

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 254,5 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni opercolo della capsula rigida contiene anche l'agente colorante tartrazina (E 102) [0,0172 mg].

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida di circa 22 mm × 8 mm; corpo bianco con impresso "100 mg" con inchiostro nero e cappuccio viola con impresso "Niraparib" con inchiostro bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zejula è indicato:

- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino.
- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zejula deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali.

### Posologia

#### *Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico*

La dose iniziale raccomandata di Zejula è di 200 mg (due capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno. Tuttavia, per le pazienti di peso  $\geq 77$  kg e conta piastrinica al basale  $\geq 150,000/\mu\text{L}$ , la dose iniziale raccomandata è di 300 mg (tre capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno (vedere

paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante*

La dose è di tre capsule rigide da 100 mg una volta al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 300 mg.

Si devono incoraggiare le pazienti ad assumere la dose ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La somministrazione prima di coricarsi è un possibile metodo per gestire la nausea.

Si consiglia di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o a tossicità.

#### *Dose dimenticata*

Se le pazienti dimenticano una dose, devono assumere regolarmente la dose successiva alla solita ora.

#### *Aggiustamenti posologici per reazioni avverse*

Le modifiche posologiche per reazioni avverse sono elencate nelle tabelle 1, 2 e 3.

In generale si raccomanda in primo luogo di interrompere il trattamento (ma per non più di 28 giorni consecutivi) per consentire alla paziente di ristabilirsi dopo la reazione avversa e quindi ricominciare con la stessa dose. Nel caso in cui la reazione avversa si ripresenti, si raccomanda di interrompere il trattamento ed in seguito di riprenderlo alla dose inferiore. Se le reazioni avverse persistono oltre un periodo di interruzione di 28 giorni, si raccomanda di sospendere Zejula. Se non è possibile gestire le reazioni avverse con questa strategia di interruzione e riduzione della dose, si raccomanda di sospendere Zejula.

<b>Tabella 1: Modifiche posologiche raccomandate per reazioni avverse</b>		
<b>Dose iniziale</b>	<b>200 mg</b>	<b>300 mg</b>
Prima riduzione di dose	100 mg/die	200 mg/die (due capsule da 100 mg)
Seconda riduzione di dose	Sospendere il trattamento	100 mg/die* (una capsula da 100 mg)

\*In caso sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, sospendere il trattamento con Zejula.

<b>Tabella 2: Modifica posologica per le reazioni avverse non ematologiche</b>	
Reazione avversa non ematologica, correlata al trattamento, di grado $\geq 3$ secondo i CTCAE* ove la profilassi non sia considerata fattibile o la reazione avversa persista nonostante il trattamento	Prima comparsa: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa.</li><li>• Riprendere Zejula ad un livello di dose ridotto come da Tabella 1.</li></ul>
	Seconda comparsa: <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa.</li><li>• Riprendere Zejula con una dose ridotta o sospendere come da Tabella 1.</li></ul>
Reazione avversa correlata al trattamento, di grado $\geq 3$ secondo i CTCAE* che si protrae per più di 28 giorni mentre alla paziente viene somministrato Zejula alla dose di 100 mg/die	Sospendere il trattamento.

\*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (criteri terminologici comuni per gli eventi avversi)

<b>Tabella 3: Modifica posologica per le reazioni avverse ematologiche</b>	
<p>Reazioni avverse ematologiche sono state osservate durante il trattamento con Zejula, soprattutto nella fase iniziale del trattamento. Si raccomanda quindi di effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo completo durante il primo mese di trattamento e di modificare la dose secondo necessità. Dopo il primo mese, si raccomanda di effettuare un monitoraggio mensile dell'emocromo completo da ripetere periodicamente in seguito (vedere paragrafo 4.4). In base ai singoli valori di laboratorio, può essere giustificato un monitoraggio settimanale nel secondo mese.</p>	
<p>Reazione avversa ematologica che richieda il supporto di una trasfusione o di un fattore di crescita ematopoietico</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per le pazienti con conta piastrinica <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>, deve essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine. In presenza di altri fattori di rischio di sanguinamento come la somministrazione concomitante di anticoagulanti o di medicinali antiplastrinici, deve essere considerata l'opportunità di interrompere queste sostanze e/o di effettuare una trasfusione con una conta piastrinica più elevata.</li> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta.</li> </ul>
<p>Conta piastrinica <math>&lt; 100.000/\mu\text{L}</math></p>	<p>Prima comparsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>Riprendere Zejula con la stessa dose o con una dose ridotta come da Tabella 1 in base alla valutazione clinica.</li> <li>Se in qualunque momento la conta piastrinica è <math>&lt; 75.000/\mu\text{L}</math>, riprendere con una dose ridotta come da Tabella 1.</li> </ul>
	<p>Seconda comparsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1.</li> <li>Sospendere Zejula se la conta piastrinica non è tornata a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.</li> </ul>
<p>Neutrofili <math>&lt; 1.000/\mu\text{L}</math> o emoglobina <math>&lt; 8 \text{ g/dL}</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta dei neutrofili non ritorna <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> o l'emoglobina <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>.</li> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1.</li> <li>Sospendere Zejula se i neutrofili e/o l'emoglobina non sono tornati a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.</li> </ul>
<p>Diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) o leucemia mieloide acuta (LMA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere Zejula definitivamente.</li> </ul>

*Pazienti con basso peso corporeo nel trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante*  
 Il 25 % circa delle pazienti nello studio NOVA pesava meno di 58 kg e il 25 % circa delle pazienti pesava più di 77 kg. L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 o 4 è stata superiore tra le pazienti

con basso peso corporeo (78 %) rispetto alle pazienti con peso corporeo elevato (53 %). Solo il 13 % delle pazienti con basso peso corporeo ha mantenuto la dose di 300 mg oltre il ciclo 3. Per le pazienti che pesano meno di 58 kg si può prendere in considerazione una dose iniziale di 200 mg.

#### *Anziani*

Per le pazienti anziane ( $\geq 65$  anni) non è necessario alcun aggiustamento posologico. I dati clinici sulle pazienti da 75 anni in su sono limitati.

#### *Compromissione renale*

Per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione renale severa o con nefropatia in stadio terminale sottoposte a emodialisi; in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (aspartato aminotransferasi (AST)  $>$  limite superiore di normalità (ULN) e bilirubina totale (TB)  $\leq$  ULN oppure qualsiasi valore di AST e TB  $>$  1.0 x – 1,5 x ULN) non sono necessari aggiustamenti posologici. Nelle pazienti con compromissione epatica moderata (qualsiasi valore di AST e TB  $>$  1.5 x – 3 x ULN) la dose iniziale raccomandata di Zejula è 200 mg una volta al giorno. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (qualsiasi valore di AST e TB  $>$  3 x ULN); in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Performance status ECOG da 2 a 4*

Non ci sono dati clinici disponibili nelle pazienti con performance status ECOG da 2 a 4.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di niraparib nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule devono essere ingerite intere con un po' d'acqua. Non devono essere masticate né schiacciate.

Zejula si può assumere indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni avverse ematologiche

Nelle pazienti trattate con Zejula sono state segnalate reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia) (vedere paragrafo 4.8). Le pazienti con peso corporeo più basso o conta piastrinica al basale più bassa possono presentare un rischio maggiore di trombocitopenia di grado 3+ (vedere paragrafo 4.2).

Per monitorare variazioni clinicamente significative di qualunque parametro ematologico durante il trattamento, si raccomanda l'esame dell'emocromo completo con frequenza settimanale per il primo mese, seguito da un monitoraggio mensile per i successivi 10 mesi di trattamento e a cadenza periodica in seguito (vedere paragrafo 4.2).

Se una paziente sviluppa una severa tossicità ematologica persistente, inclusa la pancitopenia, che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione, si deve sospendere Zejula.

A causa del rischio di trombocitopenia, gli anticoagulanti e i medicinali che notoriamente riducono il numero dei trombociti devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

#### Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

Sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nelle pazienti trattate con Zejula, in monoterapia o in terapia di associazione, negli studi clinici e dopo la commercializzazione.

La durata del trattamento con Zejula prima che le pazienti sviluppassero SMD/LMA variava tra 0,5 mesi e > 4,9 anni. Si trattava di tipici casi di SMD/LMA secondaria, correlata alla terapia antitumorale. Tutte le pazienti erano state trattate con regimi chemioterapici a base di platino e molte di loro anche con altri agenti che causano danni al DNA e radioterapia. Dall'anamnesi di alcune pazienti risultava una pregressa displasia del midollo osseo.

Se durante il trattamento con Zejula la SMD e/o la LMA vengono confermate, il trattamento deve essere sospeso e la paziente trattata adeguatamente.

#### Ipertensione, inclusa crisi ipertensiva

Con l'uso di Zejula è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con Zejula un'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata in modo adeguato. Durante il trattamento con Zejula la pressione arteriosa deve essere monitorata almeno una volta a settimana per due mesi, successivamente una volta al mese per il primo anno e in seguito periodicamente. Per le pazienti idonee, può essere preso in considerazione il controllo della pressione arteriosa a domicilio, con l'indicazione di contattare il medico in caso di aumento della pressione arteriosa stessa.

