

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 254,5 mg laktoosimonohydraattia (katso kohta 4.4).

Yhden kovan kapselin kuori sisältää myös tartratsiini-väriainetta (E 102) [0,0172 mg].

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Kova kapseli, jonka koko on noin 22 mm × 8 mm; valkoinen runko, johon on painettu mustalla musteella ”100 mg”, ja violetti kansi, johon on painettu ”Niraparib” valkoisella musteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zejula on tarkoitettu yksilälääkehoidoksi aikuispotilaiden uusiutuneen platinaherkän korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) seroosin epiteliaalisen munasarjasyövän, munatorven syövän ja primaarin vatsakalvon syövän ylläpitohoitoon, kun platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla on saavutettu (täydellinen tai osittainen) hoitovaste.

4.2 Annostus ja antotapa

Zejula-hoidon tulee aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä, ja hänen tulee myös valvoa hoitoa.

Annostus

Annos on kolme 100 mg:n kovaa kapselia kerran päivässä, mikä vastaa 300 mg:n kokonaisuannosta päivässä.

Potilaita on kehoitettava ottamaan annos suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Lääkkeen ottaminen nukkumaan mentäessä voi auttaa hallitsemaan pahoinvointia.

Hoitoa suositellaan jatkettavan sairauden etenemiseen saakka.

Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava seuraava annos normaalisti seuraavalla lääkkeenottokerralla.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Taulukossa 1 annetaan haittavaikutusten hoitoa koskevia suosituksia. Yleensä hoito suositellaan keskeytettävän (kuitenkin enintään 28 peräkkäisen päivän ajaksi), jotta potilas voi toipua haittavaikutuksesta, ja jatkettavan sen jälkeen samalla annoksella. Jos haittavaikutus toistuu, annosta on suositeltavaa pienentää. Jos haittavaikutukset pysyvät 28 päivän keskeytyksen jälkeenkin, Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa. Ellei haittavaikutuksia saada hallintaan tällä tavalla (annon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen), Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa.

Annosta voidaan pienentää haittavaikutusten vuoksi. Annosta suositellaan ensin pienennettävän kolmesta kovasta kapselista päivässä (300 mg) kahteen kovaan kapseliin päivässä (200 mg). Jos annosta on pienennettävä tätä enemmän, toisella kertaa sitä voidaan pienentää kahdesta kovasta kapselista päivässä (200 mg) yhteen kapseliin päivässä (100 mg).

Haittavaikutusten vuoksi suositellut annoksen muutokset on lueteltu taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Annoksen muutokset muiden kuin hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
Muu kuin hematologinen CTCAE-vaikeusasteen* ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, kun sen ehkäisy ei ole mahdollista tai kun haittavaikutus jatkuu hoidosta huolimatta	Ensimmäinen ilmaantumiskerta: <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella (200 mg/päivä).
	Toinen ilmaantumiskerta: <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella (100 mg/päivä).
CTCAE-vaikeusasteen ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, joka kestää yli 28 päivää, kun potilaalle annetaan Zejulaa 100 mg/päivä	Lopeta hoito.

*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, haittatapahtumien yleiset terminologiset kriteerit

Taulukko 2: Annoksen muutokset hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
Zejula-hoidon aikana on havaittu hematologisia haittavaikutuksia etenkin hoidon aloitusvaiheessa. Sen vuoksi suositellaan, että potilaan täydellistä verenkuvaa seurataan viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja annosta muutetaan tarvittaessa. Ensimmäisen kuukauden jälkeen täydellistä verenkuvaa suositellaan seurattavan kuukausittain ja sen jälkeen säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksilöllisten laboratorioarvojen perusteella viikoittainen seuranta toisen hoitokuukauden ajan voi olla tarpeen.	
Hematologinen haittavaikutus, joka vaatii verensiirtoa tai hematopoieettisen kasvutekijän antamista	<ul style="list-style-type: none"> • Potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, on harkittava verihiutaleiden siirtoa. Jos potilaalla on muita verenvuodon riskitekijöitä, esimerkiksi hyytymisenestolääkkeiden tai verihiutaleiden estolääkkeiden samanaikainen käyttö, niiden keskeyttäminen on harkittava ja/tai potilaalle on siirrettävä enemmän verihiutaleita. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella.
Verihiutaleiden määrä $< 100\ 000/\mu\text{l}$	Ensimmäinen ilmaantumiskerta: <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja

Taulukko 2: Annoksen muutokset hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
	<p>seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aloita Zejula-hoito uudestaan samalla tai pienemmällä annoksella kliinisen arvioinnin perusteella. • Jos verihiutalemäärä on $< 75\ 000/\mu\text{l}$ missä tahansa hoidon vaiheessa, aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella.
	<p>Toinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella. • Lopeta Zejula-hoito, ellei verihiutaleiden määrä palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
Neutrofiilien määrä $< 1\ 000/\mu\text{l}$ tai hemoglobiiniarvo $< 8\ \text{g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes neutrofiilien määrä on $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ tai kunnes hemoglobiiniarvo on $\geq 9\ \text{g/dl}$. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella. • Lopeta Zejula-hoito, ellei neutrofiilien määrä ja/tai hemoglobiiniarvo palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
Myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myeloosin leukemian diagnoosi vahvistettu	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta Zejula-hoito pysyvästi.

Pienipainoiset potilaat

NOVA-tutkimuksessa noin 25 prosenttia potilaista painoi alle 58 kg ja noin 25 prosenttia potilaista painoi yli 77 kg. Pienipainoisille potilaille vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksia ilmaantui enemmän (78 %) kuin painavammille potilaille (53 %). Vain 13 prosentilla pienipainoisista potilaista säilytettiin 300 mg:n annos hoitajakson 3 jälkeen. Alle 58 kg:n painoisille potilaille aloitusannokseksi voidaan harkita 200 mg:aa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden (≥ 65 -vuotiaiden) annosta ei tarvitse muuttaa. Kliinisiä tietoja vähintään 75-vuotiaista potilaista on vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista potilaista, jotka käyvät hemodialysissä, ei ole, joten näillä potilaille lääkettä on käytettävä varoen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole, joten näillä potilaille lääkettä on käytettävä varoen (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joiden ECOG-suorituskykyluokka on 2–4

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja potilaista, joiden ECOG-suorituskykyluokka on 2–4.

Pediatriset potilaat

Niraparibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä määritetty. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Zejula voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset haittavaikutukset

NOVA-tutkimuksessa Zejula-hoitoon soveltuvien potilaiden lähtötilanteen hematologiset parametrit ennen hoitoa olivat seuraavat: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1\,500$ solua/ μl ; verihiutaleet $\geq 100\,000$ solua/ μl ja hemoglobiini ≥ 9 g/dl. Zejula-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa). NOVA-tutkimuksessa 48:lle 367 potilaasta (13 %) ilmaantui verenvuotoa ja samanaikaista trombosytopeniaa. Kaikkien samanaikaisen trombosytopenian yhteydessä ilmaantuneiden verenvuototapahtumien vaikeusaste oli 1 tai 2 lukuun ottamatta yhtä tapahtumaa, jossa oli kyse vaikeusasteen 3 petekioista ja hematoomista, jotka havaittiin samanaikaisen vakavan pansytopenia-haittatapahtuman yhteydessä. Trombosytopenian ilmaantuminen oli yleisempää potilailla, joiden verihiutalemäärä lähtötilanteessa oli alle $180 \times 10^9/\text{l}$. Noin 76 prosentille Zejula-hoitoa saaneista potilaista, joiden verihiutalemäärä oli lähtötilanteessa pieni ($< 180 \times 10^9/\text{l}$), kehittyi jonkinasteinen trombosytopenia, ja 45 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 trombosytopenia. Pansytopeniaa on havaittu < 1 prosentilla niraparibia saaneista potilaista. Jos potilaalle kehittyi vaikeaa ja itsepintaista hematologista toksisuutta, mukaan lukien pansytopeniaa, joka ei häviä 28 päivän kuluessa lääkityksen keskeyttämisestä, Zejula-hoito on lopetettava.

