

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.

Teedaolevat toimet omavad abiained

Üks kõvakapsel sisaldab 254,5 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Iga kõvakapsli kest sisaldab ka 0,0172 mg värvainet tartrasiini (E 102).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kõvakapslil suurusega ligikaudu 22 mm × 8 mm on valge korpus, millele on trükitud musta tindiga „100 mg“, ja purpurpunane kaas, millele on trükitud valge tindiga „Niraparib“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zejula on näidustatud

- monoteerapiana kaugelearenenud epiteliaalse (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalgähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus esmavaliku plaahtinapõhise keemiaravi läbimise järgselt;
- monoteerapiana plaahtinatundliku retsidiiveerunud madalalt diferentseerunud seroosse epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalgähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus plaahtinapõhisele keemiaravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zejula'ga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamises kogenud arst.

Annustamine

Munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

Zejula soovitatav annus on 200 mg (kaks 100 mg kapslit) üks kord ööpäevas. Kuid patsientidel kehakaaluga ≥ 77 kg ja ravieelse trombotsüütide arvuga $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ on Zejula soovitatav annus 300 mg (kolm 100 mg kapslit) üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Munasarjavähi retsidiivi säilitusravi

Annuseks on kolm 100 mg kõvakapslit üks kord ööpäevas, mis vastab ööpäevasele koguanusele 300 mg.

Patsiendil tuleb soovitada võtta annus iga päev ligikaudu samal ajal. Iiveldust võib aidata vähendada manustamine enne magamaminekut.

Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või toksilisuse avaldumiseni.

Vahelejäänud annus

Annuse vahelejäämisel peab patsient võtma järgmise annuse tavalisel järgmisel ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Soovitatavad annuse modifikatsioonid on loetletud tabelites 1, 2 ja 3.

Üldiselt on soovitatav esimest korda ravi katkestada (kuid mitte rohkem kui 28 järjestikuseks päevaks) kuni patsiendi kõrvaltoime kadumiseni ning alustada siis ravi uuesti sama annusega. Kõrvaltoime kordumisel on soovitatav ravi katkestada ja seejärel jätkata väiksema annusega. Kui kõrvaltoimed püsivad ka pärast 28-päevast annustamise katkestamist, on soovitatav Zejula kasutamine lõpetada. Kui sellise annustamise katkestamise ja vähendamise teel ei ole võimalik kõrvaltoimeid vähendada, on soovitatav Zejula kasutamine lõpetada.

Tabel 1. Kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse modifikatsioonid		
Algannus	200 mg	300 mg
Esimene annuse vähendamine	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas (kaks 100 mg kapslit)
Teine annuse vähendamine	Katkestada ravi Zejula'ga.	100 mg ööpäevas* (üks 100 mg kapsel)

* Kui on vaja väiksemat annust kui 100 mg ööpäevas, tuleb ravi Zejula'ga katkestada.

Tabel 2. Annuse muutmise mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral	
Mittehematoloogiline CTCAE* ≥ 3 . astme raviga seotud kõrvaltoime, mille profülaktikat ei peeta võimalikuks või mis püsib hoolimata ravist	Esmakordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none">• Katkestada ravi Zejula'ga maksimaalselt 28 päevaks või kuni kõrvaltoime kadumiseni.• Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1).
	Teiskordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none">• Katkestada ravi Zejula'ga maksimaalselt 28 päevaks või kuni kõrvaltoime kadumiseni.• Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1).
Raviga seotud CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoime, mis püsib kauem kui 28 päeva patsiendil, kellele manustatakse Zejula't 100 mg ööpäevas	Katkestada ravi.

* CTCAE = kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabel 3. Annuse muutmine hematoloogiliste kõrvaltoimete korral	
<p>Ravi ajal Zejula'ga on täheldatud hematoloogilisi kõrvaltoimeid, eriti ravi algetapil. Seetõttu on soovitatav jälgida ravi esimesel kuul iga nädal vererakkude arvu (vere põhiuuring) ja vajaduse korral muuta annust. Pärast esimest kuud on soovitatav jälgida vererakkude arvu kord kuus ja seejärel perioodiliselt (vt lõik 4.4). Individuaalsete laborianalüüsi väärtuste põhjal võib olla vajalik teha vereanalüüsi iga nädalal ka teisel kuul.</p>	
Vereülekannet või toetust hematopoeetilise kasvufaktoriga vajav hematoloogiline kõrvaltoime	<ul style="list-style-type: none"> Patsientide puhul, kellel on trombotsüütide arv $\leq 10\,000/\mu\text{l}$, tuleb kaaluda trombotsüütide ülekannet. Kui esineb ka muid verejooksu riskitegureid, näiteks hüübimisvastaste või trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite samaaegset manustamist, tuleb kaaluda nende ainete kasutamise katkestamist ja/või vereülekannet suurema trombotsüütide arvuga. Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega.
Trombotsüütide arv $< 100\,000/\mu\text{l}$	<p>Esmakordsel tekkimisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arve kord nädalas kuni trombotsüütide arvu taastumiseni tasemele $\geq 100\,000/\mu\text{l}$; jätkata Zejula kasutamist sama või vähendatud annusega (vt tabel 1), lähtudes kliinilisest hindamisest; kui trombotsüütide arv on mingil ajal $< 75\,000/\mu\text{l}$, tuleb jätkata vähendatud annusega (vt tabel 1).
	<p>Teistkordsel tekkimisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arve kord nädalas kuni trombotsüütide arvu taastumiseni tasemele $\geq 100\,000/\mu\text{l}$; jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1); lõpetada Zejula kasutamine, kui trombotsüütide arv ei ole annustamise katkestamise 28 päeva jooksul taastunud vastuvõetavale tasemele või kui patsiendi annus on juba vähendatud 100 mg-ni ööpäevas.
Neutrofiilide arv $< 1000/\mu\text{l}$ või hemoglobiinitaseme $< 8\text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arvu kord nädalas kuni neutrofiilide arvu taastumiseni tasemele $\geq 1500/\mu\text{l}$ või hemoglobiinisalduse taastumiseni tasemele $\geq 9\text{ g/dl}$. Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1). Lõpetada Zejula kasutamine, kui neutrofiilide arv ja/või hemoglobiinitase ei ole annustamise katkestamise 28 päeva jooksul taastunud vastuvõetavale tasemele või kui patsiendi annus on juba vähendatud 100 mg-ni ööpäevas.
Kinnitust leidnud müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia diagnoos	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada lõplikult Zejula kasutamine.

Munasarjavähi retsidiivi säilitusravi väikese kehakaaluga patsientidel

Ligikaudu 25% patsientidest uuringus NOVA kaalusid alla 58 kg ning ligikaudu 25% patsientidest rohkem kui 77 kg. Väiksema kehakaaluga patsientide seas oli 3. või 4. astme kõrvaltoimete

esinemissagedus suurem (78%) kui suurema kehakaaluga patsientidel (53%). Ainult 13%-l väiksema kehakaaluga patsientidest püsis annus 300 mg ka pärast 3. tsüklit. Patsientidel kehakaaluga alla 58 kg võib algannusena kaaluda 200 mg kasutamist.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ei ole vajalik. Kliinilised andmed 75-aastaste või vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega, hemodialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad; nendel patsientidel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (kas aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] aktiivsus suurem normi ülemisest piirist [ULN] ja üldbilirubiin \leq ULN või mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 1,0 \dots 1,5 \times$ ULN) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 1,5 \dots 3 \times$ ULN) on Zejula soovitatav algannus 200 mg üks kord ööpäevas. Raske maksakahjustusega patsientide (mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN) kohta andmed puuduvad; nendel patsientidel tuleb ravimi kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsiendid, kelle sooritusvõime ECOG järgi on 2 kuni 4

Patsientide kohta, kelle sooritusvõime ECOG järgi on 2 kuni 4, kliinilised andmed puuduvad.

Lapsed

Nirapariibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zejula on suukaudseks manustamiseks. Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Zejula kapsleid võib manustada toidukordadest sõltumata (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Zejula'ga ravitud patsientidel on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia) (vt lõik 4.8). Väikse kehakaalu või väiksema ravieelse trombotsüütide arvuga patsientidel võib olla suurem risk 3+ astme trombotsütopeenia tekkeks (vt lõik 4.2).

Täielik hemogramm on soovitatav teha esimesel kuul kord nädalas, seejärel järgmise 10 ravikuu jooksul teha analüüse kord kuus ja pärast seda on soovitatav perioodiline jälgimine kliiniliselt oluliste muutuste suhtes hematoloogilistes parameetrites ravi ajal (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekib raske püsiv hematoloogiline toksilisus, sealhulgas pantsütopeenia, mis ei kao 28 päeva jooksul pärast annustamise katkestamist, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada.