L'ipertensione deve essere gestita clinicamente con medicinali antipertensivi, oltre che aggiustando la dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2), qualora necessario. Nel programma clinico, la pressione arteriosa è stata misurata al giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni mentre la paziente assumeva Zejula. Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard, con o senza aggiustamento della dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2). Zejula deve essere sospeso in caso di crisi ipertensiva o qualora un'ipertensione clinicamente significativa non possa essere adeguatamente controllata con la terapia antipertensiva.

#### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Vi sono state segnalazioni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* - PRES) in pazienti in trattamento con Zejula (vedere paragrafo 4.8). PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che può manifestarsi con sintomi in rapida evoluzione che includono convulsioni, cefalea, stato mentale alterato, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES ha bisogno di essere confermata tramite *imaging* cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (MRI).

Nel caso di PRES, si raccomanda di sospendere Zejula e di trattare i sintomi specifici, inclusa l'ipertensione. La sicurezza di assumere di nuovo Zejula in pazienti che in precedenza hanno manifestato PRES non è nota.

#### Gravidanza/contraccezione

Zejula non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne in età fertile che non intendano adottare una contraccezione efficace durante la terapia e per 1 mese dopo avere assunto l'ultima dose di Zejula (vedere paragrafo 4.6). Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima

dell'inizio del trattamento.

#### Compromissione epatica

Le pazienti con compromissione epatica severa, sulla base dei dati di quelle con compromissione epatica moderata, potrebbero avere una maggiore esposizione a niraparib e devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

#### Lattosio

Le capsule rigide di Zejula contengono lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi Lapp o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Tartrazina (E 102)

Questo medicinale contiene tartrazina (E 102), la quale può provocare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni farmacodinamiche

L'associazione di niraparib con vaccini o agenti immunosoppressori non è stata studiata.

I dati su niraparib in associazione con medicinali citotossici sono limitati. Pertanto si deve procedere con cautela se si utilizza niraparib in associazione con vaccini, agenti immunosoppressori o altri medicinali citotossici.

#### Interazioni farmacocinetiche

##### Effetti di altri medicinali su niraparib

##### *Niraparib in quanto substrato dei CYP (CYP1A2 e CYP3A4)*

Niraparib è un substrato delle carbossilesterasi (CE) e delle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) *in vivo*. Il metabolismo ossidativo di niraparib *in vivo* è minimo. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire (es. itraconazolo, ritonavir e claritromicina) o indurre gli enzimi CYP (es. rifampicina, carbamazepina e fenitoina).

##### *Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di efflusso (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)*

Niraparib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP, breast cancer resistance protein). Tuttavia, grazie alla sua elevata permeabilità e biodisponibilità, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con i medicinali che inibiscono questi trasportatori è improbabile. Non è necessario quindi alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire la P-gp (es. amiodarone, verapamil) o la BCRP (es. osimertinib, velpatasvir ed eltrombopag).

Niraparib non è un substrato della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP, bile salt export pump) o della proteina di resistenza multifarmaco 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2). Il principale metabolita primario M1 non è un substrato di P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. Niraparib non è un substrato della proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE, Multidrug and toxin extrusion protein) 1 o 2, mentre M1 è un substrato di entrambi.

##### *Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di captazione epatica (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)*

Né niraparib né M1 sono substrati dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP) 1B1, 1B3 o del trasportatore dei cationi organici (OCT) 1. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire i trasportatori di

captazione OATP1B1 o 1B3 (es. gemfibrozil, ritonavir) od OCT1 (es. dolutegravir).

*Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di captazione renale (OAT1, OAT3 e OCT2)*

Né niraparib né M1 sono substrati dei trasportatori degli anioni organici (OAT) 1, 3 e del trasportatore dei cationi organici (OCT) 2. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire i trasportatori di captazione OAT1 (es. probenecid) o OAT3 (es. probenecid, diclofenac) o OCT2 (es. cimetidina, chinidina).

*Effetti di niraparib su altri medicinali*

*Inibizione dei CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4)*

Né niraparib né M1 sono inibitori di alcuno degli enzimi CYP che metabolizzano principi attivi, specificamente, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5.

Non si prevede l'inibizione del CYP3A4 nel fegato, ma la possibilità di inibire il CYP3A4 a livello intestinale non è stata stabilita a concentrazioni clinicamente rilevanti di niraparib. Dunque si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo è CYP3A4-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. ciclosporina, tacrolimus, alfentanil, ergotamina, pimozide, quetiapina e alofantrina).

*Inibizione delle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT)*

Niraparib non ha mostrato un effetto inibitorio verso le isoforme UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) fino a 200  $\mu\text{M}$  *in vitro*. Pertanto il potenziale per una inibizione clinicamente rilevante delle UGT da parte di niraparib è minimo.

*Induzione dei CYP (CYP1A2 e CYP3A4)*

Né niraparib né M1 sono induttori del CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib è un induttore debole del CYP1A2 a concentrazioni elevate, e la rilevanza clinica di questo effetto non si può escludere completamente. M1 non è un induttore del CYP1A2. Dunque si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo è CYP1A2-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. clozapina, teofillina e ropinirolo).

*Inibizione dei trasportatori di efflusso (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)*

Niraparib non è un inibitore della BSEP o MRP2. *In vitro*, niraparib inibisce molto debolmente la gpP e la BCRP, rispettivamente con una  $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$  e  $5,8 \mu\text{M}$ . Dunque un'interazione clinicamente significativa correlata a una inibizione di questi trasportatori di efflusso, benché improbabile, non può essere esclusa. Si raccomanda cautela quindi, quando si associa niraparib a substrati della BCRP (irinotecan, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina e metotrexato).

Niraparib è un inibitore di MATE1 e 2 con una  $\text{IC}_{50}$  rispettivamente di  $0,18 \mu\text{M}$  e  $\leq 0,14 \mu\text{M}$ . Non si possono escludere concentrazioni plasmatiche aumentate di medicinali somministrati contemporaneamente che siano substrati di questi trasportatori (es. metformina).

Il principale metabolita primario M1 non sembra essere un inibitore di P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2.

*Inibizione dei trasportatori di captazione epatica (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)*

Né niraparib né M1 sono inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3).

*In vitro*, niraparib inibisce debolmente il trasportatore dei cationi organici 1 (OCT1) con una  $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$ . Si raccomanda cautela quindi, quando si associa niraparib a principi attivi trasportati per captazione da OCT1, come la metformina.

*Inibizione dei trasportatori di captazione renale (OAT1, OAT3 e OCT2)*

Né niraparib né M1 inibiscono i trasportatori degli anioni organici 1 (OAT1), 3 (OAT3) e il trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2).



Tutti gli studi clinici sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento né deve riscontrarsi uno stato gravidico all'inizio del trattamento stesso. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante la terapia e per 1 mese dopo l'ultima dose di Zejula.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di niraparib in donne in gravidanza sono limitati o non disponibili. Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in specie animali. Tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, niraparib potrebbe causare un danno all'embrione o al feto, inclusi effetti letali per l'embrione ed effetti teratogeni, se somministrato in gravidanza. Zejulanon deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se niraparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. L'allattamento è controindicato durante la somministrazione di Zejula e per 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non vi sono dati clinici dell'impatto sulla fertilità. Una riduzione reversibile della spermatogenesi è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zejula altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le pazienti che assumono Zejula possono sviluppare astenia, stanchezza, capogiro o difficoltà di concentrazione. Le pazienti che sviluppano questi sintomi devono fare attenzione quando guidano o usano macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR, adverse drug reaction) di qualsiasi grado che si sono verificate in  $\geq 10\%$  delle 851 pazienti trattate con Zejula in monoterapia negli studi PRIMA (con dose iniziale sia 200 mg che 300 mg) e NOVA, sono state nausea, anemia, trombocitopenia, stanchezza, stipsi, vomito, cefalea, insonnia, riduzione della conta piastrinica, neutropenia, dolore addominale, appetito ridotto, diarrea, dispnea, ipertensione, astenia, capogiri, riduzione della conta dei neutrofili, tosse, artralgia, dolore dorsale, riduzione della conta dei leucociti e vampate di calore.

Le ADR gravi più comuni  $> 1\%$  (frequenze emergenti dal trattamento) sono state trombocitopenia e anemia.