Täydellisen veren kuvan seuranta viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain 10 seuraavan hoitokuukauden ajan sekä säännöllisesti sen jälkeen on suositeltavaa. Näin voidaan seurata hematologisten parametrien kliinisesti merkittäviä muutoksia hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyi vaikeaa ja itsepintaista hematologista toksisuutta, joka ei häviä 28 päivän kuluessa lääkityksen keskeyttämisestä, Zejula-hoito on lopetettava.

Trombosytopenian riskin vuoksi hyytymisenestolääkkeitä ja sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään vähentävän trombosyyttien määrää, on käytettävä varoen (ks. kohta 4.8).

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Pienellä joukolla Zejulaa tai lumelääkettä saaneita potilaita on ilmoitettu myeloplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Keskeisessä vaiheen 3 kansainvälisessä tutkimuksessa (ENGOT-OV16) myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myelooisen leukemia ilmaantuvuus niraparibia saaneilla potilailla oli samankaltaista (1,4 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,1 %). Kaiken kaikkiaan myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa on ilmoitettu seitsemällä potilaalla yhteensä 751 potilaasta (0,9 %), joita hoidettiin Zejulalla kliinisissä tutkimuksissa.

Ennen myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myelooisen leukemian kehittymistä näiden potilaiden

Zejula-hoito oli kestänyt yhdestä kuukaudesta yli kahteen vuoteen. Tapaukset olivat sekundaariselle syöpähoitoon liittyvälle myelodysplastiselle oireyhtymälle / akuutille myelooiselle leukemialle tyypillisiä. Kaikki potilaat olivat saaneet useita platinaa sisältäviä kemoterapiahoitoja, ja monet olivat saaneet myös muita DNA:ta vaurioittavia lääkkeitä ja sädehoitoa. Jotkin potilaat olivat sairastaneet luuytimen dysplasiaa.

Jos myelodysplastinen oireyhtymä ja/tai akuutti myeloinen leukemia vahvistetaan Zejula-hoidon aikana, Zejula-hoito on keskeytettävä ja potilas hoidettava asianmukaisesti.

Hypertensio ja hypertensiviinen kriisi

Zejulan käyttöön liittyvästä hypertensiosta ja hypertensiivisestä kriisistä on ilmoitettu. Olemassa oleva hypertensio on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen Zejula-hoidon aloittamista. Verenpainetta on seurattava kuukausittain ensimmäisen vuoden aikana ja säännöllisesti sen jälkeen Zejula-hoidon ajan.

Hypertensio on hoidettava verenpainelääkkeillä ja tarvittaessa muuttamalla Zejulan annosta (ks. kohta 4.2). Kliinisessä ohjelmassa verenpainemittaukset tehtiin kunkin 28 päivän mittaisen hoitajakson ensimmäisenä päivänä niin kauan kuin potilaat jatkoivat Zejula-hoitoa. Useimmissa tapauksissa verenpaine saatiin asianmukaisesti hallintaan tavanomaisella verenpainehoidolla ja lisäksi tarvittaessa Zejulan annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2). Zejula-hoito on lopetettava hypertensiivisen kriisin ilmaantuessa tai jos lääketieteellisesti merkittävää korkeaa verenpainetta ei saada verenpainelääkkeillä hallintaan.

Raskaus/ehkäisy

Zejulaa ei saa käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät halua käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Zejula-annoksen ottamisesta (ks. kohta 4.6). Kaikkien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista.

Laktoosi

Kovat Zejula-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemytimishäiriö, ei tule ottaa tätä lääkettä.

Tartratsiini (E 102)

Tämä lääkevalmiste sisältää tartratsiinia (E 102), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Niraparibin ja rokotteiden tai immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu.

Tietoja niraparibin käytöstä yhdessä sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa on vähän. On siis syytä varovaisuuteen, jos niraparibia käytetään yhdessä rokotteiden, immunosuppressiivisten aineiden tai muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset niraparibiin

Niraparibi CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) substraattina

Niraparibi on karboksyylisteraasien ja UDP-glukuronosyylitransferaasien substraatti *in vivo*.

Niraparibin oksidatiivinen metabolia on vähäistä *in vivo*. Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä

annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän (esimerkiksi itrakonatsoli, ritonaviiri ja klaritromysiini) tai indusoivan (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini) CYP-entsyymejä.

Niraparibi effluksikuljettajaproteiinien (Pgp, BCRP ja MATE1/2) substraattina

Niraparibi on P-glykoproteiinin (Pgp:n) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) substraatti. Sen suuren läpäisevyyden ja biologisen hyötyosuuden vuoksi kliinisesti merkityksellisten yhteisvaikutusten riski näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa on kuitenkin epätodennäköinen. Näin ollen Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän Pgp:tä (esimerkiksi amiodaroni, verapamiili) tai BCRP:tä (esimerkiksi osimertinibi, velpatasviiri ja eltrombopagi).

Niraparibi ei ole sappisuolapumpun (BSEP:n) substraatti. Ensisijainen päämetaboliitti M1 ei ole Pgp:n, BCRP:n eikä BSEP:n substraatti. Niraparibi ei ole MATE1:n tai MATE2:n substraatti, kun taas M1 on kummankin substraatti.

Niraparibi maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) substraattina

Niraparibi ja M1 eivät ole orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1), 1B3:n (OATP1B3) tai orgaanisten kationien kuljettaja 1:n (OCT1) substraatteja. Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän OATP1B1- tai 1B3-kuljettajaproteiineja (esimerkiksi gemfibrotsiili, ritonaviiri) tai OCT1-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi dolutegraviiri).

Niraparibi munuaisten soluunoton kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3 ja OCT2) substraattina

Niraparibi ja M1 eivät ole orgaanisten anionien kuljettaja 1:n (OAT1), 3:n (OAT3) tai orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2) substraatteja. Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän OAT1-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi probenesidi), OAT3-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi probenesidi, diklofenaakki) tai OCT2-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi simetidiini, kinidiini).

Niraparibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP-entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) esto
Niraparibi ja M1 eivät ole minkään vaikuttavia aineita metaboloivan CYP-entsyymin (CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5) estäjiä.

Vaikka CYP3A4-entsyymin estämistä maksassa ei oleteta tapahtuvan, mahdollisuutta estää CYP3A4:ää suolistossa ei ole vahvistettu asianmukaisilla niraparibipitoisuuksilla. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, kun niraparibia käytetään yhdessä sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti, ja etenkin sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joiden terapeuttinen alue on kapea (kuten siklosporiini, takrolimuusi, alfentaniili, ergotamiini, pimotsidi, ketiapiini ja halofantriini).

CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) indusointi

Niraparibi ja M1 eivät ole CYP3A4:n indusioijia *in vitro*. *In vitro* niraparibi indusoi CYP1A2:ta heikosti suurina pitoisuuksina, eikä tämän vaikutuksen kliinistä merkityksellisyyttä ole täysin suljettu pois. M1 ei ole CYP1A2:n indusioija. Näin ollen on syytä varovaisuuteen, kun niraparibia käytetään yhdessä sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP1A2-välitteisesti, ja etenkin sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joiden terapeuttinen alue on kapea (kuten klotsapiini, teofylliini ja ropiniroli).

Effluksikuljettajaproteiinien (P-gp, BCRP, BSEP ja MATE1/2) esto

Niraparibi ei ole BSEP:n estäjä. *In vitro* niraparibi estää P-gp:tä hyvin heikosti, ja BCRP:N osalta estävä pitoisuus $IC_{50} = 161 \mu M$ ja $5,8 \mu M$. Näin ollen kliinisesti merkityksellistä, joskin epätodennäköistä, yhteisvaikutusta, joka liittyy näiden effluksikuljettajaproteiinien estoon, ei voida sulkea pois. On siis syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään BCRP:n substraatteihin, joita ovat irinotekaani, rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini ja metotreksaatti.

Niraparibi on MATE1:n ja MATE2:n estäjä (IC₅₀-arvot ovat 0,18 µM ja ≤ 0,14 µM). Sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja (kuten metformiini), plasmapitoisuuksien suurenemista ei voida sulkea pois.

Tärkein päämetaboliitti M1 ei vaikuta olevan Pgp:n, BCRP:n, BSEP:n tai MATE1/2:n estäjä.

Maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) esto

Niraparibi ja M1 eivät ole orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) tai 1B3:n (OATP1B3) estäjiä.

In vitro niraparibi estää heikosti orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:tä (OCT1); estävä pitoisuus IC₅₀ = 34,4 µM. On syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, joiden soluunoton kuljettajaproteiini on OCT1 (esimerkiksi metformiini).

Munuaisten soluunoton kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3 ja OCT2) esto

Niraparibi ja M1 eivät ole orgaanisten anionien kuljettaja 1:n (OAT1), 3:n (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2) estäjiä.

Kaikki kliiniset tutkimukset on tehty vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana, eivätkä he saa olla raskaana hoidon alussa. Kaikkien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Zejula-annoksen ottamisesta.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja niraparibin käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Niraparibi voi vaikutusmekanisminsa takia kuitenkin aiheuttaa alkion tai sikiölle haittaa, sikiölle kuolettavat ja teratogeeniset vaikutukset mukaan luettuina, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Zejulaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö niraparibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetys on vasta-aiheista Zejulan käytön aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisesta (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja hedelmällisyydestä ei ole. Rotilla ja koirilla havaittiin ohimenevää spermatogeneesin heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zejulalla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Zejulaa käyttävillä potilailla voi esiintyä asteniaa, väsymystä ja huimausta. Siksi potilaiden, joilla esiintyy näitä oireita, on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Keskeisessä ENGOT-OV16-tutkimuksessa haittavaikutuksia, joita ilmaantui ≥ 10 prosentille Zejulaa yksilääkehoitona saaneista potilaista, olivat pahoinvointi, trombosytopenia, väsymys/astenia, anemia, ummetus, oksentelu, vatsakipu, neutropenia, unettomuus, päänsärky, ruokahalun heikentyminen, nenänielun tulehdukset, ripuli, hengenahdistus, hypertensio, ruuansulatushäiriöt, selkäkipu, huimaus, yskä, virtsatie tulehdus, nivelkipu, sydämentykytys sekä makuhäiriöt.

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joiden hoidonaikainen yleisyys oli $> 1\%$, olivat trombosytopenia ja anemia.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu ENGOTOV16-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat Zejulaa yksilääkehoitona (ks. taulukko 3).

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutukset: yleisyydet perustuvat kaikkiin kausaalisiin haittatapahtumiin*

Elinjärjestelmä	Kaikkien CTCAE-vaikusasteiden yleisyys	CTCAE-vaikusasteen 3 tai 4 yleisyys
Infektiot	Hyvin yleinen Virtsatieinfektio Yleinen Keuhkoputkitulehdus, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen Virtsatieinfektio Keuhkoputkitulehdus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia Yleinen Leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia Yleinen Leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Heikentynyt ruokahalu Yleinen Hypokalemia	Yleinen Hypokalemia Melko harvinainen Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Unettomuus Yleinen Ahdistuneisuus, masennus	Melko harvinainen Unettomuus, ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen Päänsärky, huimaus, makuhäiriöt	Melko harvinainen Päänsärky
Sydän	Hyvin yleinen Sydämentykytys Yleinen Takykardia	
Verisuonisto	Hyvin yleinen Hypertensio	Yleinen Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Hengenahdistus, yskä, nenänielun tulehdukset Yleinen Nenäverenvuoto	Yleinen Hengenahdistus

Elinjärjestelmä	Kaikkien CTCAE- vaikeusasteiden yleisyys	CTCAE-vaikeusasteen 3 tai 4 yleisyys
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Pahoinvointi, ummetus, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt Yleinen Suun kuivuminen, vatsan turvotus, limakalvojen tulehdus (myös mukosiitti), stomatiitti	Yleinen Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu Melko harvinainen Ripuli, ummetus, limakalvojen tulehdus (myös mukosiitti), stomatiitti, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Valoherkkyys, ihottuma	Melko harvinainen Valoherkkyys, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen Selkäkipu, nivelkipu Yleinen Lihaskipu	Melko harvinainen Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen Väsymys, astenia Yleinen Perifeerinen turvotus	Yleinen Väsymys, astenia
Tutkimukset	Yleinen Kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo, kohonnut ASAT-arvo, kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut ALAT-arvo, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, painonlasku	Melko harvinainen Kohonnut ASAT-arvo, kohonnut ALAT-arvo, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus Yleinen Kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo

* Yleisyydet perustuvat potilaiden prosentuaaliseen määrään kaikkia kausaalisia haittatapahtumia käyttäen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopeniaa, anemiaa, neutropeniaa), joiden osalta tehtiin myös klinisiä diagnooseja ja/tai laboratoriolöydöksiä, ilmaantui yleensä niraparibihoidon alussa, ja niiden ilmaantuvuus väheni ajan myötä.

Trombosytopenia

Noin 60 prosentille Zejulaa saaneista potilaista kehittyi jonkinasteinen trombosytopenia, ja 34 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 trombosytopenia. Niistä potilaista, joiden verihitaleiden määrä oli lähtötilanteessa alle $180 \times 10^9/l$, 76 prosentille kehittyi jonkinasteinen trombosytopenia ja 45 prosentille kehittyi vaikeusasteen 3 tai 4 trombosytopenia. Trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika vaikeusasteesta riippumatta ja vaikeusasteille 3 tai 4 oli 22 ja 23 päivää. Uusien trombosytopeniatapausten ilmaantuvuus sen jälkeen, kun annoksia oli muutettu voimakkaasti kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana jaksosta 4 alkaen, oli 1,2 %. Trombosytopenian mediaanikesto vaikeusasteesta riippumatta oli 23 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 trombosytopenian mediaanikesto oli 10 päivää. Zejula-hoitoa saavilla potilailla, joille kehittyi trombosytopenia, voi olla suurentunut verenvuodon riski. Kliinisessä ohjelmassa trombosytopeniaa hoidettiin laboratoriokoeseurannalla, annosta muuttamalla ja tarvittaessa verihitaleiden siirrolla (ks. kohta 4.2). Zejula-hoito lopetettiin trombosytopeniatapahtumien (trombosytopenian ja verihitaleiden määrän pienentymisen) takia noin kolmella prosentilla potilaista.