Trombotsütopeenia tekkimise riski tõttu tuleb olla ettevaatlik teadaolevalt trombotsüütide arvu vähendavate hüübimisvastaste ainete ja ravimite kasutamisel (vt lõik 4.8).

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on Zejula't monoterapiaks või kombinatsiooniraviks saanud patsientidel täheldatud müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtusid, kaasa arvatud surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes oli Zejula'ga ravi kestus patsientidel enne müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia tekkimist 0,5 kuust kuni > 4,9 aastani. Need olid tüüpilised vähiraviga seotud sekundaarse müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtumid. Kõik patsiendid olid saanud platinapõhise keemiaravi kuure ja paljud olid saanud ka muid DNA-d kahjustavaid aineid ja kiiritusravi. Mõnel neist patsientidest oli varem esinenud luuüdi supressiooni. Uuringus NOVA oli müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia esinemissagedus suurem *gBRCA*mut kohordis (7,4%) kui mitte-*gBRCA*mut kohordis (1,7%).

Müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia kahtluse või kauakestvate hematoloogiliste kõrvaltoimete korral tuleb patsient suunata täiendavateks uuringuteks hematoloogi konsultatsioonile. Kui kinnitust leiab müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada ja patsiendile määrata kohane ravi.

Hüpertensioon, sealhulgas hüpertensiivne kriis

Ravi ajal Zejula'ga on esinenud hüpertensiooni, sealhulgas hüpertensiivset kriisi (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Zejula'ga tuleb olemasolev hüpertensioon saada piisavalt kontrolli alla. Ravi ajal Zejula'ga tuleb esimesel aastal kahe kuu jooksul vähemalt kord nädalas ning seejärel üks kord kuus kontrollida vererõhku ja seejärel perioodiliselt. Sobivaltel patsientidel võib kaaluda vererõhu jälgimist kodus ja öelda neile, et tuleb võtta ühendust arstiga, kui vererõhk tõuseb.

Hüpertensiooni tuleb ravida hüpertensioonivastaste ravimitega ning vajaduse korral kohandada Zejula annust (vt lõik 4.2). Kliinilises programmis mõõdeti patsiendil ravi ajal Zejula'ga vererõhku iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Enamikul juhtudel raviti hüpertensiooni piisavalt tavapäraste hüpertensioonivastaste ravimitega koos Zejula annuse kohandamisega või ilma (vt lõik 4.2). Hüpertensiivse kriisi korral või meditsiiniliselt olulise hüpertensiooni tekkimisel, mida ei saa hüpertensioonivastase raviga piisavalt ravida, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Zejula't saavatel patsientidel on teatatud PRES-i tekkest (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, millega võivad kaasneda kiirelt arenevad sümptomid, nagu krambihood, peavalu, muutunud vaimne staatus, nägemishäired, kortikaalne pimesus koos hüpertensiooniga või ilma. PRES-i diagnoos tuleb kinnitada aju kuvamisel eelistatult magnetresonantsomograafiaga (MRT).

PRES-i esinemisel on soovitatav Zejula manustamine lõpetada ja ravida spetsiifilisi sümptomeid, sh hüpertensiooni. Zejula'ga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud PRES, ei ole teada.

Rasedus / rasestumisvastased vahendid

Zejula't ei tohi kasutada raseduse ajal ega fertiilses eas naistel, kes ei ole nõus kasutama ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Zejula viimase annuse saamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kõik fertiilses eas naised peavad tegema enne ravi alustamist rasedustesti.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidelt saadud andmete põhjal võib raske maksakahjustusega

patsientidel nirapariibi ekspositsioon suurenda ja neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Laktoos

Zejula kõvakapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Tartrasiin (E 102)

Ravim sisaldab tartrasiini (E 102), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Nirapariibi kasutamist samaaegselt vaktsiinide või immunosupressantidega ei ole uuritud.

Nirapariibi kasutamise kohta koos tsütotoksiliste ravimitega on andmed piiratud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos vaktsiinide, immunosupressantide või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite toime nirapariibile

Nirapariib kui CYP-ensüümide (CYP1A2 ja CYP3A4) substraat

Nirapariib on *in vivo* karboksüülesterasaaside (CE) ja UDP-glükuronosüültransferaaside (UGT) substraat. Nirapariibi oksüdatiivne metabolism *in vivo* on minimaalne. Zejula manustamisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad (nt itrakonasool, ritonaviir ja klaritromüsiin) või indutseerivad CYP-ensüüme (nt rifampiin, karbamasepiin ja fenütoiin), ei ole selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib kui väljavoolu transporterite (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) substraat

Nirapariib on p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Kuid selle suure läbilaskevõime ja biosaadavuse tõttu ei ole risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimiseks tõenäoline neid transportereid inhibeerivate ravimitega. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt P-gp-d (nt amiodaroon, verapamiil) või BCRP-d (nt osimertiniib, velpatasviir ja eltrombopaag) inhibeerivate ravimitega selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib ei ole sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) ega multiravimresistentsusega seotud valgu 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) substraat. Peamine esmane metaboliit M1 ei ole P-gp, BCRP, BSEP ega MRP2 substraat. Nirapariib ei ole mitme ravimi ja toksiini ekstrusiooni (*multidrug and toxin extrusion*, MATE) valgu 1 ega 2 substraat, sellal kui M1 on mõlema substraat.

Nirapariib kui maksa sissevoolu transporterite (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) substraat

Nirapariib ega M1 ei ole orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ega orgaaniliste kationide transporterite 1 (OCT1) substraadid. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt OATP1B1 või 1B3 (nt gemfibrosiil, ritonaviir) või OCT1 (nt dolutegraviir) sissevoolu transportereid inhibeerivate ravimitega selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib kui neerude sissevoolu transporterite (OAT1, OAT3 ja OCT2) substraat

Nirapariib ega M1 ei ole orgaaniliste anioonide transporterite 1 (OAT1), 3 (OAT3) ega orgaaniliste kationide transporterite 2 (OCT2) substraadid. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt OAT1 (nt probenetsiid) või OAT3 (nt probenetsiid, diklofenak) või OCT2 sissevoolu

transportereid inhibeerivate ravimitega (nt tsimetidiin, kinidiin) selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariibi toime muudele ravimitele

CYP-ensüümide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei inhibeeri toimeaineid metaboliseerivaid CYP-ensüüme, nimelt CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5.

Kuigi CYP3A4 inhibeerimist maksas ei eeldata, ei ole sooles potentsiaalset inhibeerivat toimet CYP3A4-le nirapariibi asjakohaste kontsentratsioonide puhul kindlaks tehtud. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille metabolism sõltub CYP3A4-st, nimelt, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsüklosporiin, takroliimus, alfentaniil, ergotamiin, pimosiid, kvetiapiin ja halofantriin).

UDP-glükuronosüültransferaaside (UGT) inhibeerimine

In vitro ei olnud nirapariibil UGT isovorme (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ja UGT2B7) inhibeerivat toimet kuni tasemeni 200 µM. Seetõttu on nirapariibi kliiniliselt oluline UGT ensüümide inhibeerimise potentsiaal minimaalne.

CYP-ensüümide (CYP1A2 ja CYP3A4) indutseerimine

Nirapariib ega M1 ei ole *in vitro* CYP3A4 indutseerijad. *In vitro* indutseerib nirapariib suurtes kontsentratsioonides nõrgalt CYP1A2 ning selle toime kliinilist olulisust ei saa täielikult välistada. M1 ei ole CYP1A2 indutseerija. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille metabolism sõltub CYP1A2-st, nimelt, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt klosapiin, teofülliin ja ropinirool).

Väljavoolu transporterite (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) inhibeerimine

Nirapariib ei ole BSEP ega MRP2 inhibiitor. *In vitro* inhibeerib nirapariib P-gp-d väga nõrgalt ja BCRP-d, vastavalt tasemetel $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ ja $5,8 \mu\text{M}$. Seetõttu ei saa nende väljavoolu transporterite inhibeerimisega seotud kliiniliselt olulist koostoimet välistada, kuigi see on ebatõenäoline. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos BCRP substraatidega (irinotekaan, rosuvastatiin, simvastatiin, atorvastatiin ja metotreksaat).

Nirapariib on MATE1 ja MATE2 inhibiitor, IC_{50} on vastavalt $0,18 \mu\text{M}$ ja $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Nende transporterite substraadiks olevate samaaegselt manustatavate ravimite (nt metformiin) puhul ei saa plasmakontsentratsioonide tõusu välistada.

Peamine esmane metaboliit M1 ei näi olevat P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ega MATE1/2 inhibiitor.

Maksa sissevoolu transporterite (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei ole orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ega 1B3 (OATP1B3) inhibiitor.