##### Classificazione delle reazioni avverse

Le seguenti ADR sono state identificate sulla base degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing in pazienti che assumevano Zejula in monoterapia (vedere la Tabella 4). Le frequenze con cui si sono verificati gli effetti indesiderati si basano sugli eventi avversi aggregati generati dagli studi PRIMA e NOVA (dose iniziale fissa di 300 mg/die), in cui l'esposizione delle pazienti è nota, e sono

definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi CTCAE*</b>	<b>Frequenza dei gradi CTCAE* 3 o 4</b>
Infezioni ed infestazioni	<b>Molto comune</b> Infezione delle vie urinarie <b>Comune</b> Bronchite, congiuntivite	<b>Non comune</b> Infezione delle vie urinarie, bronchite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia <b>Non comune</b> Pancitopenia, neutropenia febbrile	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Comune</b> Leucopenia <b>Non comune</b> Pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	<b>Comune</b> Ipersensibilità <sup>†</sup>	<b>Non comune</b> Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Molto comune</b> Appetito ridotto <b>Comune</b> Ipokaliemia	<b>Comune</b> Ipokaliemia <b>Non comune</b> Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	<b>Molto comune</b> Insonnia <b>Comune</b> Ansia, depressione, compromissione cognitiva <sup>††</sup> <b>Non comune</b> Stato confusionale	<b>Non comune</b> Insonnia, ansia, depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	<b>Molto comune</b> Cefalea, capogiro <b>Comune</b> Disgeusia <b>Raro</b> Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)**	<b>Non comune</b> Cefalea
Patologie cardiache	<b>Molto comune</b> Palpitazioni <b>Comune</b> Tachicardia	
Patologie vascolari	<b>Molto comune</b> Ipertensione <b>Raro</b> Crisi ipertensive	<b>Comune</b> Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<b>Molto comune</b> Dispnea, tosse, nasofaringite <b>Comune</b> Epistassi <b>Non comune</b> Polmonite	<b>Non comune</b> Dispnea, epistassi, polmonite

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi CTCAE*</b>	<b>Frequenza dei gradi CTCAE* 3 o 4</b>
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b> Nausea, stipsi, vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia <b>Comune</b> Bocca secca, distensione addominale, infiammazione delle mucose, stomatite	<b>Comune</b> Nausea, vomito, dolore addominale <b>Non comune</b> Diarrea, stipsi, infiammazione delle mucose, stomatite, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b> Fotosensibilità, eruzione cutanea	<b>Non comune</b> Fotosensibilità, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Molto comune</b> Dolore dorsale, artralgia <b>Comune</b> Mialgia	<b>Non comune</b> Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Molto comune</b> Stanchezza, astenia <b>Comune</b> Edema periferico	<b>Comune</b> Stanchezza, astenia
Esami diagnostici	<b>Comune</b> Gamma-glutamilttransferasi aumentata, AST aumentata, creatinina ematica aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito	<b>Comune</b> Gamma-glutamilttransferasi aumentata, ALT aumentata <b>Non comune</b> AST aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

\* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versione 4.02

\*\* Sulla base dei dati degli studi clinici su niraparib. Essi non sono limitati allo studio registrativo in monoterapia ENGOT-OV16.

† Include ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide, eruzione cutanea da farmaco, angioedema e orticaria

†† Include compromissione della memoria e della concentrazione.

Le reazioni avverse osservate nel gruppo di pazienti alle quali è stata somministrata una dose iniziale di Zejula di 200 mg, sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, sono state di frequenza simile o inferiore rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg (Tabella 4).

Per informazioni specifiche riguardanti la frequenza di trombocitopenia, anemia e neutropenia, vedere di seguito.

#### Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Le ADR ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluse le diagnosi cliniche e/o i risultati di laboratorio, si sono verificate di solito precocemente durante il trattamento con niraparib e l'incidenza si è ridotta nel tempo.

Negli studi NOVA e PRIMA, le pazienti eleggibili alla terapia con Zejula avevano al basale i seguenti parametri ematologici: conta assoluta dei neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*)  $\geq 1.500$  cellule/ $\mu\text{L}$ ; piastrine  $\geq 100.000$  cellule/ $\mu\text{L}$  ed emoglobina  $\geq 9$  g/dL (NOVA) o  $\geq 10$  g/dL (PRIMA). Nel programma di studi clinici, le reazioni avverse ematologiche sono state gestite mediante monitoraggio di laboratorio e modifiche posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio PRIMA, nelle pazienti a cui è stata somministrata una dose iniziale di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, trombocitopenia, anemia e neutropenia di grado  $\geq 3$  sono

risultate ridotte dal 48% al 21%, dal 36% al 23% e dal 24% al 15%, rispettivamente, rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg. La sospensione a causa di trombocitopenia, anemia e neutropenia si è verificata rispettivamente nel 3%, 3% e 2% delle pazienti.

#### *Trombocitopenia*

Nello studio PRIMA, il 39% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato trombocitopenia di grado 3-4 rispetto allo 0,4% delle pazienti trattate con placebo con un tempo mediano di insorgenza iniziale dalla prima dose di 22 giorni (intervallo: da 15 a 335 giorni) e con una durata mediana di 6 giorni (intervallo: da 1 a 374 giorni). La sospensione a causa di trombocitopenia si è verificata nel 4% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, circa il 60 % delle pazienti che assumevano Zejula ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado e il 34 % delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nelle pazienti con conta piastrinica al basale inferiore a  $180 \times 10^9/L$ , la trombocitopenia di qualsiasi grado e di grado 3/4 si è verificata rispettivamente nel 76 % e nel 45 % delle pazienti. Il tempo mediano alla comparsa della trombocitopenia indipendentemente dal grado e della trombocitopenia di grado 3/4 è stato rispettivamente di 22 e 23 giorni. In seguito a modifiche intensive della dose effettuate nei primi due mesi di trattamento a partire dal ciclo 4, il tasso di nuove incidenze di trombocitopenia è stato dell'1,2 %. La durata mediana degli eventi di trombocitopenia di qualsiasi grado è stata di 23 giorni e quella della trombocitopenia di grado 3/4 è stata di 10 giorni. Le pazienti trattate con Zejula che hanno sviluppato trombocitopenia potrebbero avere un rischio aumentato di emorragia. Nel programma clinico, la trombocitopenia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose e la trasfusione di piastrine ove appropriato (vedere paragrafo 4.2). La sospensione a causa degli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) si è verificata nel 3 % circa delle pazienti.

Nello studio NOVA, 48 su 367 (13 %) pazienti hanno manifestato sanguinamento con trombocitopenia concomitante; tutti gli eventi di sanguinamento concomitante a trombocitopenia sono stati di severità di grado 1 o 2, tranne un evento di grado 3 di petecchie ed ematomi osservato concomitantemente ad un evento avverso grave di pancitopenia. La trombocitopenia si è verificata più comunemente nelle pazienti con conta piastrinica al basale minore di  $180 \times 10^9/L$ . Circa il 76 % delle pazienti con valori basali di piastrine più bassi ( $< 180 \times 10^9/L$ ) che hanno ricevuto Zejula, ha manifestato trombocitopenia di un qualsiasi grado e il 45 % delle pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4. È stata osservata pancitopenia in  $< 1$  % delle pazienti che ricevevano niraparib.

#### *Anemia*

Nello studio PRIMA, il 31% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato anemia di grado 3-4 rispetto al 2% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano dalla prima dose alla prima insorgenza di 80 giorni (intervallo: da 15 a 533 giorni) e con una durata mediana di 7 giorni (intervallo: da 1 a 119 giorni). La sospensione a causa di anemia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 50 % circa delle pazienti ha sviluppato anemia di qualsiasi grado e il 25 % delle pazienti ha sviluppato anemia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa dell'anemia di qualsiasi grado è stato di 42 giorni, e di 85 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 63 giorni, e di 8 giorni per gli eventi di grado 3/4. L'anemia di qualsiasi grado potrebbe persistere durante il trattamento con Zejula. Nel programma clinico, l'anemia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2) e, dove appropriato, con trasfusioni di globuli rossi. La sospensione a causa dell'anemia si è verificata nell'1% delle pazienti.

#### *Neutropenia*

Nello studio PRIMA, il 21% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato neutropenia di grado 3-4 rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 29 giorni (intervallo: da 15 a 421 giorni) e con una durata mediana di 8 giorni (intervallo: da 1 a 42 giorni). La sospensione a causa di neutropenia si è verificata nel 2% delle

pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 30 % circa delle pazienti che assumevano Zejula ha sviluppato neutropenia di qualsiasi grado e il 20 % delle pazienti ha sviluppato neutropenia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa della neutropenia di qualsiasi grado è stato di 27 giorni, e di 29 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana della neutropenia di qualsiasi grado è stata di 26 giorni, e di 13 giorni per gli eventi di grado 3/4. Inoltre, al 6 % circa delle pazienti trattate con niraparib è stato somministrato il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) come terapia concomitante per la neutropenia. La sospensione a causa di eventi di neutropenia si è verificata nel 2 % delle pazienti.

#### *Ipertensione*

Nello studio PRIMA, si è verificata ipertensione di grado 3-4 nel 6% delle pazienti trattate con Zejula rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 50 giorni (intervallo: da 1 a 589 giorni) e con una durata mediana di 12 giorni (intervallo: da 1 a 61 giorni). La sospensione a causa di ipertensione si è verificata nello 0% delle pazienti.