Anemia

Noin 50 prosentille potilaista kehittyi jonkinasteinen anemia, ja 25 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 anemia. Jonkinasteisen anemian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 42 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 85 päivää. Jonkinasteisen anemian mediaanikesto oli 63 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 8 päivää. Zejula-hoidon aikana voi

esiintyä jatkuvasti jonkinasteista anemiaa. Kliinisessä ohjelmassa anemiaa hoidettiin laboratoriokoeseurannalla, annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2) ja tarvittaessa punasolujen siirrolla. Zejula-hoito lopetettiin anemian takia yhdellä prosentilla potilaista.

Neutropenia

Noin 30 prosentille Zejulaa saaneista potilaista kehittyi jonkinasteinen neutropenia, ja 20 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 neutropenia. Jonkinasteisen neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 27 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 29 päivää. Jonkinasteisen neutropenian mediaanikesto oli 26 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 13 päivää. Kliinisessä ohjelmassa neutropeniaa hoidettiin laboratoriokoeseurannalla ja annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2). Lisäksi noin kuudelle prosentille niraparibilla hoidetuista potilaista annettiin granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) samanaikaisena neutropeniahoitona. Zejula-hoito lopetettiin neutropenian takia kahdella prosentilla potilaista.

Hypertensio

Zejula-hoitoon liittyvästä hypertensiosta ja hypertensiivisestä kriisistä on ilmoitettu. Jonkinasteinen hypertensio kehittyi 19,3 prosentille Zejulalla hoidetuista potilaista. Vaikeusasteen 3/4 hypertensio ilmaantui 8,2 prosentille potilaista. Kliinisessä ohjelmassa hypertensio hoidettiin nopeasti verenpainelääkkeillä. Zejula-hoito lopetettiin hypertension takia < 1 prosentilla potilaista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Zejulan yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa, eikä yliannostuksen oireita tunneta. Yliannostustapauksessa lääkärin on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa hoitoa sekä oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX54.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Niraparibi on poly(ADP-riboosi)-polymeraasi (PARP) -entsyymien, PARP1:n ja PARP2:n, estäjä. Nämä entsyymit osallistuvat DNA:n korjaukseen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että niraparibin indusoimaan sytotoksisuuteen saattaa liittyä PARP-entsyymien toiminnan estymistä ja PARPDNA-kompleksien muodostumisen lisääntymistä, mikä johtaa DNA:n vaurioitumiseen, apoptoosiin ja solukuolemaan. Niraparibin indusoiman sytotoksisuuden lisääntymistä havaittiin kasvainsolulinjoissa, joissa oli tai ei ollut kasvaimen BREast CANCER (BRCA) 1 ja 2 -suppressorigeenin virheitä. Potilaalta otetuissa ortotooppisissa korkean pahanlaatuisuusasteen serooseissa munasarjasyövän ksenograftikasvaimissa (PDX), joita kasvatettiin hiirissä, niraparibin on osoitettu vähentävän sellaisten kasvaimien kasvua, jotka ovat BRCA 1 ja 2 -mutantteja, BRCA-villityyppiä mutta joissa on homologisen rekombinaation (HR) virhe, tai BRCA-villityyppiä, joissa ei ole havaittavissa olevaa HR-virhettä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Niraparibin turvallisuutta ja tehoa ylläpitohoitona tutkittiin vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kansainvälisessä tutkimuksessa (ENGOT-OV16 / NOVA) potilailla, joilla oli uusiutunut pääasiassa korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) seroosi epiteliaalinen munasarjasyöpä, munatorvisyöpä tai primaari vatsakalvon syöpä ja joiden sairaus oli platinaherkkä. Platinaherkkyys määriteltiin täydellisenä tai osittaisena, yli kuusi kuukautta kestävästä vasteena potilaiden toiseksi viimeiseen platinapohjaiseen hoitoon. Jotta potilas soveltuisi niraparibihoitoon, tällä piti olla vaste (täydellinen tai osittainen) viimeisen platinapohjaisen kemoterapian päättymisen jälkeen. CA-125-arvojen oli oltava normaaleja (tai CA-125-arvon piti olla > 90 prosenttia pienempi kuin lähtötilanteessa) viimeisen platinahoidon jälkeen, ja niiden piti pysyä vakaina vähintään seitsemän päivän ajan. Potilaat eivät olleet voineet saada aiempaa hoitoa PARP-entsyymien estäjällä, Zejula mukaan luettuna. Soveltuvat potilaat jaoteltiin jompaankumpaan kahdesta kohortista itulinjan *BRCA* (*gBRCA*) -mutaatiotestin tulosten perusteella. Kummassakin kohortissa potilaat satunnaistettiin suhdetta 2:1 käyttäen niraparibi- ja lumelääkeryhmiin. Potilaat sijoitettiin *gBRCA*mut-kohorttiin *gBRCA*-analyysia varten otettujen, satunnaistamista edeltävien verinäytteiden perusteella. *tBRCA*-mutaatiota ja homologisen rekombinaation puutosta (HRD) koskevat testit tehtiin käyttäen HRD-testiä kasvainkudokseen, jota oli otettu ensimmäisen diagnoosin yhteydessä tai sairauden uusiutuessa. Kummassakin kohortissa satunnaistaminen ositettiin seuraavilla perusteilla: sairauden etenemiseen viimeistä edellisen, ennen tutkimukseen osallistumista annetun platinahoidon jälkeen kulunut aika (6 - < 12 kuukautta ja ≥ 12 kuukautta), bevasitumabin mahdollinen käyttö viimeistä edellisen tai viimeisen platinahoidon yhteydessä ja paras vaste viimeisimmän platinahoidon aikana (täydellinen vaste ja osittainen vaste).

Potilaat aloittivat hoidon hoitojakson 1 ensimmäisenä päivänä 300 mg:n niraparibiannoksella tai vastaavalla lumelääkeannoksella, jotka annettiin kerran päivässä jatkuvina 28 päivän jaksoina. Potilaat kävivät tutkimuskäynnillä joka hoitojaksossa (4 viikkoa ± 3 päivää).

NOVA-tutkimuksessa 48 prosentilla potilaista lääkkeen anto keskeytettiin hoitojaksolla 1. Noin 47 prosenttia jatkoi lääkitystä pienemmällä annoksella hoitojaksolla 2.

NOVA-tutkimuksessa yleisin käytetty annos niraparibilla hoidetuilla potilailla oli 200 mg.

Etenemisvapaa elossaoloaika (progression-free survival, PFS) määritettiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, versio 1.1) tai kliinisten löydösten ja oireiden sekä CA125-arvon kohoamisen perusteella. Etenemisvapaa elossaoloaika mitattiin satunnaistamisesta (joka tehtiin enintään kahdeksan viikon kuluttua kemoterapian päättymisestä) sairauden etenemiseen tai kuolemaan.