In vitro inhibeerib nirapariib nõrgalt orgaaniliste katioonide transporterit 1 (OCT1) tasemel $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille sissevoolu transporter on OCT1, nagu metformiin, on soovitatav olla ettevaatlik.

Neerude sissevoolu transporterite (OAT1, OAT3 ja OCT2) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei inhibeeri orgaaniliste anioonide transporterit 1 (OAT1), 3 (OAT3) ega orgaaniliste katioonide transporterit 2 (OCT2).

Kõik kliinilised uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised ei tohi ravi ajal rasestuda ega tohi olla ravi alustamisel rasedad. Kõik fertiilses eas naised peavad enne ravi alustamist tegema rasedustesti. Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zejula'ga ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Nirapariibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole loomadel läbi viidud. Kuid nirapariibi toimemehhanismi arvestades võib see kahjustada rasedale manustamisel embrüot või loodet, sealhulgas avaldada embrüole letaalselt ja teratogeenset toimet. Zejula't ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas nirapariib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetamine on vastunäidustatud Zejula kasutamise ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta kliinilised andmed puuduvad. Rottidel ja koertel täheldati pöörduvat spermatogeneesi vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zejula mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Zejula't kasutataval patsientidel võib tekkida asteenia, kurnatus, pearinglus või keskendumisraskused. Nende sümptomite tekkimisel peavad patsiendid olema autojuhtimisel või masinate kasutamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 10\%$ -l Zejula't monoteerapiaks saanud 851 patsiendist liidetud uuringutes PRIMA (algannusega kas 200 mg või 300 mg) ja NOVA, olid iiveldus, aneemia, trombotsütopeenia, kurnatus, kõhukinnisus, oksendamine, peavalu, unetus, trombotsüütide arvu vähenemine, neutropeenia, kõhuvalu, isu vähenemine, kõhulahtisus, düspnoe, hüpertensioon, asteenia, pearinglus, neutrofiilide arvu vähenemine, kõha, artralgia, seljavalu, valgeliblede arvu vähenemine ja kuumahood.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, mida esines $> 1\%$ (ravi ajal tekkimise sagedus), olid trombotsütopeenia ja aneemia.

Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgse järelevalve alusel esines Zejula't monoteerapiana kasutanud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid (vt tabel 4).

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad uuringute PRIMA ja NOVA kõrvaltoimete koondandmetel (fikseeritud algannus 300 mg ööpäevas), kus patsientide ekspositsioon on teada, ja määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE* astmete esinemissagedus	CTCAE* 3. või 4. astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage Kuseteede infektsioon Sage Bronhiit, konjunktiviit	Aeg-ajalt Kuseteede infektsioon, bronhiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia**	Sage Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia**
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, leukopeenia Aeg-ajalt Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia	Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia Sage Leukopeenia Aeg-ajalt Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Sage Ülitundlikkus [†]	Aeg-ajalt Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage Isu vähenemine Sage Hüpokaleemia	Sage Hüpokaleemia Aeg-ajalt Isu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage Unetus Sage Ärevus, depressioon, kognitiivne häire ^{††} Aeg-ajalt Segasusseisund	Aeg-ajalt Unetus, ärevus, depressioon, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Väga sage Peavalu, pearinglus Sage Düsgeusia Harv Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)**	Aeg-ajalt Peavalu
Südame häired	Väga sage Südamepekslemine Sage Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired	Väga sage Hüpertensioon Harv Hüpertensiivne kriis	Sage Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe, köha, nasofarüngiit Sage Ninaverejooks Aeg-ajalt Pneumoniit	Aeg-ajalt Düspnoe, ninaverejooks, pneumoniit

Organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE* astmete esinemissagedus	CTCAE* 3. või 4. astme esinemissagedus
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia Sage Suukuivus, kõhu paisumine, limaskestapõletik, stomatiit	Sage Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu Aeg-ajalt Kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskestapõletik, stomatiit, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Valgustundlikkus, lööve	Aeg-ajalt Valgustundlikkus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage Seljavalu, artralgia Sage Müalgia	Aeg-ajalt Seljavalu, artralgia, müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus, asteenia Sage Perifeerne turse	Sage Väsimus, asteenia
Uuringud	Sage Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus	Sage Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine Aeg-ajalt ASAT-i aktiivsuse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine

* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.02.

** Põhineb nirapariibi kliiniliste uuringute andmetel. Ei piirdu ainult ENGOT-OV16 monoteeraapia pöörduringul.

† Hõlmab: ülitundlikkus, ravimülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon, ravimlööve, angioödeem ja urtikaaria.

†† Hõlmab mäluhäiret, keskendumishäiret.

Täheldatud kõrvaltoimed patsientide rühmas, kellele ravieelse kehakaalu või trombotsüütide arvu alusel manustati Zejula't algannuses 200 mg, olid sama sagedusega või harvemad võrreldes fikseeritud 300 mg algannuse rühmaga (tabel 4).

Täpsemaid andmeid trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia esinemissageduse kohta vt allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogilisi kõrvaltoimeid (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia), sealhulgas kliinilisi diagnoose ja/või laboratoorseid leide esines üldjuhul nirapariibiga ravi varases järgus ja nende esinemissagedus aja jooksul vähenes.

Uuringutes NOVA ja PRIMA olid Zejula'ga raviks sobivate patsientide ravieelsed hematoloogilised algparameetrid järgmised: neutrofiilide absoluutarv (ANC) ≥ 1500 rakku/ μ l; trombotsüüte $\geq 100\ 000$ rakku/ μ l ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (NOVA) või ≥ 10 g/dl (PRIMA). Kliinilises programmis rakendati hematoloogiliste kõrvaltoimete käsitlemiseks laboratoorset jälgimist ja annuse muutmist (vt lõik 4.2).

PRIMA uuringus Zejula't saanud patsientidest, kellel Zejula algannus põhines ravieelsel kehakaalul või trombotsüütide arvu, täheldati ≥ 3 . astme trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia langust

vastavalt 48%-lt 21%-ni, 36%-lt 23%-ni ja 24%-lt 15%-ni patsientidest, võrreldes 300 mg algannust saava rühmaga. Ravi katkestamist trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia tõttu esines vastavalt 3%-l, 3%-l ja 2%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia

Uuringus PRIMA tekkis Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme trombotsütopeenia 39%-l võrreldes 0,4%-ga platseebot saanud patsientidest; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 22 päeva (vahemik 15 kuni 335 päeva) ning mediaanne kestus 6 päeva (vahemik 1 kuni 374 päeva). Ravi katkestamist trombotsütopeenia tõttu esines 4%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 60%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme trombotsütopeenia ning 34%-l patsientidest tekkis 3./4. astme trombotsütopeenia. Patsientidest, kellel oli trombotsüütide tase ravieelselt alla $180 \times 10^9/l$, tekkis mingis astmes trombotsütopeenia 76%-l, ning 3./4. astme trombotsütopeenia tekkis vastavalt 76%-l ja 45%-l neist patsientidest. Mediaanne aeg ükskõik millise astme trombotsütopeenia ja 3./4. astme trombotsütopeenia tekkimiseni oli vastavalt 22 ja 23 päeva. Alates 4. tsüklist oli kahel esimesel ravikuul annuses intensiivsete muudatuste tegemise korral uue trombotsütopeenia tekkimise juhtude sagedus 1,2%. Ükskõik millise astme trombotsütopeenia mediaanne kestus oli 23 päeva ja 3./4. astme trombotsütopeenia mediaanne kestus oli 10 päeva. Zejula'ga ravitavatel patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia, võib olla suurenenud verejooksude tekkimise risk. Kliinilises programmis rakendati trombotsütopeenia raviks laboratoorset jälgimist ning vajaduse korral annuse muutmist ja trombotsüütide ülekannet (vt lõik 4.2). Ravi katkestamist trombotsütopeenia nähtude (trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine) tõttu esines ligikaudu 3%-l patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis 48 patsiendil 367-st (13%) verejooks koos samaaegse trombotsütopeeniaga; kõik trombotsütopeeniaga samaaegselt tekkinud verejooksud olid 1. või 2. raskusastmega, välja arvatud üks 3. astme petehhiate ja hematoomi juhtum, mida täheldati samaaegselt raske kõrvaltoime pantsütopeeniaga. Trombotsütopeeniat tekkis sagedamini patsientidel, kellel oli ravieelne trombotsüütide arv alla $180 \times 10^9/l$. Ligikaudu 76%-l Zejula't saanud patsientidest, kellel oli ravieelne trombotsüütide arv väiksem ($< 180 \times 10^9/l$), tekkis mingi astme trombotsütopeenia, ning 45%-l patsientidest tekkis 3./4. astme trombotsütopeenia. Pantsütopeeniat on täheldatud $< 1%$ -l nirapariibi saanud patsientidest.