Nello studio NOVA, l'ipertensione di qualsiasi grado si è verificata nel 19,3 % delle pazienti trattate con Zejula. L'ipertensione di grado 3/4 si è verificata nell'8,2 % delle pazienti. L'ipertensione è stata gestita prontamente con medicinali antipertensivi. La sospensione a causa dell'ipertensione si è verificata in < 1 % delle pazienti.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi nelle pazienti pediatriche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Zejula, e i sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sovradosaggio, i medici devono intraprendere misure di supporto generali e attuare un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK02.

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Niraparib è un inibitore degli enzimi poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), PARP-1 e PARP-2, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno mostrato che la citotossicità indotta da niraparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica di PARP e aumentare la formazione di complessi PARP-DNA che determinano danni al DNA, apoptosi e morte cellulare. È stato osservato un aumento della citotossicità indotta da niraparib in linee tumorali cellulari con o senza deficit dei geni oncosoppressori *BRCA* (Breast CAncer, carcinoma mammario) 1 e 2. Nello xenotrapianto ortotopico nei topi di cellule di carcinoma ovarico sieroso di alto grado paziente – derivate (PDX, patient-derived xenografts), niraparib ha dimostrato di ridurre la crescita di tumori *BRCA* 1 e 2 mutati, *BRCA* wild type sia con deficit della ricombinazione omologa (HR, homologous recombination) che senza deficit di HR rilevabile.

## Efficacia e sicurezza clinica

### **Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico**

PRIMA è stato uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui le pazienti (n=733), che stavano rispondendo in maniera completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino, sono state randomizzate 2:1 a Zejula o a corrispondente placebo. Lo studio PRIMA era iniziato in 475 pazienti (di cui 317 randomizzate al braccio niraparib vs 158 nel braccio placebo) con una dose iniziale di 300 mg una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. La dose iniziale nello studio PRIMA è stata modificata con l'emendamento 2 al protocollo. Da quel momento in poi, alle pazienti con un peso corporeo al basale  $\geq 77$  kg e una conta piastrinica al basale  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  è stato somministrato Zejula 300 mg (3 capsule  $\times$  100 mg) (n=34) o placebo (3 capsule) quotidianamente (n=21) mentre alle pazienti con un peso corporeo al basale  $< 77$  kg o una conta piastrinica al basale  $< 150.000/\mu\text{L}$  è stato somministrato Zejula 200 mg (2 capsule  $\times$  100 mg) (n=122) o placebo (2 capsule) quotidianamente (n=61).

Le pazienti sono state randomizzate dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino con/senza intervento chirurgico. I soggetti sono stati randomizzati entro 12 settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo di chemioterapia. I soggetti avevano effettuato  $\geq 6$  e  $\leq 9$  cicli di terapia a base di platino. Dopo chirurgia citoreducente di intervallo i soggetti avevano effettuato  $\geq 2$  cicli post-operatori di terapia a base di platino. Le pazienti che avevano ricevuto bevacizumab con la chemioterapia, ma che non avrebbero potuto ricevere bevacizumab come terapia di mantenimento, non sono state escluse dallo studio. Le pazienti non potevano avere ricevuto in precedenza una terapia con inibitori PARP, incluso Zejula. Le pazienti che avevano avuto una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoreducente di intervallo potevano o meno avere malattia residua visibile. Le pazienti con malattia in stadio III che avevano avuto citoreduzione completa (ossia nessuna malattia residua visibile) dopo chirurgia citoreducente primaria sono state escluse.

La randomizzazione è stata stratificata secondo la miglior risposta durante il trattamento di prima linea (risposta completa vs risposta parziale) con platino, chemioterapia neoadiuvante (NACT - *neoadjuvant chemotherapy*) (Sì vs No) e deficit della ricombinazione omologa (HRD - *homologous recombination deficiency*) [positivo (con deficit di HR) vs negativo (senza deficit di HR) o non determinato]. Il test HRD è stato effettuato usando il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale. I livelli di CA-125 dovevano essere compresi nell'intervallo normale (o riduzione del CA-125 del  $> 90$  %) durante la terapia di prima linea del paziente e rimanere stabili per almeno 7 giorni.

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/D1 - *Cycle 1/Day 1*), assumendo Zejula 200 o 300 mg o placebo una volta al giorno, in cicli continui di 28 giorni. Le visite presso il centro clinico sono state effettuate ad ogni ciclo (4 settimane  $\pm$  3 giorni).

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS - *progression-free survival*), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BIRC - *blinded independent central review*) in accordo ai criteri RECIST, versione 1.1. La sopravvivenza globale (OS - *overall survival*) è stata un obiettivo secondario chiave. La determinazione della PFS è stata condotta gerarchicamente: prima nella popolazione con deficit HR, poi nella popolazione complessiva. L'età mediana di 62 anni variava da 32 a 85 anni tra le pazienti randomizzate con Zejula e da 33 a 88 anni tra le pazienti randomizzate con placebo. L'89% di tutte le pazienti era caucasico. Il 69% delle pazienti randomizzate con Zejula e il 71% delle pazienti randomizzate con placebo avevano al basale un ECOG pari a 0. Nella popolazione complessiva, il 65% dei pazienti aveva una malattia in stadio III e il 35% aveva una malattia in stadio IV. Nella popolazione complessiva, nella maggior parte delle pazienti ( $\geq 80$  %) la sede del tumore primario era l'ovaio; la maggior parte delle pazienti ( $> 90$  %) presentava tumori con istologia sierosa. Il 67% delle pazienti aveva ricevuto NACT. Il 69% delle pazienti ha avuto una risposta completa alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Un totale di 6 pazienti nel braccio niraparib aveva ricevuto bevacizumab come precedente trattamento per il carcinoma ovarico.

Lo studio PRIMA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto al placebo nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva (Tabella 5 e Figure 1 e 2).

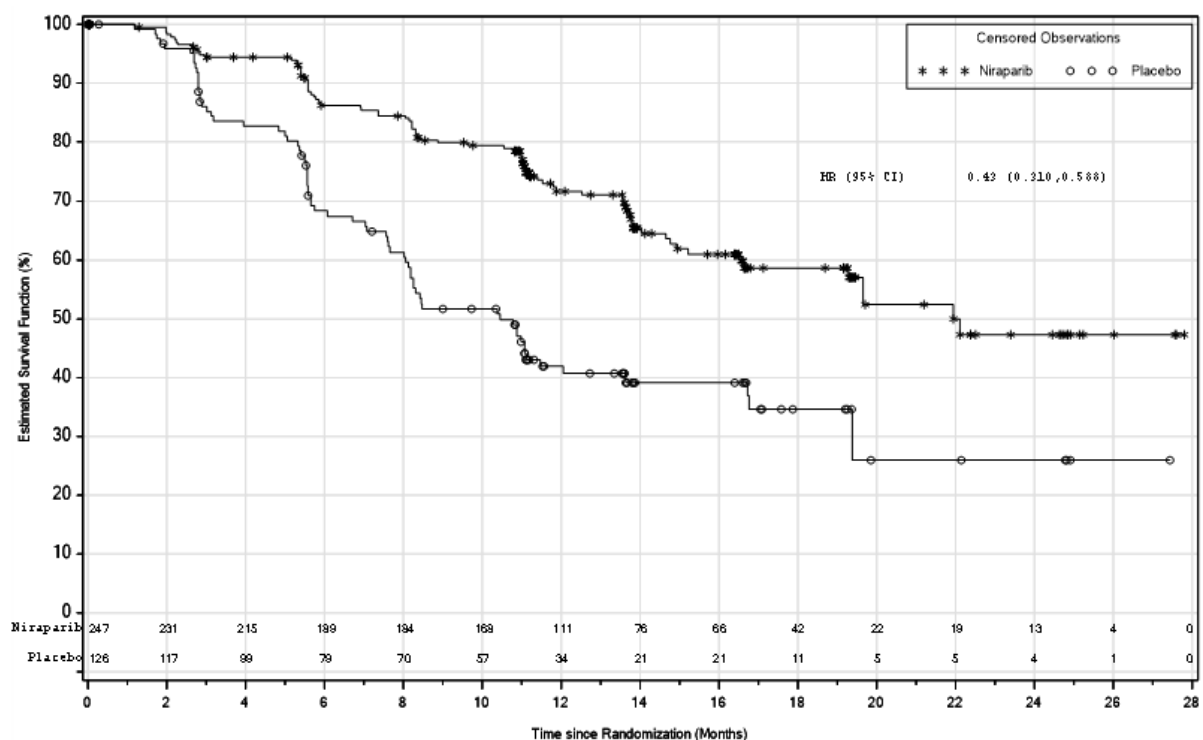
Gli endpoint secondari di efficacia includevano la PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e l'OS (Tabella 5).