Etenemisvapaata elossaoloaika koskeva ensisijaisen tehoanalyysin määritti sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho, ja se määritettiin ja arvioitiin prospektiivisesti *gBRCA*mut-kohortin ja non-*gBRCA*mut-kohortin osalta erikseen.

Toissijaisia tehon päätapahtumia olivat kemoterapiaton aika (chemotherapy-free interval, CFI), aika ensimmäiseen seuraavaan hoitoon (time to first subsequent therapy, TFST), etenemisvapaa elossaoloaika ensimmäisen seuraavan hoidon jälkeen (PFS2), aika toiseen seuraavaan hoitoon (TSST) ja kokonaisesossaolo (OS).

Demografia, sairauden piirteet lähtötilanteessa ja aiempi hoitohistoria olivat yleisesti ottaen hyvin tasapainossa *gBRCA*mut-kohortin (n = 203) ja non-*gBRCA*mut-kohortin (n = 350) niraparibi- ja lumelääkeryhmien välillä. Mediaani-ikä hoitoryhmissä ja kohorteissa oli 57–63 vuotta. Ensisijaisen kasvaimen paikka useimmilla potilailla (> 80 %) kummassakin kohortissa oli munasarja, ja useimmilla potilailla (> 84 %) oli histologialtaan seroosia kasvaimia. Suuri osa kummankin kohortin kummankin ryhmän potilaista oli saanut vähintään kolme solunsalpaajahoitoa aikaisemmin, mukaan luettuna 49 prosenttia *gBRCA*mut-kohortin ja 34 prosenttia non-*gBRCA*mut-kohortin niraparibia saaneista potilaista. Useimmat potilaat olivat iältään 18–64-vuotiaita (78 %), valkoihoisia (86 %) ja EGOC-suorituskykyluokaltaan 0 (68 %).

Hoitojaksojen mediaanimäärä *gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (14 vs. 7 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (54,4 % vs. 16,9 %).

Hoitojaksojen mediaanimäärä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (8 vs. 5 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (34,2 % vs. 21,1 %).

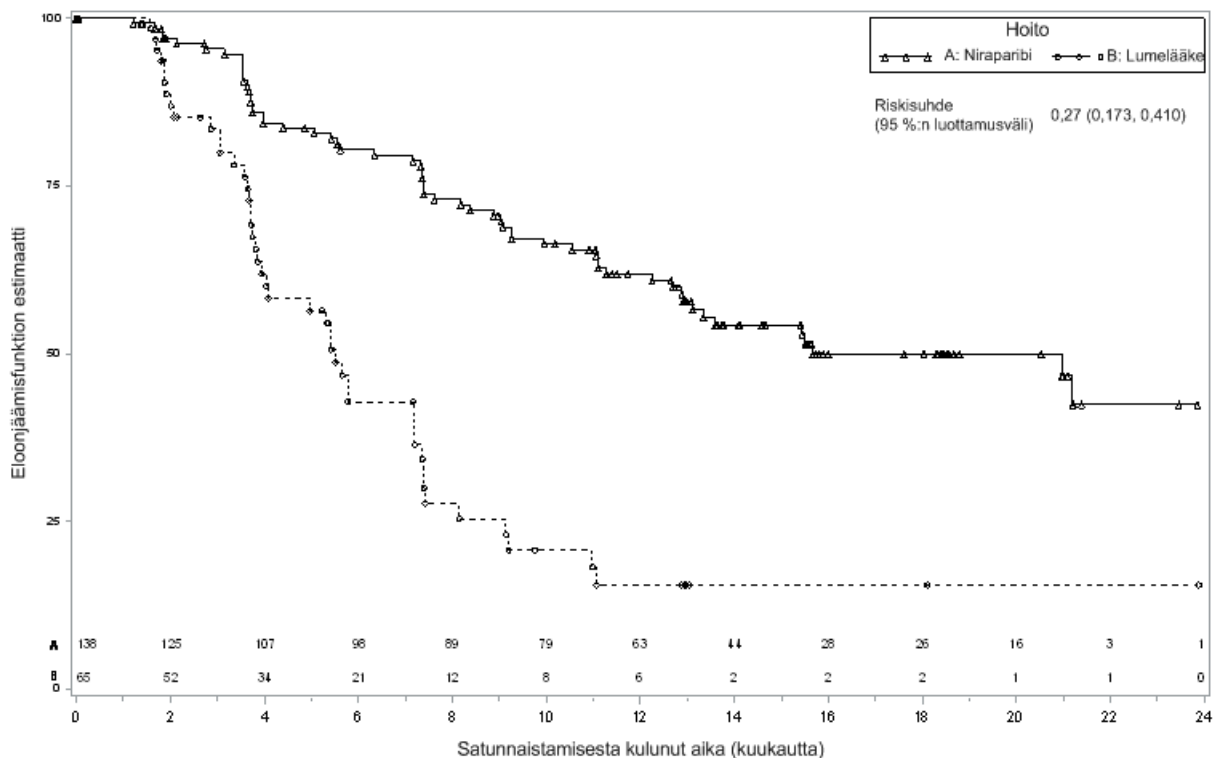
Tutkimuksen ensisijainen tavoite, tilastollisesti merkitsevästi parantunut etenemisvapaa elossaoloaika pelkällä niraparibilla annettavassa ylläpitohoidossa suhteessa lumelääkkeeseen, saavutettiin *gBRCA*mut-kohortissa (riskisuhde 0,27; 95 %:n luottamusväli 0,173, 0,410; $p < 0,0001$) sekä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa (riskisuhde 0,45; 95 %:n luottamusväli 0,338, 0,607; $p < 0,0001$). Taulukossa 4 esitetään ensisijaista päätetapahtumaa eli etenemisvapaata elossaoloaikaa koskevat tulokset tehon ensisijaisissa populaatioissa (*gBRCA*mut-kohortti ja koko non-*gBRCA*mut-kohortti). Tutkijan määrittämän etenemisvapaan elossaoloajan herkkyyssanalyysin tulokset olivat *gBRCA*mut-kohortin osalta seuraavat: riskisuhde 0,27 (95 %:n luottamusväli 0,182, 0,401; $p < 0,0001$); etenemisvapaan elossaoloajan mediaani 14,8 kuukautta (95 prosentin luottamusväli 12,0, 16,6) niraparibin osalta ja 5,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli 4,9, 7,2) lumelääkkeen osalta. Non-*gBRCA*mut-kohortin tulokset olivat seuraavat: riskisuhde 0,53 (95 %:n luottamusväli 0,405, 0,683; $p < 0,0001$); etenemisvapaan elossaoloajan mediaani 8,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,3, 10,0) niraparibin osalta ja 4,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli 3,7, 5,5) lumelääkkeen osalta.