Aneemia

Uuringus PRIMA tekkis 31%-l Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme aneemia võrreldes 2%-ga platseebot saanud patsientidega; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 80 päeva (vahemik 15 kuni 533 päeva) ning mediaanne kestus 7 päeva (vahemik 1 kuni 119 päeva). Ravi katkestamist aneemia tõttu esines 2%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 50%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme aneemia ning 25%-l patsientidest tekkis 3./4. astme aneemia. Mediaanne aeg ükskõik millise astme aneemia tekkimiseni oli 42 päeva ja 3./4. astme korral 85 päeva. Ükskõik millise astme aneemia mediaanne kestus oli 63 päeva ja 3./4. astme korral 8 päeva. Ükskõik millise astme aneemia võib ravi ajal Zejula'ga püsida. Kliinilises programmis rakendati aneemia raviks laboratoorset jälgimist, annuse muutmist (vt lõik 4.2) ja vajaduse korral vere punaliblede ülekannet. Ravi katkestamist aneemia tõttu esines 1%-l patsientidest.

Neutropeenia

Uuringus PRIMA tekkis 21%-l Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme neutropeenia võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidest; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 29 päeva (vahemik 15 kuni 421 päeva) ning mediaanne kestus 8 päeva (vahemik 1 kuni 42 päeva). Ravi katkestamist neutropeenia tõttu esines 2%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 30%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme neutropeenia ning 20%-l patsientidest tekkis 3./4. astme neutropeenia. Mediaanne aeg ükskõik millise astme neutropeenia tekkimiseni oli 27 päeva ja 3./4. astme korral 29 päeva. Ükskõik millise astme

neutropeenia mediaanne kestus oli 26 päeva ja 3./4. astme korral 13 päeva. Peale selle manustati ligikaudu 6%-le nirapariibiga ravitavatest patsientidest neutropeenia korral samaaegse ravina granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF). Ravi katkestamist neutropeenia tekkimise tõttu esines 2%-l patsientidest.

Müelodüsplastiline sündroom (MDS) / äge müeloidleukeemia (ÄML)

Kliinilistes uuringutes tekkis MDS/ÄML 1%-l Zejula'ga ravitud patsientidest ja nendest juhtudest 41% lõppes surmaga. Esinemissagedus oli suurem retsidiveerunud munasarjavähiga patsientidel, kes olid saanud 2 või enamat eelnevat platinapõhise keemiaravi skeemi ning kellel oli *gBRCA*mut pärast 75-kuulist elulemuse järelkontrolli. Kõigil patsientidel olid potentsiaalsed MDS-i/ÄML-i teket soodustavad tegurid, olles saanud eelnevat keemiaravi platinapreparaatidega. Paljud olid saanud ka teisi DNA-d kahjustavaid ravimeid ja kiiritusravi. Enamik olid *gBRCA*mut kandjad. Osadel patsientidel oli anamneesis varasem vähk või lüüüdi supressioon.

Uuringus PRIMA oli MDS-i/ÄML-i esinemissagedus Zejula't saanud patsientidel 0,8% ja platseebot saanud patsientidel 0,4%.

Uuringus NOVA retsidiveerunud munasarjavähiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt kahte eelnevat platinapõhise keemiaravi skeemi, oli MDS-i/ÄML-i üldine esinemissagedus pärast 75-kuulist järelkontrolli Zejula't saanud patsientidel 3,8% ja platseebot saanud patsientidel 1,7%. *gBRCA*mut ja mitte-*gBRCA*mut kohortides oli MDS-i/ÄML-i esinemissagedus Zejula't saanud patsientide seas vastavalt 7,4% ja 1,7% ning platseebot saanud patsientide seas 3,1% ja 0,9%.

Hüpertensioon

Uuringus NOVA tekkis ükskõik millise astme hüpertensioon 19,3%-l Zejula'ga ravitavatest patsientidest. 3./4. astme hüpertensiooni esines 8,2%-l patsientidest. Hüpertensioon oli hüpertensioonivastaste ravimitega kergesti ravitav. Ravi katkestamist hüpertensiooni tõttu esines < 1%-l patsientidest.

Lapsed

Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zejula üleannustamisele spetsiaalne ravi puudub ja üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral peab arst rakendama üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XK02.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Nirapariib inhibeerib polü(ADP-riboosi) polümeraasi (PARP) ensüüme PARP1 ja PARP2, mis osalevad DNA parandamises. *In vitro* uuringute kohaselt võib nirapariibist põhjustatud tsütotoksilisusega kaasneda PARP ensümaatilise aktiivsuse inhibeerimine ja PARP-DNA komplekside moodustumine, mille tulemusena tekib DNA kahjustus, apoptoos ja raku surm. Nirapariibist põhjustatud tsütotoksilisust täheldati kasvaja rakuliinides rinnavähi antigeeni (*BRCA*) 1 ja 2

tuumorsuppressorgeenide puudumisel või olemasolul. Ortotoopsete madalalt diferentseerunud seroosse munasarjavähiga patsientidelt võetud kasvaja ksenosiirikute (*patient-derived xenograft tumours*, PDX) kasvatamisel hiirtel vähenes kasvaja kasv BRCA 1 ja 2 mutatsiooniga, BRCA metsiktüüpi, kuid homoloogilise rekombinatsioonita (HR) ning kasvajatel, mis on BRCA metsiktüüpi, kuid tuvastatava HR puuduseta.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

PRIMA oli III faasi topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles esmavaliku platinapõhise keemiaraviga täieliku või osalise ravivastuse saavutanud patsiendid (n = 733) randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama nirapariibi või sellele vastavat platseebot. Uuringut PRIMA alustati 475 patsiendiga (neist 317 olid randomiseeritud nirapariibi rühma ja 158 platseebo rühma) algannusega 300 mg üks kord ööpäevas pidevate 28-päevaste tsüklitena. Uuringus PRIMA muudeti algannust uuringuplaani 2. muudatusega. Sellest hetkest alates manustati patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 77 kg ja trombotsüütide arvuga $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ nirapariibi 300 mg (n = 34) või platseebot ööpäevas (n = 21), kuid patsientidele ravieelse kehakaaluga < 77 kg või trombotsüütide arvuga $< 150\ 000/\mu\text{l}$ manustati nirapariibi 200 mg (n = 122) või platseebot ööpäevas (n = 61).

Patsiendid randomiseeriti pärast esmavaliku platinapõhise keemiaravi läbimist, pluss/miinus operatsiooni. Uuringus osalejad randomiseeriti 12 nädala jooksul pärast keemiaravi viimase tsükli esimest päeva. Uuringus osalejad läbisid ≥ 6 ja ≤ 9 platinapõhise ravi tsükli. Pärast intervalliga kasvajakompleksi vähendavat operatsiooni läbisid katsealused ≥ 2 operatsioonijärgset platinapõhise ravi tsükli. Uuringust ei arvatud välja patsiente, kes olid saanud koos keemiaraviga bevatsizumabi, kuid kellele ei saanud manustada bevatsizumabi säilitusraviks. Patsiendid ei saanud eelnevat ravi PARP inhibiitoriga (PARPi), sh nirapariibiga. Patsientidel, kes said neoadjuvantset keemiaravi, millele järgnes intervalliga kasvajakompleksi vähendav operatsioon, võis nähtav jääktuumor olla alles või mitte. Välja arvati III staadiumi haigusega patsiendid, kellele pärast esmast kasvajakompleksi vähendavat operatsiooni oli tehtud täielik tsütoreduktsioon (s.t puudus nähtav jääktuumor). Randomiseerimine stratifitseeriti prima ravivastuse järgi esimese rea platinapõhise raviskeemi ajal (täielik vs. osaline ravivastus), neoadjuvantse keemiaravi järgi (jah vs. ei) ja homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) staatuse [positiivne (HR-puudulikkusega) vs. negatiivne (HR olemasoluga) või kindlaks määramata] järgi. HRD analüüsiks kasutati esialgse diagnoosimise ajal võetud kasvajakoe HRD uuringut. CA-125 tasemed pidid olema patsiendi esmavaliku ravi ajal normaalsed (või CA-125 vähenenud $> 90\%$) ning püsinud vähemalt 7 päeva stabiilsed.

Patsiendid alustasid ravi 1. tsükli 1. päeval (T1/P1) nirapariibi 200 mg või 300 mg annuse või sellele vastava platseeboga, mida manustati pidevate 28-päevaste tsüklitena üks kord ööpäevas. Kliinikuvisiidid toimusid igas tsükli (4 nädalat ± 3 päeva).

Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (PFS), mis määrati pimendatud keskse hindamise teel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versioon 1.1) alusel. Peamine teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). PFS-i määramine toimus hierarhiliselt: esmalt HR puudulikkusega populatsioonis, seejärel üldpopulatsioonis. Nirapariibi saama randomiseeritud patsientide mediaanne vanus oli 62, vahemik 32...85 aastat ja platseebot saama randomiseeritud patsientide vanusevahemik oli 33...88 aastat. Kaheksakümmend üheksa protsenti patsientidest olid valgenahalised. Uuringu alguses oli kuuekümmend üheksal protsendil nirapariibi saama randomiseeritud patsientidest ja 71%-l platseebot saama randomiseeritud patsientidest ECOG 0. Kogu uuringupopulatsioonis oli kuuekümmend viiel protsendil patsientidest haiguse III staadium ja 35%-l haiguse IV staadium. Esmane kasvajakolle oli üldpopulatsioonis enamikul patsientidest ($> 80\%$) munasarjades; enamikul patsientidest ($> 90\%$) olid seroosse histoloogiaga kasvajakud. Kuuskümmend seitse protsenti patsientidest said neoadjuvantset keemiaravi. Kuuekümmend üheksal protsendil patsientidest saavutati esmavaliku platinapõhise keemiaraviga täielik ravivastus. Kokku kuus nirapariibi saanud patsienti olid varem saanud munasarjavähi raviks bevatsizumabi.

PRIMA tõestas nirapariibi rühma randomiseeritud patsientide progresseerumisvaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga nii HR-i puudulikkusega kui ka üldises uuringupopulatsioonis (tabel 5; joonised 1 ja 2).

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus pärast esimest järgmist ravi (PFS2) ja üldine elulemus (OS) (tabel 5).

Tabel 5. Efektiivsustulemused – PRIMA (määratud pimendatud keskse hindamise teel)

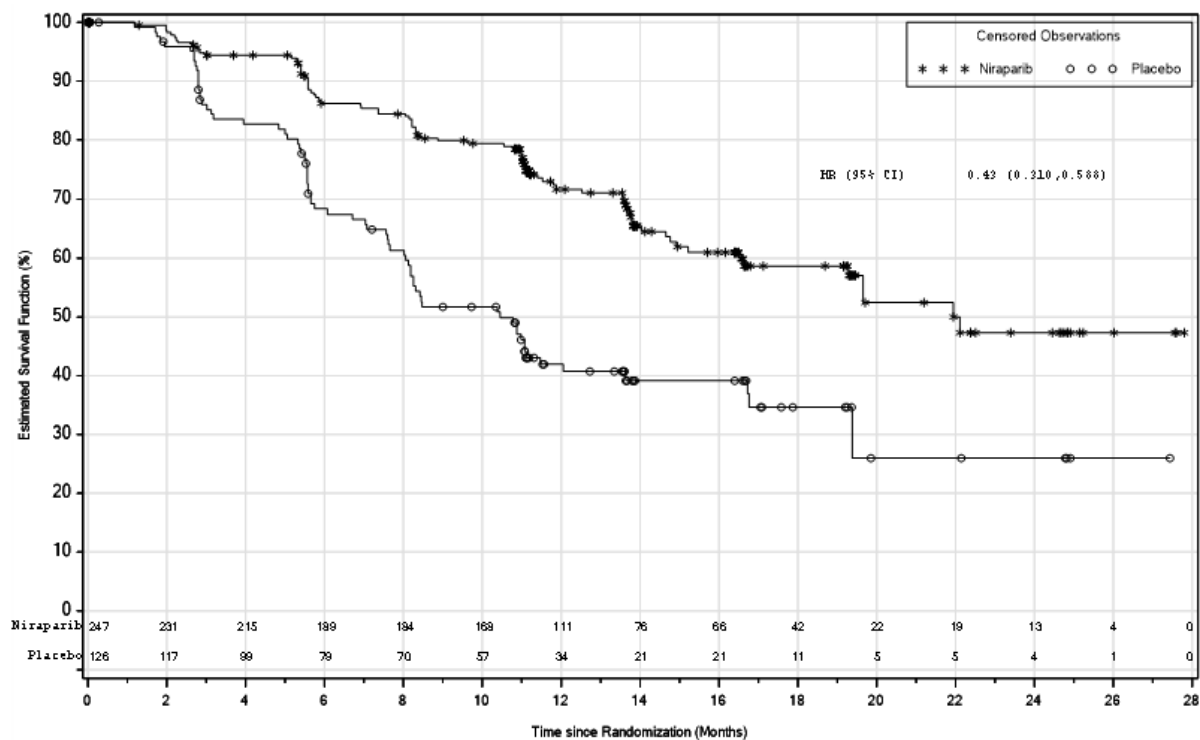
	HR-i puudulikkusega populatsioon		Üldpopulatsioon	
	Nirapariib (N = 247)	Platseebo (N = 126)	Nirapariib (N = 247)	Platseebo (N = 126)
Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; PFS2 = PFS pärast esimest järgnevat ravi.

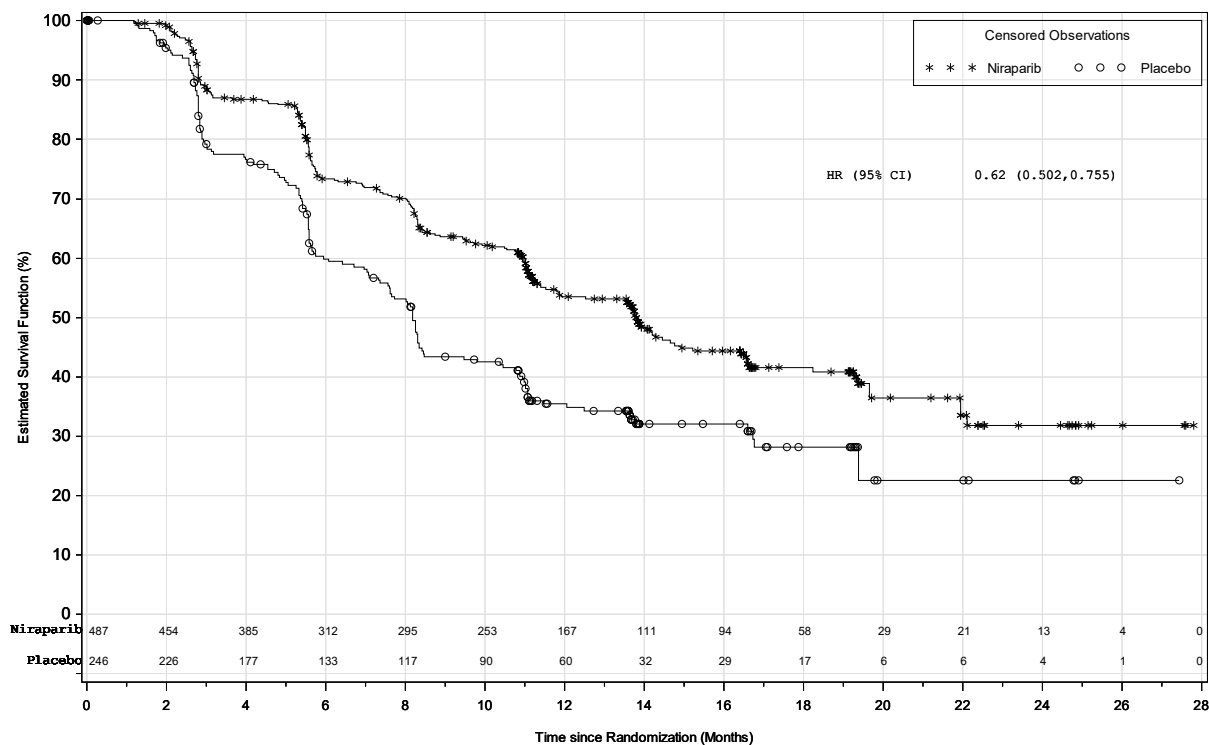
* Esmase progresseerumisvaba elulemuse analüüsi ajal oli üldpopulatsioonis kaks aastat pärast randomiseerimist Zejula't saavate patsientide hinnanguline elulemus 84% võrreldes 77%-ga platseebot saavatel patsientidel.

Andmed PFS2 ja üldise elulemuse (OS) kohta ei ole praegu küpsed.

Joonis 1. Progresseerumisvaba elulemus HR-i puudulikkusega kasvajatega patsientidel – PRIMA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 373)



Joonis 2. Progresseerumisvaba elulemus üldpopulatsioonis – PRIMA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 733)



Alarühmade analüüs

HR-i puudulikkusega populatsioonis täheldati *BRC*Amut munasarjavähiga patsientide alarühmas riskitiheduste suhet 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) (N = 223). HR-i puudulikkusega ja mitte-*BRC*Amut munasarjavähiga patsientide alarühmas (N = 150) täheldati riskitiheduste suhet 0,50 (95% CI: 0,31;

0,83). Toimiva HR-iga populatsioonis (N = 249) täheldati riskitiheduste suhet 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Uurimuslikes alarühmade analüüsis patsientidel, kellele manustati Zejula't annuses 200 mg või 300 mg ravieelse kehakaalu või trombotsüütide arvu alusel, täheldati võrreldavat efektiivsust (uurija hinnatud PFS) HR-i puudulikkusega populatsioonis riskitiheduste suhtega 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) ja üldpopulatsioonis riskitiheduste suhtega 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94). Toimiva HR-iga alarühmas ilmnes 200 mg annus avaldavat väiksemat ravitoimet kui 300 mg annus.