**Tabella 5: Risultati di efficacia – PRIMA (determinati da BICR)**

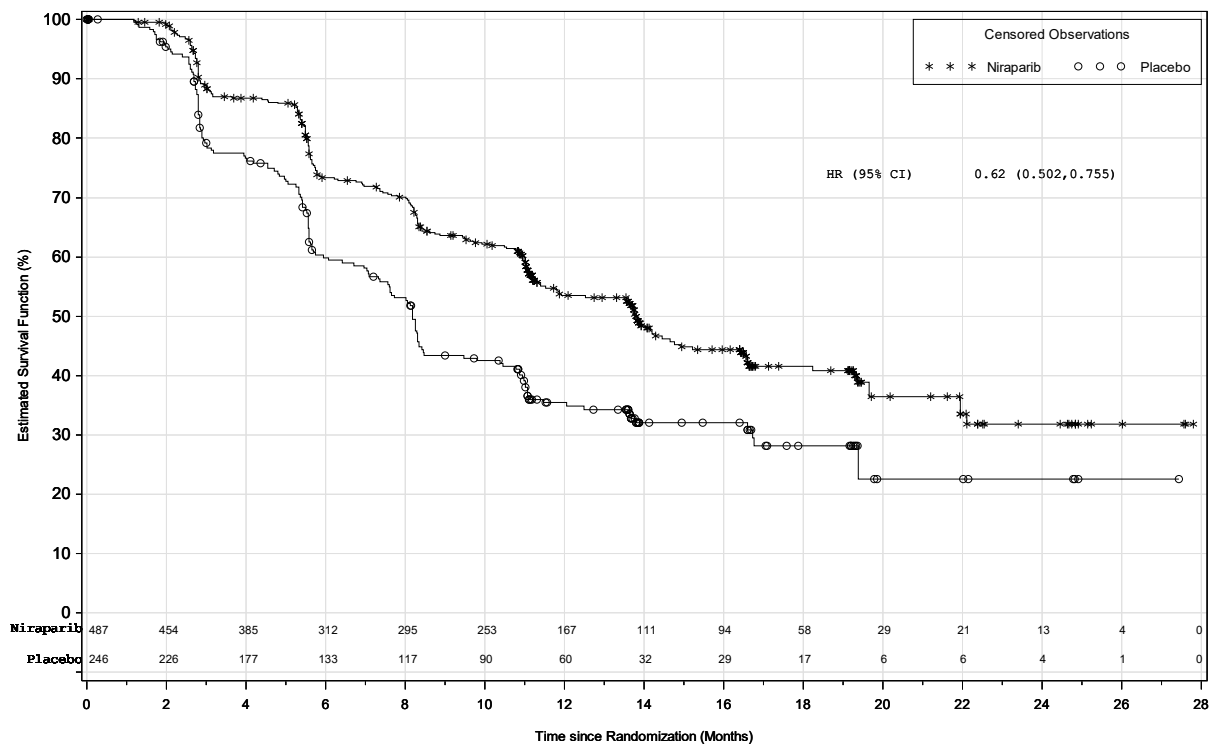
	Popolazione con deficit HR		Popolazione complessiva	
	Zejula (N=247)	placebo (N=126)	Zejula (N=487)	placebo (N=246)
PFS mediana (95% CI)	21,9 (19,3; non stimabile)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Valore p	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

\*Al momento dell'analisi della PFS primaria, si è stimata una sopravvivenza a due anni dopo la randomizzazione dell'84% per le pazienti che ricevevano Zejula, rispetto al 77% per le pazienti che ricevevano placebo nella popolazione complessiva.  
I dati di PFS2 e OS attualmente non sono maturi.

**Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con carcinomi con deficit di HR (popolazione ITT, N=373)**



**Figura 2: P Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione complessiva (popolazione ITT, N=733)**



### Analisi dei sottogruppi

Nella popolazione con deficit di HR, è stato osservato un *hazard ratio* di 0,40 (95% CI [0,27; 0,62]) nel sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico *BRCAMut* (N = 223). Nel sottogruppo delle pazienti



con deficit di HR senza mutazione *BRCA* (N = 150), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,50 (95% CI [0,31; 0,83]). Nella popolazione senza deficit di HR (N= 249), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]).

Nelle analisi esplorative dei sottogruppi delle pazienti a cui è stata somministrata una dose di 200 o 300 mg di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, è stata osservata un'efficacia comparabile (PFS valutata dal ricercatore) con un *hazard ratio* di 0,54 (95% CI [0,33; 0,91]) nella popolazione con deficit di HR e con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]) nella popolazione complessiva.

Nel sottogruppo senza deficit di HR, la dose di 200 mg ha apparentemente prodotto un effetto di trattamento inferiore rispetto alla dose di 300 mg.

### **Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante**

La sicurezza e l'efficacia di niraparib come terapia di mantenimento sono state valutate in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 (NOVA) in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo, prevalentemente di grado elevato, recidivato, che erano sensibili al platino in base alla risposta completa (RC) o parziale (RP) per più di sei mesi alla penultima terapia a base di platino. Per essere idonee al trattamento con niraparib, le pazienti dovevano essere ancora responsive (RC o RP) dopo avere completato l'ultima chemioterapia a base di platino. I livelli di CA-125 dovevano essere normali (o ridotti > 90 % rispetto al livello basale) dopo l'ultimo trattamento a base di platino ed essere stabili da almeno 7 giorni. Le pazienti non potevano avere assunto una precedente terapia con inibitori di PARP, incluso Zejula. Le pazienti idonee sono state assegnate a una di due coorti in base ai risultati del test di mutazione *BRCA* della linea germinale (*gBRCAmut*). All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate con un'assegnazione 2:1 a niraparib e al placebo. Le pazienti sono state assegnate alla coorte *gBRCAmut* sulla base dei campioni di sangue per l'analisi del *gBRCA* prelevati prima della randomizzazione. L'analisi della mutazione tissutale *BRCA* e dell'HRD è stata effettuata con il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale o della recidiva.

La randomizzazione all'interno di ciascuna coorte è stata stratificata in base al tempo alla progressione dopo la penultima terapia a base di platino prima dell'arruolamento nello studio (da 6 a < 12 mesi e  $\geq$  12 mesi); all'utilizzo o meno di bevacizumab insieme al penultimo o all'ultimo regime a base di platino; e alla migliore risposta durante l'ultimo regime a base di platino (RC e RP).

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/G1) con niraparib 300 mg o con il corrispondente placebo somministrati una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. A ogni ciclo sono state effettuate visite in ambulatorio (4 settimane  $\pm$  3 giorni).

Nello studio NOVA, il 48 % delle pazienti ha interrotto la somministrazione durante il Ciclo 1. Il 47 % circa delle pazienti ha ripreso il trattamento a una dose ridotta nel Ciclo 2.

La dose impiegata più comunemente nelle pazienti trattate con niraparib nello studio NOVA è stata quella da 200 mg.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) è stata determinata in base ai RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1) o ai segni e sintomi clinici e all'aumento del CA-125. La PFS è stata misurata dal momento della randomizzazione (che si è verificata fino a 8 settimane dopo il completamento del regime chemioterapico) fino alla progressione della malattia o al decesso.

L'analisi primaria di efficacia per la PFS è stata determinata attraverso una valutazione indipendente centralizzata in cieco ed è stata definita in modo prospettico e valutata separatamente per la coorte *gBRCAmut* e la coorte non-*gBRCAmut*.

Gli endpoint secondari di efficacia includevano intervallo libero dalla chemioterapia (CFI, chemotherapy-free interval), tempo alla prima terapia successiva (TFST, time to first subsequent

therapy), PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2), tempo alla seconda terapia successiva (TSST, time to second subsequent therapy) e OS (overall survival, sopravvivenza globale).

Dati demografici, caratteristiche della malattia al basale e sequenza dei trattamenti precedenti sono risultati generalmente ben bilanciati tra i bracci di niraparib e placebo nelle coorti *gBRCAmut* (n = 203) e *non-gBRCAmut* (n = 350). Le età mediane variavano tra 57 e 63 anni tra i diversi trattamenti e le diverse coorti. In ciascuna coorte, nella maggior parte delle pazienti (> 80 %) la sede del tumore primitivo era l'ovaio; nella maggior parte delle pazienti (> 84 %) l'istologia dei tumori era di tipo sieroso. In entrambi i bracci di trattamento di entrambe le coorti, un'elevata percentuale di pazienti aveva ricevuto 3 o più precedenti linee di chemioterapia, comprese il 49 % e il 34 % delle pazienti del braccio niraparib rispettivamente nelle coorti *gBRCAmut* e *non-gBRCAmut*. La maggior parte delle pazienti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (78 %), era bianca (86 %) e aveva un performance status ECOG di 0 (68 %).

Nella coorte *gBRCAmut*, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 14 e 7 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 54,4 % e 16,9 %).

Nella coorte *non-gBRCAmut* nel suo complesso, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 8 e 5 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 34,2 % e 21,1 %).