Taulukko 4: Yhteenveto ENGOTOV16-tutkimuksen ensisijaista tavoitetta koskevista tuloksista

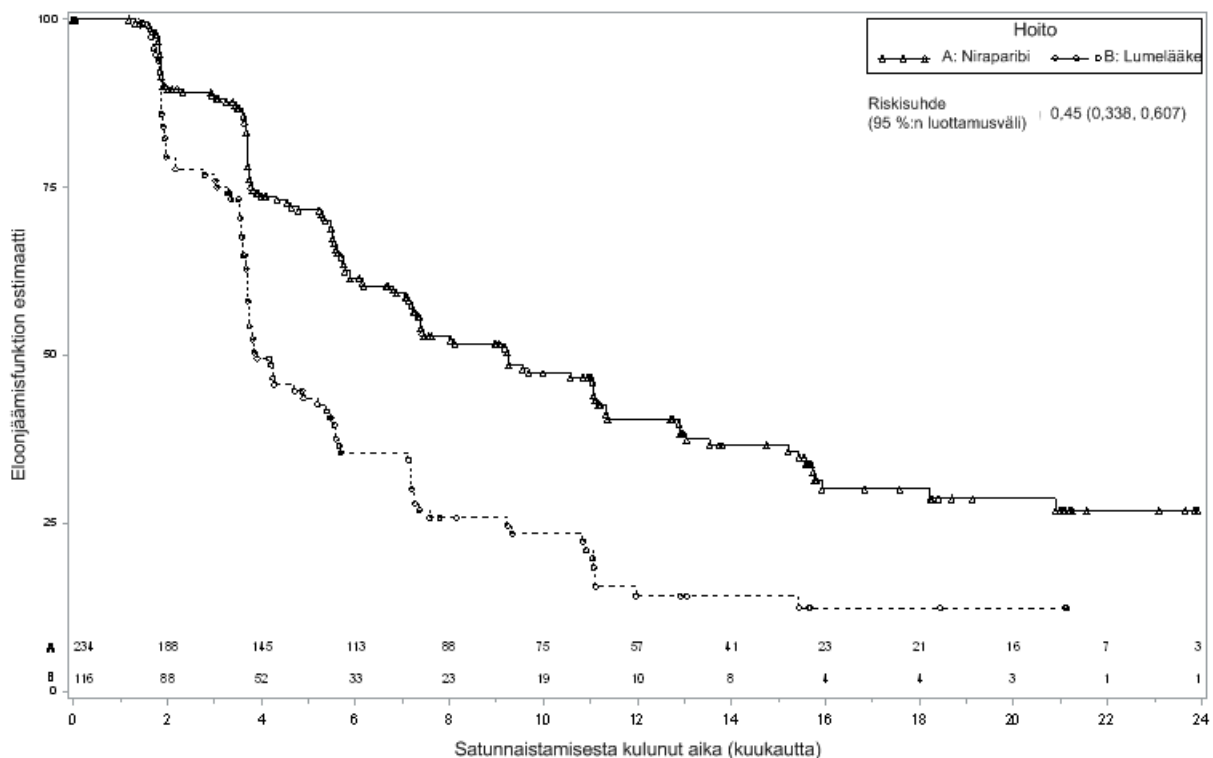
	<i>gBRCA</i> mut-kohortti		Non- <i>gBRCA</i> mut-kohortti	
	niraparibi (N = 138)	lumelääke (N = 65)	niraparibi (N = 234)	lumelääke (N = 116)
Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (95 %:n luottamusväli)	21,0 (12,9, ES)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde (niraparibi:lumel.) (95 %:n luottamusväli)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

Ennen tutkimuksen sokkoutuksen purkamista potilaiden kasvaimista tutkittiin, onko niissä homologisen rekombinaation puutos (HRD) käyttämällä kokeellista HRD-testiä, jossa arvioidaan kolmea kasvaimen perimän epästabiiliuden epäsuoraa mittaria: heterotsygotian menetystä, telomeerien alleeliepätasapainoa ja laaja-alaisia tilasiirtymiä. HRDpos-ryhmässä riskisuhde oli 0,38 (95 %:n luottamusväli 0,243–0,586; $p < 0,0001$). HRDneg-ryhmässä riskisuhde oli 0,58 (95 %:n luottamusväli 0,361–0,922; $p < 0,0226$). Kokeellisella testillä ei pystytty erottelamaan niitä potilaita, joille niraparibiylläpitohoidosta olisi tai ei olisi hyötyä.

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä *gBRCA*-mut-kohortin etenemisvapaasta elossaoloajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaikien mukainen populaatio, N = 203)



Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrä koko *nongBRCA*-mut-kohortin etenemisvapaasta elossaoloajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaikien mukainen populaatio, N = 350)



Toissijaisten päätapahtumien (kemoterapiaton aika [CFI], aika ensimmäiseen seuraavaan hoitoon [TFST] ja etenemättömyysaika ensimmäisen seuraavan hoidon jälkeen [PFS2]) suhteen todettiin

tilastollisesti merkitsevä ja jatkuva hoitovaikutus niraparibihoitoryhmän hyväksi *gBRCA*mut-kohortissa ja koko non-*gBRCA*mut-kohortissa (taulukko 5).

Taulukko 5: Toissijaiset päätetapahtumat*

Päätetapahtuma	<i>gBRCA</i> mut		non- <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula N = 138	Lumelääke N = 65	Zejula N = 234	Lumelääke N = 116
Kemoterapiaton aika				
Mediaani (95 %:n luottamusväli) – kk	22,8 (17,9–ES)	9,4 (7,9–10,6)	12,7 (11,0–14,7)	8,6 (6,9–10,0)
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,26 (0,17–0,41)		0,50 (0,37–0,67)	
Aika ensimmäiseen seuraavaan hoitoon				
Mediaani (95 %:n luottamusväli) – kk	21,0 (17,5–ES)	8,4 (6,6–10,6)	11,8 (9,7–13,1)	7,2 (5,7–8,5)
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,31 (0,21–0,48)		0,55 (0,41–0,72)	
Etenemättömyysaika 2				
Mediaani (95 %:n luottamusväli) – kk	25,8 (20,3–ES)	19,5 (13,3–ES)	18,6 (16,2–21,7)	15,6 (13,2–20,9)
p-arvo	0,006		0,03	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,48 (0,28–0,82)		0,69 (0,49–0,96)	

* *gBRCA*mut = itulinjan *BRCA*-mutaatio; ES = ei saavutettu.

Validoiduilla kyselytyökaluilla (FOSI ja EQ-5D) saatujen, potilaiden ilmoittamia tuloksia koskevien tietojen mukaan niraparibilla hoidetut potilaat eivät raportoineet eroja elämänlaatuun liittyvissä mittareissa lumelääkkeeseen nähden.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Zejulan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien munasarjasyövän hoidossa (pois luettuina rabdomyosarkooma ja itusolukasvaimet).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun potilaille annettiin 300 mg:n kerta-annos niraparibia paasto-olosuhteissa, niraparibi oli mitattavissa plasmasta 30 minuutin kuluessa. Niraparibin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin noin kolmessa tunnissa (804 ng/ml [% variaatiokerroin: 50,2 %]). Kun niraparibia annettiin useampi 30–400 mg:n annos suun kautta kerran päivässä, niraparibin kertyminen oli noin kaksin- tai kolminkertaista.

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) niraparibille lisääntyi annoksesta riippuvalla tavalla, kun

niraparibiannos kasvoi 30 mg:sta 400 mg:aan. Niraparibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 73 prosenttia, mikä tarkoittaa minimaalista ensikierron vaikutusta.

Samaan aikaan nautittu runsasrasvainen ateria ei vaikuttanut merkittävästi niraparibin farmakokinetiikkaan 300 mg:n niraparibiannoksen antamisen jälkeen.