Plaatinatundliku retsidiveeruva munasarjavähi säilitusravi

Nirapariibi ohutust ja efektiivsust säilitusravina uuriti III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga rahvusvahelises uuringus (NOVA) retsidiveerunud, valdavalt madalalt diferentseerunud seroosse epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähiga patsientidel, kes olid plaatina suhtes tundlikud, mida määratleti kauem kui kuus kuud kestnud täieliku või osalise ravivastusena eelviimasele plaatinapõhisele ravile. Nirapariibiga ravi saamise tingimustele vastasid patsiendid, kellel oli tekkinud pärast viimast plaatinapõhist keemiaravi (täielik või osaline) ravivastus. CA-125 tasemed pidid olema pärast viimast plaatinapõhist ravi normaalsed (või CA-125 vähenenud > 90% ravieelsega võrreldes) ning püsinud vähemalt 7 päeva stabiilsed. Kaasati patsiendid, keda ei olnud varem ravitud PARPi-ga, sealhulgas Zejula'ga. Tingimustele vastavad patsiendid määrati geneetilise *BRCA* (*gBRCA*) mutatsiooni testi tulemuste põhjal ühte kahest kohordist. Mõlemas kohordis randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 nirapariibi ja platseebo rühmadesse. Patsiendid määrati kohorti *gBRCA*mut enne randomiseerimist võetud *gBRCA*mut-vereanalüüside põhjal. Testimiseks kasvaja *BRCA* (*tBRCA*) mutatsiooni ja homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) suhtes kasutati HRD-analüüsi kasvajakoe põhjal, mis võeti algse diagnoosi või kordumise ajal.

Randomiseerimine mõlemas kohordis stratifitseeriti enne uuringusse kaasamist pärast eelviimast plaatinapõhist ravi progresseerumiseni kulunud aja järgi (6 kuni < 12 kuud ja ≥ 12 kuud); bevatsizumabi kasutamise või mittekasutamise järgi eelviimases või viimases plaatinapõhises raviskeemis; ja parima ravivastuse järgi viimase plaatinapõhise raviskeemi ajal (täielik ja osaline ravivastus).

Patsiendid alustasid 1. tsükli 1. päeval (T1/P1) ravi nirapariib 300 mg-ga või sellele vastava platseeboga, mida manustati üks kord ööpäevas pidevate 28-päevaste tsüklite vältel. Iga tsükli ajal (4 nädalat ±3 päeva) toimusid visiidid kliinikusse.

Uuringus NOVA katkestati 48%-l patsientidest annustamine 1. tsükliks. Ligikaudu 47%-l patsientidest alustati 2. tsükliks ravi uuesti, vähendatud annusega.

Uuringus NOVA oli nirapariibiga ravitavatel patsientidel kõige sagedamini kasutatav annus 200 mg.

Progresseerumisvaba elulemus (PFS) määrati kindlaks soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versioon 1.1) alusel või kliiniliste tunnuste ja sümptomite ja suurenenud CA125 sisalduse järgi. Progresseerumisvaba elulemust mõõdeti alates randomiseerimisest (mis toimus kuni 8 nädala möödumisel keemiaravi skeemi lõpetamisest) kuni haiguse progresseerumiseni või surmani.

Progressioonivaba elulemuse esmane efektiivsuseanalüüs viidi läbi pimendatud keskse hindamise teel ning määratleti prospektiivselt ja hinnati kohordil *gBRCA*mut ja kohordil mitte-*gBRCA*mut eraldi. Üldise elulemuse (OS) analüüsid olid teisesed tulemusnäitajad.

Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid keemiaravivaba intervall (*chemotherapy-free interval*, CFI), esimese järgneva ravini kulunud aeg (*time to first subsequent therapy*, TFST), PFS pärast esimest järgnevat ravi (PFS2) ja OS.

Kohortides *gBRCA*mut (n = 203) ja mitte-*gBRCA*mut (n = 350) olid demograafilised andmed, haiguse ravieelsed iseärasused ja varasema ravi andmed nirapariibi ja platseebo rühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Mediaanne vanus oli raviviiside puhul ja kohortidel 57 kuni 63 aastat. Esmane

kasvajakolle oli mõlemas kohordis enamikul patsientidest (> 80%) munasarjades; enamikul patsientidest (> 84%) olid seroosse histoloogiaga kasvaja. Suur osa mõlema kohordi mõlema ravirühma patsientidest oli saanud varem 3 või rohkem keemiaravi kuuri, sealhulgas kohortides *gBRCA*mut and mitte-*gBRCA*mut vastavalt 49% ja 34% nirapariibi kasutanud patsientidest. Enamik patsiente oli vanuses 18 kuni 64 aastat (78%), europiidsest rassist (86%) ja ECOG-i järgi sooritusvõime staatusega 0 (68%).

Kohordis *gBRCA*mut oli nirapariibi rühmas ravitsükklite mediaanne arv suurem kui platseeborühmas (vastavalt 14 ja 7 tsüklit). Nirapariibi rühmas jätkas rohkem patsiente ravi kauem kui 12 kuud võrreldes platseeborühma patsientidega (vastavalt 54,4% ja 16,9%).

Kogu kohordis mitte-*gBRCA*mut oli ravitsükklite mediaanne arv nirapariibi rühmas suurem kui platseeborühmas (vastavalt 8 ja 5 tsüklit). Nirapariibi rühmas jätkas rohkem patsiente ravi kauem kui 12 kuud võrreldes platseeborühma patsientidega (vastavalt 34,2% ja 21,1%).

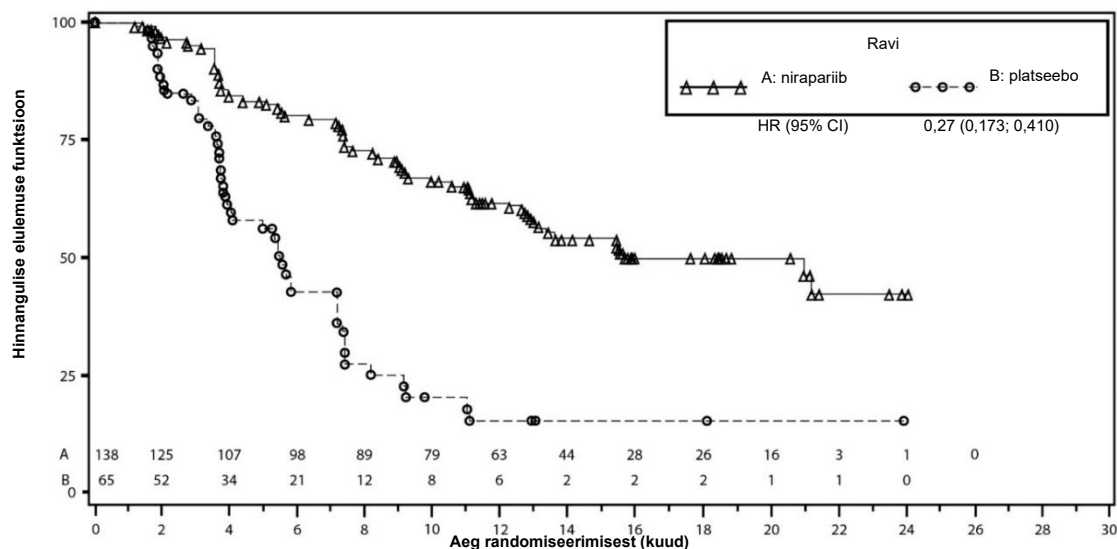
Uuring täitis oma esmase eesmärgi saavutada nirapariibi ainsa ravimina säilitusraviks kasutades platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt parem PFS kohordis *gBRCA*mut ja kogu kohordis mitte-*gBRCA*mut. Tabelis 6 ning joonistel 3 ja 4 on näidatud tulemused populatsioonides esmase efektiivsusealase tulemusnäitaja PFS-i osas (kohort *gBRCA*mut ja kogu kohort mitte-*gBRCA*mut).