Lo studio ha soddisfatto l'obiettivo primario del miglioramento statisticamente significativo della PFS per niraparib in monoterapia di mantenimento rispetto al placebo nella coorte *gBRCAmut* (HR 0,27; IC\* al 95 % 0,173-0,410; p < 0,0001) nonché nella coorte *non-gBRCAmut* nel suo complesso (HR 0,45; IC\* al 95 % 0,338-0,607; p < 0,0001). La Tabella 6 e le Figure 3 e 4 mostrano i risultati dell'endpoint primario PFS per le popolazioni per l'efficacia primaria (coorte *gBRCAmut* e coorte *non-gBRCAmut* nel suo complesso). Un'analisi di sensibilità della PFS condotta dagli sperimentatori ha fornito i seguenti risultati per la coorte *gBRCAmut*: HR 0,27 (IC\* al 95 % 0,182-0,401; p < 0,0001); PFS mediana 14,8 mesi (IC\* al 95 % 12,0-16,6) per niraparib e PFS mediana 5,5 mesi (IC\* al 95 % 4,9-7,2) per il placebo, e per la coorte *non-gBRCAmut*: HR 0,53 (IC\* al 95 % 0,405-0,683; p < 0,0001); PFS mediana 8,7 mesi (IC\* al 95 % 7,3-10,0) per niraparib e PFS mediana 4,3 mesi (IC\* al 95 % 3,7-5,5) per il placebo.

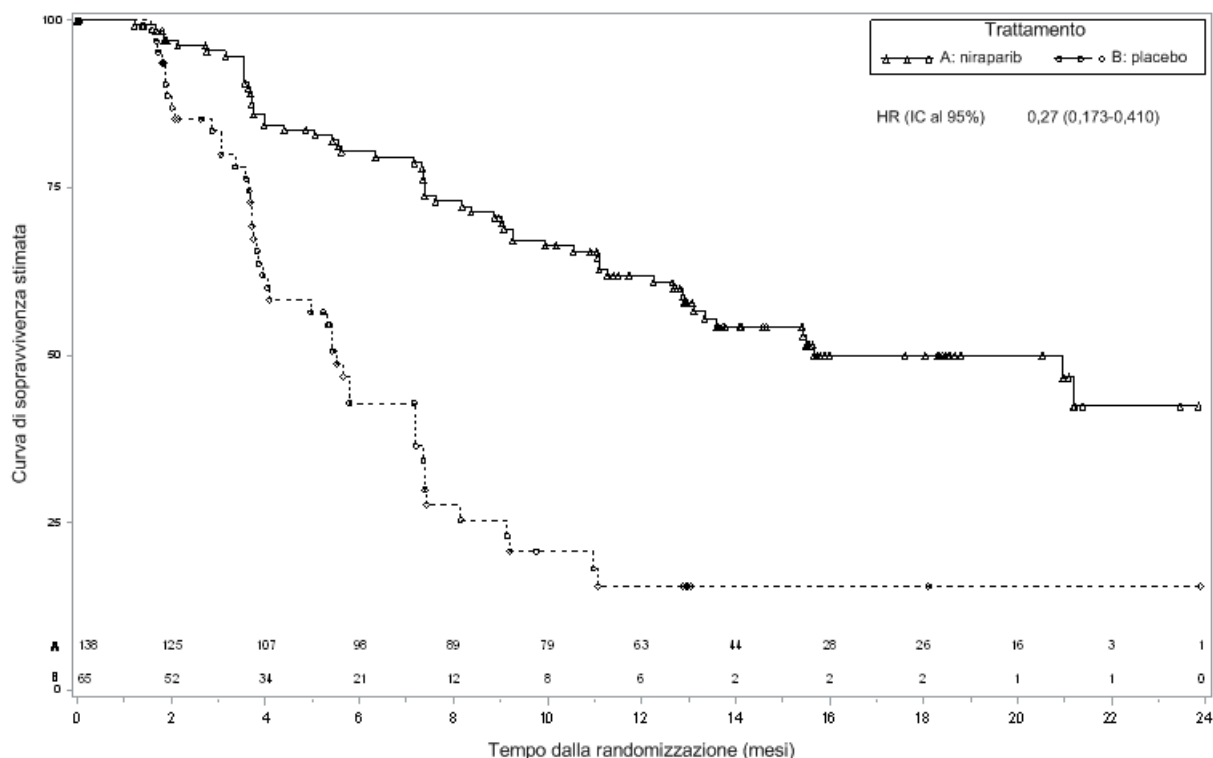
**Tabella 6. Sintesi degli esiti dell'obiettivo primario nello studio NOVA**

	Coorte <i>gBRCAmut</i>		Coorte <i>non-gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
<b>PFS mediana</b> (IC al 95 %)	<b>21,0</b> (12,9-NR)	<b>5,5</b> (3,8-7,2)	<b>9,3</b> (7,2-11,2)	<b>3,9</b> (3,7-5,5)
<b>Valore p</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Hazard ratio (HR)</b> ( <i>Nir:plac</i> ) (IC al 95 %)	<b>0,27</b> (0,173-0,410)		<b>0,45</b> (0,338-0,607)	

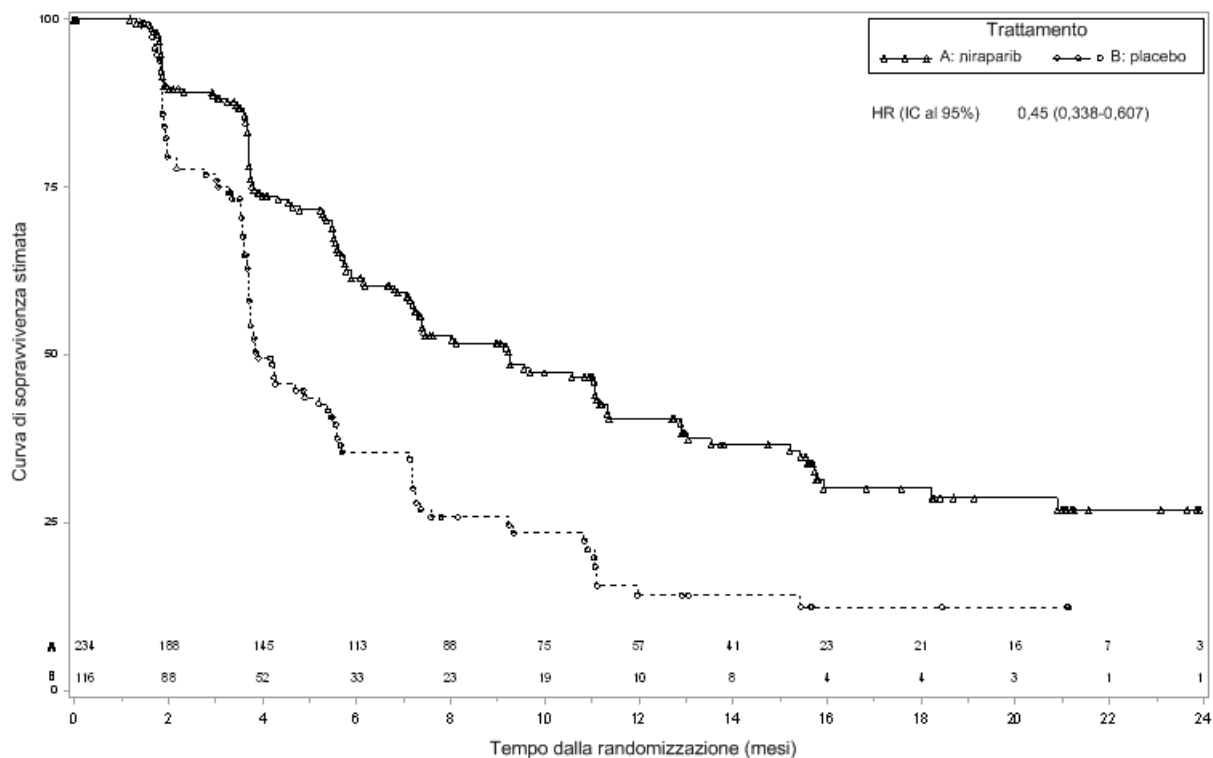
\* IC indica l'intervallo di confidenza.

Prima dell'uscita dal cieco, i tumori delle pazienti sono stati analizzati per la presenza di HRD utilizzando un test HRD sperimentale che valuta tre parametri indiretti dell'instabilità del genoma del tumore: la perdita dell'eterozigosi, lo squilibrio negli alleli dei telomeri (TAI, telomeric allelic imbalance) e le transizioni di stato su ampia scala. Nel gruppo con deficit di HR, l'hazard ratio era 0,38 (IC al 95 %: 0,243-0,586; p < 0,0001). Nel gruppo senza deficit di HR, l'hazard ratio era 0,58 (IC al 95 %: 0,361-0,922; p = 0,0226). Il test sperimentale non è stato in grado di discriminare quali pazienti avrebbero o non avrebbero beneficiato della terapia di mantenimento con niraparib.

**Figura 3: Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte *gBRCA*mut sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 203)**



**Figura 4: Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 350)**



Gli endpoint secondari CFI, TFST e PFS2 hanno dimostrato un effetto del trattamento statisticamente significativo e persistente a favore del braccio di trattamento con niraparib nella coorte *gBRCA*mut e nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso (Tabella 7).