Jakautuminen

Niraparibi sitoutui kohtalaisesti proteiineihin ihmisen plasmassa (83,0 %), pääasiassa seerumin albumiiniin. Niraparibin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä jakautumistilavuus (V_d/F) oli syöpäpotilailla 1,074 l, mikä viittaa siihen, että niraparibin kudusjakautuminen on laajaa.

Biotransformaatio

Niraparibi metaboloituu pääasiassa karboksyyliesterasaasien välityksellä, jolloin se muuntuu tärkeäksi inaktiiviseksi metaboliitiksi, M1:ksi. Massataseutkimuksessa M1 ja M10 (myöhemmin muodostuvat M1-glukuronidit) olivat tärkeimpiä kiertäviä metaboliitteja.

Eliminaatio

Suun kautta otetun 300 mg:n niraparibikerta-annoksen jälkeen niraparibin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 48–51 tuntia (noin 2 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä niraparibin ilmeinen kokonaispuhdistuma (CL/F) oli syöpäpotilailla 16,2 l/h.

Niraparibi eliminoituu enimmäkseen hepatobiliaarisen reitin ja munuaisten kautta. Suun kautta otetusta 300 mg:n [^{14}C]-niraparibikerta-annoksesta keskimäärin 86,2 prosenttia (vaihteluväli 71–91 %) erittyi virtsaan ja ulosteeseen 21 päivän kuluessa. Annoksen radioaktiivisuudesta 47,5 prosenttia (vaihteluväli 33,4–60,2 %) poistui virtsan mukana ja 38,8 prosenttia (vaihteluväli 28,3–47,0 %) ulosteen mukana. Yhdistetyissä näytteissä, jotka kerättiin kuuden päivän aikana, 40,0 prosenttia annoksesta oli erittynyt virtsaan pääasiassa metaboliitteina ja 31,6 prosenttia ulosteeseen pääasiassa muuttumattomana niraparibina.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä (kreatiniinipuhdistuma $< 90 - \geq 60$ ml/min) ja keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma $< 60 - \geq 30$ ml/min) munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuttaneet niraparibin puhdistumaan. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut potilaita, joilla olisi ollut vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka olisivat käyneet hemodialyysissä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuttaneet niraparibin puhdistumaan. Niraparibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Ikä, paino ja rotu

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, paino ja rotu vaikuttaneet merkittävästi niraparibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriiset potilaat

Niraparibista ei ole tehty sellaisia tutkimuksia, joissa olisi tutkittu sen farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sekundaarinen farmakologia

In vitro -tutkimuksissa niraparibi esti dopamiinin kuljettajaproteiinia pitoisuuksilla, jotka ovat ihmisten altistumistasoja pienempiä. Hiirillä kerta-annokset niraparibia lisäsivät dopamiinin ja sen metaboliittien solunsisäisiä pitoisuuksia korteksissa. Toisessa hiirillä tehdyistä kahdesta kerta-annostutkimuksesta havaittiin lokomotorisen aktiivisuuden vähenemistä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen myrkyllisyyttä käsittelevissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutusta käyttäytymiseen liittyviin ja/tai neurologisiin parametreihin arvioituilla keskushermoston altistustasoilla, jotka olivat samoja tai pienempiä kuin oletetut terapeuttiset altistumistasot.

Toistuvan annoksen myrkyllisyys

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin toistuvan annoksen myrkyllisyyttä suun kautta otettuna, niraparibia annettiin rotille ja koirille päivittäin enintään kolmen kuukauden ajan. Kummallakin lajilla tärkein ensisijainen kohde-elin oli luuydin, ja perifeerisen veren hematologisissa parametreissa oli siihen liittyviä muutoksia. Lisäksi kummallakin lajilla havaittiin spermatogeenin heikentymistä. Nämä löydökset ilmaantuivat kliinisesti käytettyjä pienemmillä altistumistasoilla, ja ne korjaantuivat yleensä neljän viikon kuluessa siitä, kun lääkkeen anto oli lopetettu.

Genotoksisuus

Bakteerimutageenisuustestissä (Amesin testi) niraparibi ei ollut mutageeninen, mutta nisäkkäiden kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* ja rottien luuytimen mikrotumatestissä *in vivo* se oli klastogeeninen. Tämä klastogeenisuus on johdonmukaista niraparibin primaarisesta farmakologiasta johtuvan perimän epävakauden vuoksi, ja se viittaa siihen, että niraparibi voi olla genotoksista ihmisille.

Lisääntymistoksikologia

Niraparibilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Karsinogeenisuus

Niraparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)
Liivate
Briljanttisininen FCF (E 133)
Erytrosiini (E 127)
Tartratsiini (E 102)

Painomuste

Sellakka (E 904)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kaliumhydroksidi (E 525)
Musta rautaoksidi (E 172)
Natriumhydroksidi (E 524)

Povidoni (E 1201)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovelleta.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Aclar-/PVC-/alumiinikalvosta valmistetut perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset. Pakkauskoko on 84 × 1, 56 × 1 ja 28 × 1 kova kapseli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien vakiomenettelyjen ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
London
W1U 7EU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Alankomaat

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kovat kapselit
niraparibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja tartsatsiinia (E 102). **Katso lisätiedot pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

84 × 1 kova kapseli

56 × 1 kova kapseli

28 × 1 kova kapseli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
London
W1U 7EU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ZEJULA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg -kapselit
niraparibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

TESARO UK Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zejula 100 mg kovat kapselit niraparibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilön tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilön tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zejula on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zejulaa
3. Miten Zejulaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zejulan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zejula on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zejula on ja miten se vaikuttaa

Zejulan vaikuttava aine on niraparibi. Niraparibi on syöpälääke, joka kuuluu PARP:n estäjiin. PARP:n estäjät estävät poly[adenosiinidifosfaattiriboosi]polymeraasi (PARP) -nimistä entsyymiä. PARP auttaa soluja korjaamaan vaurioitunutta DNA:ta. Sitä estämällä voidaan estää syöpäsolujen DNA:ta korjautumasta. Tämä johtaa kasvainsolujen kuolemaan ja auttaa näin syövän saamista hallintaan.

Mihin Zejulaa käytetään?

Zejulaa käytetään aikuisten naisten munasarjasyövän, munatorvisyövän (munatorvet ovat osa naisen sukupuolielimiä, ja ne yhdistävät munasarjat ja kohdun) tai vatsakalvon (vatsaontelon sisäpintaa peittävän kalvon) syövän hoitoon. Sitä käytetään, jos aiemmin annettu tavanomainen platinapohjainen kemoterapiahoito on tehonnut syöpään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zejulaa

Älä käytä Zejulaa,

- jos olet allerginen niraparibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetat.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä tai sen käytön aikana, jos jokin seuraavista koskee sinua:

Alhainen verisolujen määrä

Zejula vähentää verisolujen määrää, kuten punasolujen määrää (anemia), valkosolujen määrää (neutropenia) tai verihiutaleiden määrää (trombosytopenia). Merkkejä ja oireita, joihin sinun täytyy kiinnittää huomiota, ovat esimerkiksi kuume tai infektio sekä epänormaali mustelmat ja verenvuoto

(ks. lisätietoja kohdasta 4). Lääkäri määrää sinut verikokeisiin säännöllisesti koko hoidon ajan.

