula

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

За рак на яйчника, повлиял се от първото лечение с химиотерапия на базата на платина

Препоръчителната начална доза е 200 mg (две таблетки по 100 mg), приемани едновременно веднъж дневно без храна (най-малко 1 час преди хранене или най-малко 2 часа след хранене) или с лека храна. Ако тежите 77 kg или повече и имате брой на тромбоцитите $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ преди началото на лечението, препоръчителната начална доза е 300 mg (три таблетки по 100 mg), приемани едновременно веднъж дневно без храна (най-малко 1 час преди хранене или най-малко 2 часа след хранене) или с лека храна.

За рак на яйчника, който се е появил отново (рецидивирал)

Препоръчителната начална доза е 300 mg (три таблетки по 100 mg), приемани едновременно веднъж на ден без храна (най-малко 1 час преди хранене или най-малко 2 часа след хранене) или с лека храна.

Приемайте Zejula приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на Zejula преди лягане може да Ви помогне да избегнете гадене.

Вашият лекар може да коригира началната Ви доза в случай, че имате проблеми с черния дроб.

Вашият лекар може да препоръча по-ниска доза, ако получите нежелани реакции (като гадене, умора, необичайно кървене/образуване на синини, анемия).

Вашият лекар редовно ще Ви преглежда и изследва, и ще продължавате да приемате Zejula по обичайния начин дотогава, докато получавате полза от лечението и ако нямате неприемливи нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zejula

Ако сте приели повече от нормалната си доза, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Zejula

Не вземайте допълнителна доза, ако сте пропуснали доза или ако повърнете след като сте приели Zejula. Вземете следващата си доза в планираното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните СЕРИОЗНИ нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- образуване на синини или кръвене при нараняване, което продължава по-дълго от обикновено – това може да са признаци на нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения).
- задух, силна умора, бледост на кожата или ускорено сърцебиене – това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).
- повишена температура или инфекция – нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения) може да увеличи риска от инфекция. Признаците може да включват повишена температура, втрисане, чувство на слабост или объркване, кашлица, усещане на болка или парене при уриниране. Някои инфекции може да са сериозни и може да доведат до смърт.
- понижаване на броя на белите кръвни клетки (левкопения)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергична реакция (включително тежка алергична реакция, която може да бъде животозастрашаваща). Признаците включват надигнат и сърбящ обрив (уртики) и подуване – понякога на лицето или устата (ангиоедем), причиняващ затруднение в дишането, и колапс или загуба на съзнание.
- нисък брой кръвни клетки поради проблем в костния мозък или рак на кръвта, започващ от костния мозък – миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишена температура с нисък брой бели кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- понижение на броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- внезапно повишаване на кръвното налягане, което може да е спешно състояние и би могло да доведе до увреда на органи или да бъде животозастрашаващо.
- мозъчно нарушение със симптоми, включващи гърчове (припадъци), главоболие, обърканост и промени в зрението (синдром на постериорна обратима енцефалопатия, PRES), което е спешно състояние и би могло да доведе до увреда на органи или да бъде животозастрашаващо.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви други нежелани реакции. Те може да включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- намален брой на бели кръвни клетки
- намален брой на тромбоцити в кръвта
- намален брой на червени кръвни клетки (анемия)
- умора
- слабост
- запек
- повръщане
- стомашна болка
- безсъние
- главоболие
- намален апетит
- хрема
- диария
- задух

- болка в гърба
- болка в ставите
- високо кръвно налягане
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- замайване
- кашлица
- инфекция на пикочните пътища
- сърцебиене (усещане все едно сърцето Ви „прескача“ удари или бие по-силно от обичайното)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- подобни на слънчево изгаряне реакции след излагане на светлина
- оток на стъпалата, глезените, краката и/или ръцете
- ниски нива на калий в кръвта
- възпаление и оток на дихателните пътища между устата и носа и белите дробове, бронхит
- подуване на корема
- чувство на тревожност, нервност или безпокойство
- чувство на тъга, депресия
- кръвене от носа
- загуба на телесно тегло
- мускулна болка
- нарушения, свързани с концентрацията, разбирането, паметта и мисленето (когнитивно разстройство)
- зачервяване на очите
- ускорено сърцебиене, което може да причини замайване, болка в гърдите или задух
- сухота в устата
- възпаление на устата и/или храносмилателния тракт
- обрив
- увеличени стойности на резултатите от кръвните изследвания
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания
- необичаен вкус в устата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- състояние на объркване
- възпаление на белите дробове, което може да причини недостиг на въздух и затруднено дишане (неинфекциозен пневмонит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zejula

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазят таблетките от поглъщане на вода

при висока влажност.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zejula

- Активно вещество: нирапариб. Всяка филмирана таблетка съдържа нирапариб тозилат монохидрат, еквивалентен на 100 mg нирапариб.
- Други съставки (помощни вещества):

Ядро на таблетката: кросповидон, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (Е 460), повидон (Е 1201), колоиден хидратиран силициев диоксид.

Филмово покритие: поли(винилов алкохол) (Е 1203), титанов диоксид (Е 171), макрогол (Е 1521), талк (Е 553b), черен железен оксид (Е 172).

Това лекарство съдържа лактоза – за повече информация вижте точка 2.

Как изглежда Zejula и какво съдържа опаковката

Zejula 100 mg филмирани таблетки са сиви овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и „Zejula“ от другата страна.

Филмираните таблетки са опаковани в блистери или защитени от отваряне от деца блистери в опаковки по

- 84 филмирани таблетки
- 56 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

Производител

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Ирландия

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.