**Tabella 7: Endpoint secondari\***

<b>Endpoint</b>	<b>gBRCAmut</b>		<b>non-gBRCAmut</b>	
	<b>Zejula N = 138</b>	<b>Placebo N = 65</b>	<b>Zejula N = 234</b>	<b>Placebo N = 116</b>
<b>Intervallo libero dalla chemioterapia</b>				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
Valore p	< 0,001		< 0,001	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
<b>Tempo al primo trattamento successivo</b>				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
Valore p	< 0,001		< 0,001	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
<b>Sopravvivenza libera da progressione 2</b>				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
Valore p	0,006		0,03	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

\*IC indica l'intervallo di confidenza, gBRCAmut la mutazione BRCA della linea germinale e NR non raggiunto

I dati sugli esiti riferiti dalle pazienti ottenuti con strumenti di indagine convalidati (FOSI ed EQ-5D) indicano che le pazienti trattate con niraparib non hanno riferito alcuna differenza nei parametri associati alla qualità della vita rispetto alle pazienti trattate con placebo.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zejula in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma ovarico (con l'esclusione del rhabdomyosarcoma e dei tumori delle cellule germinali).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 300 mg di niraparib a digiuno, niraparib è risultato misurabile nel plasma entro 30 minuti; il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di niraparib è stato raggiunto in circa 3 ore [804 ng/mL (CV%: 50,2 %)]. In seguito a dosi multiple di niraparib per via orale, da 30 mg a 400 mg una volta al giorno, l'accumulo di niraparib è stato di circa 2-3 volte.

Le esposizioni sistemiche ( $C_{max}$  e AUC) a niraparib aumentano in modo proporzionale alla dose quando il dosaggio di niraparib viene aumentato da 30 mg a 400 mg. La biodisponibilità assoluta di niraparib è del 73 % circa, il che indica che l'effetto di primo passaggio è minimo. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, la variabilità interindividuale della biodisponibilità è stata stimata in un coefficiente di variazione (CV) del 31%.

Un pasto concomitante ad alto contenuto di grassi non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica di niraparib somministrato alla dose di 300 mg di niraparib.

### Distribuzione

Niraparib è risultato moderatamente legato alle proteine del plasma umano (83,0 %), prevalentemente all'albumina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, il volume di distribuzione apparente ( $V_d/F$ ) è risultato pari a 1.311 L (sulla base di una paziente di 70 kg) nelle pazienti oncologiche (CV 116%), indicando una elevata distribuzione tissutale di niraparib.

### Biotrasformazione

Niraparib è metabolizzato soprattutto dalle carbossilesterasi (CE) che formano un metabolita principale inattivo, M1. Secondo uno studio sull'equilibrio di massa, M1 ed M10 (i glucuronidi di M1 che si formano successivamente) sono i principali metaboliti circolanti

### Eliminazione

In seguito a una singola dose orale di 300 mg di niraparib, l'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) media di niraparib è risultata compresa tra 48 e 51 ore (circa 2 giorni). In un'analisi farmacocinetica di popolazione effettuata in pazienti oncologiche, la clearance totale apparente ( $CL/F$ ) di niraparib era di 16,5 L/h (CV 23,4%).

Niraparib viene eliminato principalmente attraverso le vie epatobiliare e renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 300 mg di [ $^{14}C$ ]-niraparib, nelle urine e nelle feci è stato recuperato in media l'86,2 % della dose (tra il 71 % il 91 %) nell'arco di 21 giorni. Il recupero della radioattività è risultato del 47,5 % (fra il 33,4 % e il 60,2 %) della dose nelle urine e del 38,8 % (fra il 28,3 % e il 47,0 %) nelle feci. In campioni aggregati raccolti nell'arco di 6 giorni, il 40,0 % della dose è stato recuperato nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti mentre il 31,6 % della dose è stato recuperato nelle feci principalmente come niraparib immodificato.

### Particolari popolazioni di pazienti

#### *Compromissione renale*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, le pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-90 mL/min) e moderata (30-60 mL/min) hanno avuto una riduzione lieve della clearance di niraparib rispetto ai soggetti con funzione renale normale (maggiore esposizione del 7-17% nella compromissione renale lieve e del 17-38% in quella moderata). Non si ritiene che la differenza in esposizione giustifichi un aggiustamento della dose. Negli studi clinici non è stata individuata nessuna paziente con compromissione renale preesistente severa o con insufficienza renale terminale che è stata sottoposta a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici su pazienti, una preesistente compromissione epatica lieve (n=155) non ha influito sulla clearance di niraparib. In uno studio clinico di pazienti oncologici che utilizzava i criteri NCI-ODWG di classificazione del grado di compromissione epatica, l' $AUC_{inf}$  di niraparib nei pazienti con compromissione epatica moderata (n=8) era 1,56 volte (90% CI: da 1,06 a 2,30) l' $AUC_{inf}$  di niraparib nei pazienti con funzionalità epatica normale (n=9) in seguito alla somministrazione di una dose singola da 300 mg. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di niraparib per i pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2). La compromissione epatica moderata non ha influito sulla  $C_{max}$  di niraparib o sul legame di niraparib alle proteine. La farmacocinetica di niraparib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Peso, età, e razza*

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con peso crescente aumenta il

volume di distribuzione di niraparib. Non è stato identificato alcun impatto del peso sulla clearance di niraparib o sull'esposizione totale. Un aggiustamento della dose a seconda del peso corporeo non è giustificato dal punto di vista farmacocinetico.

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con età crescente diminuisce la clearance di niraparib. Si prevede un'esposizione media maggiore del 23% in una paziente di 91 anni rispetto a una paziente di 30 anni. Non si ritiene che l'impatto dell'età giustifichi un aggiustamento della dose.

Vi sono dati insufficienti tra le razze per trarre conclusioni sull'impatto della razza sulla farmacocinetica di niraparib.

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di niraparib nelle pazienti pediatriche.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Farmacologia di sicurezza

*In vitro*, niraparib inibisce il trasportatore della dopamina (DAT) a concentrazioni inferiori a quelle dell'esposizione nell'uomo. Nel topo, dosi singole di niraparib aumentano i livelli intracellulari di dopamina e dei metaboliti nella corteccia. In uno dei due studi a dose singola nel topo è stata osservata una riduzione dell'attività locomotoria. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Nessun effetto sul comportamento e/o sui parametri neurologici è stato osservato negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane a livelli di esposizione stimati nel sistema nervoso centrale simili o inferiori ai livelli di esposizione terapeutici attesi.

#### Tossicità a dosi ripetute

Nel ratto e nel cane è stata osservata una riduzione della spermatogenesi a livelli di esposizione inferiori a quelli che si verificano in clinica; questa è risultata ampiamente reversibile entro 4 settimane dalla cessazione della somministrazione.

#### Genotossicità

Niraparib non è risultato mutageno nel test della mutazione batterica inversa (Ames), ma è apparso clastogeno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei mammiferi e nel test *in vivo* del micronucleo sul midollo osseo di ratto. Questa clastogenicità è compatibile con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria di niraparib e indica la possibile genotossicità nell'uomo.

#### Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con niraparib.

#### Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità con niraparib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Magnesio stearato

Lattosio monoidrato

#### Opercolo della capsula

Titanio biossido (E 171)

Gelatina

Blu brillante FCF (E 133)

Eritrosina (E 127)

Tartrazina (E 102)

#### Inchiostro per la stampa

Gommalacca (E 904)

Propilenglicole (E 1520)

Iodossido di potassio (E 525)

Ossido di ferro nero (E 172)

Iodossido di sodio (E 524)

Povidone (E 1201)

Titanio biossido (E 171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister divisibili perforati per dosi unitarie in foglio di aclar/PVC/alluminio in scatole da 84 × 1, 56 × 1 e 28 × 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**MM/YYYY**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
  - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### • Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di analizzare ulteriormente l'efficacia di niraparib nel trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato di alto grado (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, che hanno	31 dicembre 2025

risposto (risposta completa o parziale) alla prima linea di chemioterapia a base di platino, il titolare AIC deve presentare l'analisi finale di OS e le analisi aggiornate di TFST, PFS-2 e gli esiti della terapia antitumorale successiva allo studio PRIMA.	
---	--

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg capsule rigide  
niraparib

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tartrazina (E 102). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida  
84 × 1 capsule rigide  
56 × 1 capsule rigide  
28 × 1 capsule rigide

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZEJULA

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zejula 100 mg capsule  
niraparib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Zejula 100 mg capsule rigide** niraparib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Zejula e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula
3. Come prendere Zejula
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zejula
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Zejula e a cosa serve**

##### **Cos'è Zejula e come funziona**

Zejula contiene il principio attivo niraparib. Niraparib è un tipo di medicinale antitumorale chiamato inibitore di PARP un enzima chiamato [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi. PARP aiuta le cellule a riparare il DNA danneggiato per cui la sua inibizione da parte di Zejula impedisce la riparazione del DNA delle cellule tumorali. Ciò comporta la morte delle cellule tumorali e contribuisce a tenere sotto controllo il tumore.