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Joskus harvoin verisolujen niukkuus voi olla merkki vakavammista luuytimeen liittyvistä ongelmista, kuten myelodysplastisesta oireyhtymästä tai akuutista myelooisesta leukemiasta. Lääkäri saattaa määrätä sinut luuydintutkimuksiin näiden ongelmien poissulkemiseksi.

Korkea verenpaine

Zejula voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta, joka voi tietyissä tapauksissa olla vakavaa. Lääkäri mittaa verenpaineesi säännöllisesti koko hoidon ajan. Hän voi myös määrätä sinulle korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkettä ja muuttaa Zejulan annosta tarvittaessa.

Lapset ja nuoret

Zejulaa ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille, koska lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Zejula

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Zejulaa ei saa käyttää raskauden aikana, koska se voi vahingoittaa lasta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun täytyy käyttää luotettavaa ehkäisyä Zejula-hoidon ajan, ja sinun on jatkettava luotettavan ehkäisyn käyttämistä kuukauden ajan sen jälkeen, kun olet ottanut viimeisen annoksen. Lääkäri pyytää sinua vahvistamaan raskaustestillä, ettet ole raskaana, ennen hoidon aloittamista. Ota yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos tulet raskaaksi Zejula-hoidon aikana.

Imetys

Zejulaa ei saa käyttää imetyksen aikana, koska ei tiedetä, kulkeutuuko se rintamaitoon. Imetys on lopetettava ennen Zejula-hoidon aloittamista, ja sen saa aloittaa uudestaan vasta kuukauden kuluttua viimeisen Zejula-annoksen ottamisesta. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zejulan käyttö voi aiheuttaa heikkoutta, väsymystä tai huimausta, ja siksi se voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Ole siis varovainen, kun ajat tai käytät koneita.

Zejula sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi joillekin sokereille, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Zejula sisältää tartratsiinia (E 102)

Se voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Zejulaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun aloitusannos on kolme kapselia, jotka otetaan yhdessä kerran päivässä (päivittäinen kokonaisannos on 300 mg) aterian kanssa tai ilman. Ota Zejula suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Zejulan ottaminen nukkumaanmenon yhteydessä voi auttaa hallitsemaan pahoinvointia.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele äläkä murskaa kapseleita.

Lääkäri saattaa suositella sinulle pienempää annosta, jos saat haittavaikutuksia (kuten pahoinvointia, väsymystä, epänormaaleja mustelmia/verenvuotoja tai anemiasia).

Lääkäri tutkii sinut säännöllisesti, ja normaalisti jatkat Zejulan käyttöä niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä eikä sinulla ole sellaisia haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Jos otat enemmän Zejulaa kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä enemmän kuin normaalin annoksesi, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Jos unohtat ottaa Zejulaa

Älä ota ylimääräistä annosta, jos unohtat ottaa annoksen tai oksennat Zejulan ottamisen jälkeen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista VAKAVISTA haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- mustelmat tai normaalia kauemmin kestävä verenvuoto, jos loukkaat itsesi – ne voivat olla merkkejä verihitaleiden niukkuudesta (trombosytopeniasta)
- hengenahdistus, voimakas väsymys, kalpeus tai nopea sydämensyke – ne voivat olla merkkejä punasolujen niukkuudesta (anemiasta)
- kuume tai infektio – ne voivat olla merkkejä valkosolujen niukkuudesta (neutropeniasta)

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen määrän väheneminen veressä (leukopenia)

Ota yhteyttä lääkäriin, jos saat muita haittavaikutuksia. Niitä ovat esimerkiksi seuraavat:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- pahoinvointi
- väsymys
- heikotus
- ummetus
- oksentelu
- vatsakipu
- unettomuus
- päänsärky
- heikentynyt ruokahalu
- nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- ripuli
- hengenahdistus
- korkea verenpaine
- ruoansulatusvaivat
- huimaus
- yskä
- virtsatieinfektio
- sydämentykytykset (tunne siitä, että sydän jättää lyöntejä väliin tai lyö normaalia voimakkaammin)

- poikkeava maku suussa.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- auringonpolttaman kaltaiset reaktiot valolle altistumisen jälkeen
- jalkaterien, nilkkojen, säärten ja/tai käsien turvotus
- alhainen veren kaliumpitoisuus
- hengitysteiden (suun, nenän ja keuhkojen välisten ilmäteiden) tulehdus tai turpoaminen, keuhkoputkitulehdus
- huolestuneisuus, hermostuneisuus tai levottomuus
- surullisuus, masennus
- nenäverenvuoto
- painonlasku
- lihaskipu
- selkäkipu
- nivelkipu
- silmän sidekalvon tulehdus
- nopea sydämensyke, joka voi aiheuttaa huimausta, rintakipua tai hengenahdistusta
- suun kuivuminen
- suutulehdus
- ihottuma
- kohonneet veriarvot
- poikkeavat veriarvot.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zejulan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (vaurioita tai merkkejä siitä, että pakkaukseen on kajottu).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zejula sisältää

- Vaikuttava aine on niraparibi. Yksi kova kapseli sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.

- Muut aineet (apuaineet) ovat:
kapselin sisältö: magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti
kapselin kuori: titaanidioksidi (E 171), liivate, briljanttisininen FCF (E 133), erytrosiini (E 127), tartratsiini (E 102)
painomuste: sellakka (E 904), propyleeniglykoli (E 1520), kaliumhydroksidi (E 525), musta rautaoksidi (E 172), natriumhydroksidi (E 524) ja povidoni (E 1201).

Tämä lääke sisältää laktoosia ja tartratsiinia. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kovissa Zejula-kapseleissa on valkoinen läpikuultamaton runko ja violetti läpikuultamaton kansi. Kapselin valkoiseen läpikuultamattomaan runkoon on painettu mustalla musteella ”100 mg”, ja kapselin violettiin kanteen on painettu valkoisella musteella ”Niraparib”. Kapselien sisältämän jauheen väri vaihtelee valkoisesta luonnonvalkoiseen.

Kovat kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin, joiden pakkauskoot ovat

- 84 × 1 kova kapseli
- 56 × 1 kova kapseli
- 28 × 1 kova kapseli

Myyntiluvan haltija

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
London
W1U 7EU
Iso-Britannia

Valmistaja

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Alankomaat

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

TESARO UK Limited
☎ +32 240 12501

Lietuva

TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

България

TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Luxembourg/Luxemburg

TESARO UK Limited
☎ +352 278 62096

Česká republika

TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Magyarország

TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Danmark


TESARO UK Limited
☎ +45 787 74077

Malta


TESARO UK Limited
☎ +44 330 3328100

Deutschland


TESARO Bio GERMANY GmbH

 +49 308 8789661**Eesti**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ελλάδα**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**España**


TESARO Bio Spain S.L.U

 +34 911 147439**France**


Centre Spécialités Pharmaceutiques

 +33 176 728915**Hrvatska**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ireland**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ísland**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Italia**


TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295**Κύπρος**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Latvija**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Nederland**


TESARO UK Limited

 +31 207 091042**Norge**


TESARO UK Limited

 +47 219 39680**Österreich**


TESARO UK Limited

 +43 192 86528**Polska**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Portugal**


TESARO UK Limited

 +351 211 143976**România**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Slovenija**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Slovenská republika**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Suomi/Finland**


TESARO UK Limited

 +358 974 790114**Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**United Kingdom**

TESARO UK Limited

 +44 330 328100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.