Tabel 6. Uuringu NOVA esmaste tulemusnäitajate kokkuvõte

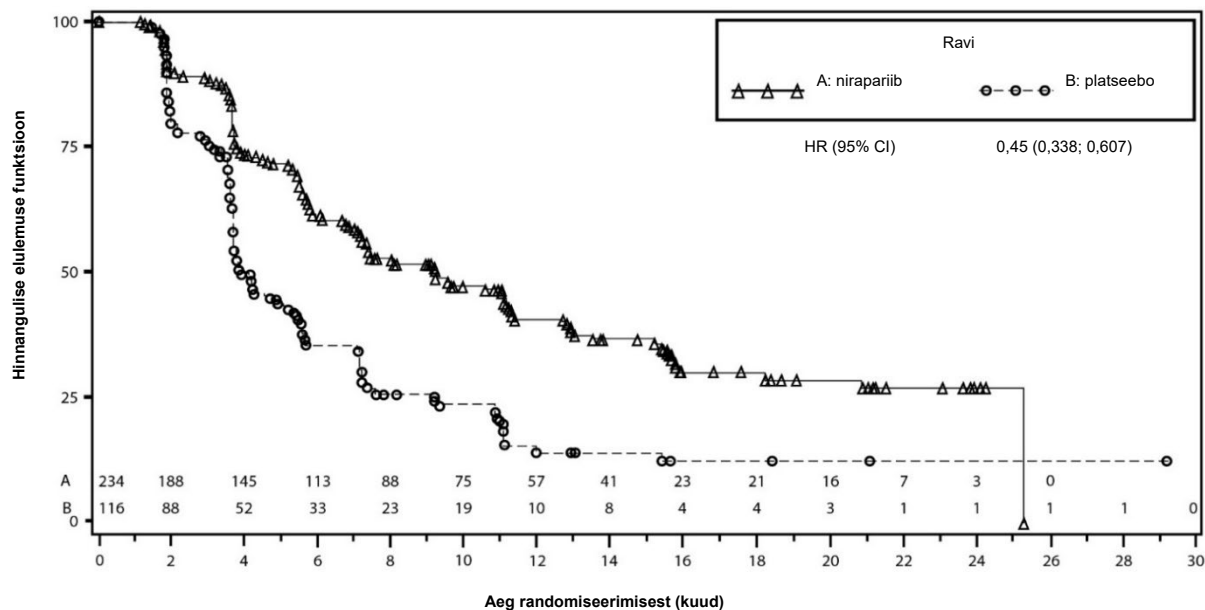
	Kohort <i>gBRCA</i> mut		Kohort mitte- <i>gBRCA</i> mut	
	nirapariib (N = 138)	platseebo (N = 65)	nirapariib (N = 234)	platseebo (N = 116)
Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (Nir:plats) (95% usaldusvahemik)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

NE = mittehinnatav

Joonis 3. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm kohordis *gBRCA*mut kontrollkomisjoni hinnangute põhjal- NOVA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 203)



Joonis 4. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm kogu kohordis mitte-gBRCAmut kontrollkomisjoni hinnangute põhjal – NOVA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 350)



Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus NOVA

Lõpliku analüüsi põhjal oli PFS2 mediaan gBRCAmut kohordis 29,9 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 22,7 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). PFS2 mediaan mitte-gBRCAmut kohordis oli 19,5 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 16,1 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

Üldise elulemuse lõpliku analüüsi põhjal oli OS-i mediaan gBRCAmut kohordis (n = 203) 40,9 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 38,1 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Kohordi andmete valmidus gBRCAmut kohordis oli 76%. OS-i mediaan mitte-gBRCAmut kohordis (n = 350) oli 31,0 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 34,8 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Kohordi andmete valmidus mitte-gBRCAmut kohordis oli 79%.

Patsientide teatatud ravitulemuse (*patient-reported outcome*, PRO) andmed valideeritud küsitlusvahendite (FOSI ja EQ5D) põhjal näitavad, et nirapariibiga ravitud patsientidel elukvaliteediga (*quality of life*, QoL) seostatavad mõõddud platseeborühmaga võrreldes ei erinenud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Zejula'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarja kartsinoomide (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvaja) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 300 mg nirapariibi manustamist tühja kõhuga oli nirapariibi sisaldus vereplasmas mõõdetav 30 minuti jooksul ja nirapariibi keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) saavutati ligikaudu 3 tunniga [804 ng/ml (variatsioonikoefitsient, %: 50,2%)]. Pärast nirapariibi korduvaid suukaudseid annuseid 30 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas

akumuleerus nirapariib ligikaudu 2- kuni 3-kordselt.

Nirapariibi süsteemsed ekspositsioonid (C_{max} ja AUC) suurenesid annusega proportsionaalselt nirapariibi annuse suurendamisel 30 mg-lt 400 mg-le. Nirapariibi absoluutne biosaadavus on ligikaudu 73%, seega on esmase passaaži toime minimaalne. Nirapariibi populatsiooni farmakokineetika analüüsis hinnati individuaalseks biosaadavuse varieeruvuse variatsioonikordajaks (CV) 31%.

Samaaegne 300 mg nirapariibi kapsli manustamine suure rasvasisaldusega söögikorruga ei mõjutanud oluliselt nirapariibi farmakokineetikat.

On tõestatud, et tablettide ja kapslite ravimvormid on bioekvivalentsed. Pärast ühe 300 mg nirapariibi tableti või kolme 100 mg kapsli manustamist 108 soliidtuumoriga patsiendile paastu tingimustes jäid C_{max} , AUC_{last} ja AUC_{∞} geomeetriliste keskmiste suhtarvude 90% usaldusvahemikud tableti ja kapsli puhul bioekvivalentsuse piiridesse (0,80 ja 1,25).

Jaotumine

Nirapariib seondus mõõdukalt inimplasma valkudega (83%), põhiliselt seerumi albumiiniga. Nirapariibi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli vähipatsientidel näiv jaotusruumala (V_d/F) 131 l (70 kg kehakaaluga patsiendi järgi) (CV 116%), mis näitab nirapariibi ulatuslikku jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Nirapariibi metaboliseerivad eelkõige karboksüülesterasid, moodustades olulise inaktiivse metaboliidi M1. Massitasakaalu uuringus olid M1 ja M10 (ja neist seejärel moodustunud M1 glükuroniidid) põhilised vereringes sisalduvad metaboliidid.

Eritumine

Pärast 300 mg nirapariibi ühekordset suukaudset annust oli nirapariibi keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 48 kuni 51 tundi (ligikaudu 2 päeva). Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli nirapariibi näiv kogukliirens (CL/F) vähipatsientidel 16,5 l tunnis (CV 23,4%).

Nirapariib eritub eelkõige maksa ja sapiteede ja neerude kaudu. Pärast [^{14}C]-nirapariibi ühekordse suukaudse 300 mg annuse manustamist eritus 21 päeva jooksul uriini ja väljaheitega keskmiselt 86,2% (vahemikus 71% kuni 91%) annusest. Radioaktiivsusest väljus uriiniga 47,5% (vahemikus 33,4% kuni 60,2%) ja väljaheitega 38,8% (vahemikus 28,3% kuni 47%) annusest. 6 päeva jooksul kogutud proovide koondanalüüsis oli 40% annusest eritunud uriiniga, eelkõige metaboliitidena, ja 31,6% annusest eritus väljaheitega eelkõige muutumatu kujul nirapariibina.

Erirühmad

Neerukahjustus

Olemasoleva kerge (kreatiniini kliirens 60...90 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal vähendas neerukahjustus nirapariibi kliirensit kergelt võrreldes normaalse neerufunktsiooniga inimestega (7...17% suurem ekspositsioon kerge ja 17...38% suurem ekspositsioon mõõduka neerukahjustuse puhul). Ekspositsiooni muutus ei nõua annuse kohandamist. Olemasoleva raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega hemodialüüsi saavaid patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel (n = 155) läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud maksakahjustus nirapariibi kliirensit. Vähipatsientide osalusega kliinilises uuringus, kus maksakahjustuse raskusastme liigitamiseks kasutati NCI-ODWG kriteeriume, oli pärast 300 mg üksikannuse manustamist nirapariibi

AUC_{inf} mõõduka maksakahjustusega patsientidel (n = 8) 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) korda suurem kui nirapariibi AUC_{inf} normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (n = 9). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Mõõdukas maksakahjustus ei avaldanud mõju nirapariibi C_{max} väärtustele ega nirapariibi seonduvusele valkudega. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole nirapariibi farmakokineetikat hinnatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehakaal, vanus ja rass

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt suurendas suurenenud kehakaal nirapariibi jaotusruumala. Mõju nirapariibi kliirensi või üldise ekspositsiooni suhtes ei leitud. Annuse muutmine kehakaalust tingituna ei ole farmakokineetilisest seisukohast õigustatud.

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt vähendas suurem vanus nirapariibi kliirensit. 91-aastase patsiendi keskmine ekspositsioon eeldati 23% kõrgemaks kui 30-aastase patsiendi puhul. Vanuse mõju ei peeta annuse muutmist tingivaks asjaoluks.

Rassi mõju kohta nirapariibi farmakokineetikale ei saa järeldusi teha, sest ei ole piisavalt eri rasside andmeid.