##### **A cosa serve Zejula**

Zejula viene utilizzato nelle donne adulte per il trattamento del tumore dell'ovaio, delle tube di Falloppio (parte del sistema riproduttivo femminile che collega le ovaie all'utero) o del peritoneo (la membrana che riveste l'addome).

Viene utilizzato dopo che il tumore:

- ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino, oppure
- si è ripresentato (recidiva) dopo che il cancro ha risposto a un trattamento precedente con chemioterapia standard a base di platino.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula**

##### **Non prenda Zejula**

- se è allergico a niraparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere o mentre sta prendendo questo medicinale nei seguenti casi:

#### Bassi livelli di cellule del sangue

Zejula riduce i livelli delle cellule del sangue, come i globuli rossi (anemia), i globuli bianchi (neutropenia) o le piastrine (trombocitopenia). I segni e i sintomi da tenere sotto controllo sono febbre o infezione e una anomala tendenza alla formazione di lividi o al sanguinamento (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4). Il medico la sottoporrà regolarmente a esami del sangue durante tutto il trattamento.

#### Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

In rari casi, i bassi livelli delle cellule del sangue possono essere un segno di problemi più gravi che riguardano il midollo osseo, come la 'sindrome mielodisplastica' (SMD) o la 'leucemia mieloide acuta' (LMA). Il medico potrebbe richiedere un esame del midollo osseo per rilevare l'eventuale presenza di questi problemi.

#### Pressione sanguigna elevata

Zejula può causare un aumento della pressione sanguigna, che in alcuni casi potrebbe essere grave. Il medico controllerà regolarmente la sua pressione sanguigna durante tutto il trattamento. Potrà anche somministrarle un medicinale per trattare la pressione alta e correggere la dose di Zejula, se necessario. Il medico può raccomandarle di controllare a casa la pressione sanguigna e darle indicazioni su quando contattarlo/la in caso di aumento della pressione stessa.

#### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Un effetto indesiderato neurologico raro, chiamato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), è stato associato al trattamento con Zejula. Si rivolga al medico se manifesta mal di testa, alterazioni della vista, confusione o convulsioni, in presenza o meno di pressione sanguigna elevata.

#### **Bambini e adolescenti**

Zejula non deve essere somministrato al di sotto dei 18 anni. Questo medicinale non è stato studiato in questa fascia di età.

#### **Altri medicinali e Zejula**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **Gravidanza**

Non deve assumere Zejula durante la gravidanza perché potrebbe danneggiare il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di iniziare ad assumere questo medicinale.

Se lei è una donna che potrebbe rimanere incinta deve usare un sistema contraccettivo efficace mentre prende Zejula, e deve continuare a usarlo per 1 mese dopo avere assunto l'ultima dose. Il medico le chiederà di confermare che non è incinta con un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con Zejula contatti immediatamente il medico.

#### **Allattamento**

Non deve prendere Zejula se sta allattando perché non è noto se Zejula passi nel latte materno. Se sta allattando, deve interrompere prima di iniziare a prendere Zejula e non deve riprendere l'allattamento fino a 1 mese dopo avere preso l'ultima dose. Chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Quando prende Zejula potrebbe avvertire debolezza, difficoltà di concentrazione, stanchezza o capogiri e ciò potrebbe influenzare la sua capacità di guidare e utilizzare macchinari. Faccia attenzione nel guidare o utilizzare macchinari.

### **Zejula contiene lattosio**

Se il medico le ha comunicato che lei è intollerante a qualche tipo di zucchero, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **Zejula contiene tartrazina (E 102)**

Può causare reazioni allergiche.

## **3. Come prendere Zejula**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

*Per il tumore dell'ovaio che ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino*

La dose iniziale raccomandata è 200 mg (due capsule da 100 mg), da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo. Se ha un peso  $\geq 77$  kg e una conta piastrinica  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  prima di iniziare il trattamento, la dose iniziale raccomandata è 300 mg (tre capsule da 100 mg), da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo.

*Per il tumore dell'ovaio che si è ripresentato (recidiva)*

La dose iniziale raccomandata è 300 mg (tre capsule da 100 mg) da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo.

Prenda Zejula all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Prendere Zejula al momento di coricarsi può aiutare a gestire la nausea.

Il medico può modificare la dose iniziale se lei ha problemi al fegato.

Ingerire le capsule intere con un po' d'acqua. Non masticarle né schiacciarle.

Il medico può raccomandare una dose inferiore se si manifestano effetti indesiderati (come nausea, stanchezza, sanguinamento/lividi anomali, anemia).

Il medico la controllerà periodicamente e di solito lei continuerà a prendere Zejula fino a quando ne trarrà beneficio e non dovrà subire effetti indesiderati inaccettabili.

### **Se prende più Zejula di quanto deve**

Se prende più della dose normale, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere Zejula**

Non prenda una dose aggiuntiva se dimentica una dose o se vomita dopo avere preso Zejula. Prenda la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Si rivolga immediatamente al medico se nota la comparsa di qualcuno dei seguenti effetti indesiderati GRAVI; può avere urgentemente bisogno di un trattamento medico:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Lividi o sanguinamento che durano più del solito dopo un trauma; possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia).
- Affanno, sensazione di stanchezza profonda, pallore cutaneo o battito del cuore accelerato; possono essere segni di un basso numero di globuli rossi (anemia).
- Febbre o infezione; un basso numero di globuli bianchi (neutropenia) può aumentare il rischio di infezione. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse, dolore o sensazione di bruciore quando si urina. Alcune infezioni possono essere gravi e comportare il decesso.
- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucopenia)

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Reazione allergica (inclusa grave reazione allergica che può essere pericolosa per la vita). I segni includono eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria) e gonfiore—talvolta del viso o della bocca (angioedema), che causa difficoltà respiratorie e collasso o perdita di conoscenza.

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- un improvviso aumento della pressione sanguigna, che può rappresentare un'emergenza medica la quale potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita
- una condizione neurologica con sintomi che includono convulsioni, mal di testa, confusione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile o PRES), la quale costituisce un'emergenza medica che potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita.

Se si manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Tra gli altri:

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- nausea
- bruciore di stomaco (dispepsia)
- diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue
- diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue (anemia)
- sensazione di stanchezza
- sensazione di debolezza
- stitichezza
- vomito
- dolore allo stomaco
- incapacità di dormire
- mal di testa
- appetito ridotto
- naso che cola o chiuso
- diarrea
- respiro affannoso
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni
- pressione sanguigna elevata
- cattiva digestione
- capogiri
- tosse
- infezione delle vie urinarie
- palpitazioni (sensazione che il cuore perda dei colpi o che batta più forte del solito)

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni simili all'eritema solare dopo l'esposizione alla luce
- gonfiore ai piedi, alle caviglie, alle gambe e/o alle mani
- bassi livelli di potassio nel sangue
- infiammazione o gonfiore delle vie respiratorie tra bocca e naso e i polmoni, bronchite
- gonfiore addominale

- preoccupazione, nervosismo o inquietudine
- sensazione di tristezza, depressione
- sangue dal naso
- riduzione del peso
- dolore muscolare
- disturbi della concentrazione, della comprensione, della memoria e del pensiero (compromissione cognitiva) • occhi arrossati
- battito del cuore rapido che può causare capogiri, dolore al torace o mancanza di respiro
- bocca secca
- infiammazione della bocca e/o del tratto digerente
- eruzione cutanea
- esami del sangue con valori elevati
- esami del sangue alterati
- sensazione del gusto alterata

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- riduzione del numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine
- stato confusionale
- infiammazione dei polmoni che può causare respiro affannoso e difficoltà respiratorie (polmonite non infettiva)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Zejula**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Zejula**

- Il principio attivo è niraparib. Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono:  
 contenuto della capsula: magnesio stearato, lattosio monoidrato  
 opercolo della capsula: titanio biossido (E 171), gelatina, blu brillante FCF (E 133), eritrosina (E 127), tartrazina (E 102)  
 inchiostro per la stampa: gommalacca (E 904), propilenglicole (E 1520), potassio idrossido (E 525), ferro nero ossido (E 172), sodio idrossido (E 524), povidone (E 1201) e titanio biossido

(E 171).

Questo medicinale contiene lattosio e tartrazina; per maggiori informazioni, vedere paragrafo 2.

### **Descrizione dell'aspetto di Zejula e contenuto della confezione**

Le capsule rigide di Zejula sono costituite da un corpo bianco opaco e da un cappuccio viola opaco. Sul corpo bianco opaco della capsula è impresso '100 mg' con inchiostro nero e sul cappuccio viola della capsula è impresso 'Niraparib' con inchiostro bianco. Le capsule contengono una polvere bianca o biancastra.

Le capsule rigide sono confezionate in blister da

- 84 × 1 capsule rigide
- 56 × 1 capsule rigide
- 28 × 1 capsule rigide

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanda

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) (Ireland) 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 (Ireland) 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 (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**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 (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/YYYY.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.