Lapsed

Nirapariibi farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus

In vitro inhibeeris nirapariib dopamiini transporterit DAT kontsentratsioonitasemetel, mis olid inimesel esinevatest madalamad. Hiirtel suurendasid nirapariibi ühekordsed annused 24 tunni jooksul pärast annuse manustamist dopamiini ja metaboliitide rakusisesed tasemeid peaaegu koostes. Ühe või kahe üksikannusega uuringutes hiirtel täheldati lokomotoorse aktiivsuse vähenemist. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes kesknärvisüsteemis hinnanguliselt esinevate terapeutiliste kontsentratsioonide tasemetele samanevatel või väiksematel kontsentratsioonitasemetel toimet käitumuslikele ja/või neuroloogilistele parameetritele ei täheldatud.

Korduvtoksilisus

Rottidel ja koertel täheldati spermatogeneesi vähenemist kliinilistest kontsentratsioonidest madalamate kontsentratsioonide korral ja see oli suures osas pöörduv 4 nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist.

Genotoksilisus

Nirapariib ei olnud mutageenne bakteriaalses pöördmutatsiooni analüüsis (Amesi test), kuid oli klastogeneenne *in vitro* imetajate kromosomaalsete aberratsioonide analüüsis ja *in vivo* rottide luuüdi mikrotoomade analüüsis. See klastogeensus on kooskõlas nirapariibi esmasest farmakoloogiast tuleneva genoomi ebastabiilsusega ja näitab potentsiaalset genotoksilisust inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole nirapariibiga läbi viidud.

Kantserogeensus

Kantserogeensusu uuringuid ei ole nirapariibiga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

magneesiumstearaat
laktoosmonohüdraat

Kapsli kest

titaandioksiid (E 171)
želatiin
briljantsinine FCF (E 133)
erütrosiin (E 127)
tartrasiin (E 102)

Trükivärv

šellak (E 904)
propüleenglükool (E 1520)
kaaliumhüdroksiid (E 525)
must raudoksiid (E 172)
naatriumhüdroksiid (E 524)
povidoon (E 1201)
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Perforeeritud üheannuseline Aclar/PVC/alumiiniumblister karbis, mis sisaldab 84 × 1, 56 × 1 ja 28 × 1 kõvakaplit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16 november 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18 juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 34,7 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Hall, ovaalse kujuga (12 mm x 8 mm), õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "100" ja teisele küljele "Zejula".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zejula on näidustatud

- monoterapiiana kaugelearenenud epiteliaalse (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus esmavaliku platiinapõhise keemiaravi läbimise järgselt;
- monoterapiiana platiinatundliku retsidiiveerunud madalalt diferentseerunud seroosse epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus platiinapõhisele keemiaravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zejula'ga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamises kogenud arst.

Annustamine

Munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

Zejula soovitatav annus on 200 mg (kaks 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Kuid patsientidel kehakaaluga ≥ 77 kg ja ravieelse trombotsüütide arvuga $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ on Zejula soovitatav annus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Munasarjavähi retsidiivi säilitusravi

Annuseks on kolm 100 mg tabletti üks kord ööpäevas, mis vastab ööpäevasele koguannusele 300 mg.

Patsiendil tuleb soovitada võtta annus iga päev ligikaudu samal ajal. Iiveldust võib aidata vähendada manustamine enne magamaminekut.

Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või toksilisuse avaldumiseni.

Vahelejäänud annus

Annuse vahelejäämisel peab patsient võtma järgmise annuse tavalisel järgmisel ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Soovitavad annuse modifikatsioonid on loetletud tabelites 1, 2 ja 3.

Üldiselt on soovitatav esimest korda ravi katkestada (kuid mitte rohkem kui 28 järjestikuseks päevaks) kuni patsiendi kõrvaltoime kadumiseni ning alustada siis ravi uuesti sama annusega. Kõrvaltoime kordumisel on soovitatav ravi katkestada ja seejärel jätkata väiksema annusega. Kui kõrvaltoimed püsivad ka pärast 28-päevast annustamise katkestamist, on soovitatav Zejula kasutamine lõpetada. Kui sellise annustamise katkestamise ja vähendamise teel ei ole võimalik kõrvaltoimeid vähendada, on soovitatav Zejula kasutamine lõpetada.

Tabel 1. Kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse modifikatsioonid		
Algannus	200 mg	300 mg
Esimehe annuse vähendamine	100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas (kaks 100 mg tabletti)
Teine annuse vähendamine	Katkestada ravi Zejula'ga.	100 mg ööpäevas* (üks 100 mg tablett)

* Kui on vaja väiksemat annust kui 100 mg ööpäevas, tuleb ravi Zejula'ga katkestada.

Tabel 2. Annuse muutmise mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral	
Mittehematoloogiline CTCAE* ≥ 3 . astme raviga seotud kõrvaltoime, mille profülaktikat ei peeta võimalikuks või mis püsib hoolimata ravist	Esmakordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none">• Katkestada ravi Zejula'ga maksimaalselt 28 päevaks või kuni kõrvaltoime kadumiseni.• Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1). Teistkordsel tekkimisel: <ul style="list-style-type: none">• Katkestada ravi Zejula'ga maksimaalselt 28 päevaks või kuni kõrvaltoime kadumiseni.• Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1).
Raviga seotud CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoime, mis püsib kauem kui 28 päeva patsiendil, kellele manustatakse Zejula't 100 mg ööpäevas	Katkestada ravi.

* CTCAE = kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabel 3. Annuse muutmise hematoloogiliste kõrvaltoimete korral	
Ravi ajal Zejula'ga on täheldatud hematoloogilisi kõrvaltoimeid, eriti ravi algetapil. Seetõttu on soovitatav jälgida ravi esimesel kuul iga nädal vererakkude arvu (vere põhiuuring) ja vajaduse korral muuta annust. Pärast esimest kuud on soovitatav jälgida vererakkude arvu kord kuus ja seejärel perioodiliselt (vt lõik 4.4). Individuaalsete laborianalüüsi väärtuste põhjal võib olla vajalik teha vereanalüüse igal nädalal ka teisel kuul.	
Vereülekannet või toetust hematopoeetilise kasvufaktoriga vajav hematoloogiline kõrvaltoime	<ul style="list-style-type: none">• Patsientide puhul, kellel on trombotsüütide arv $\leq 10\,000/\mu\text{l}$, tuleb kaaluda trombotsüütide ülekannet. Kui esineb ka muid verejooksu riskitegureid, näiteks hüübimisvastaste või trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite samaaegset

Tabel 3. Annuse muutmine hematoloogiliste kõrvaltoimete korral	
	<p>manustamist, tuleb kaaluda nende ainete kasutamise katkestamist ja/või vereülekannet suurema trombotsüütide arvuga.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega.
Trombotsüütide arv < 100 000/ μ l	<p>Esmakordsel tekkimisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arve kord nädalas kuni trombotsüütide arvu taastumiseni tasemele $\geq 100\,000/\mu$l; jätkata Zejula kasutamist sama või vähendatud annusega (vt tabel 1), lähtudes kliinilisest hindamisest; kui trombotsüütide arv on mingil ajal < 75 000/μl, tuleb jätkata vähendatud annusega (vt tabel 1).
	<p>Teistkordsel tekkimisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arve kord nädalas kuni trombotsüütide arvu taastumiseni tasemele $\geq 100\,000/\mu$l; jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1); lõpetada Zejula kasutamine, kui trombotsüütide arv ei ole annustamise katkestamise 28 päeva jooksul taastunud vastuvõetavale tasemele või kui patsiendi annus on juba vähendatud 100 mg-ni ööpäevas.
Neutrofiilide arv < 1000/ μ l või hemoglobiinitaseme < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada Zejula kasutamine maksimaalselt 28 päevaks ja jälgida vererakkude arvu kord nädalas kuni neutrofiilide arvu taastumiseni tasemele $\geq 1500/\mu$l või hemoglobiinisalduse taastumiseni tasemele ≥ 9 g/dl. Jätkata Zejula kasutamist vähendatud annusega (vt tabel 1). Lõpetada Zejula kasutamine, kui neutrofiilide arv ja/või hemoglobiinitase ei ole annustamise katkestamise 28 päeva jooksul taastunud vastuvõetavale tasemele või kui patsiendi annus on juba vähendatud 100 mg-ni ööpäevas.
Kinnitust leidnud müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia diagnoos	<ul style="list-style-type: none"> Lõpetada lõplikult Zejula kasutamine.

Munasarjavähi retsidiivi säilitusravi väikese kehakaaluga patsientidel

Ligikaudu 25% patsientidest uuringus NOVA kaalusid alla 58 kg ning ligikaudu 25% patsientidest rohkem kui 77 kg. Väiksema kehakaaluga patsientide seas oli 3. või 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus suurem (78%) kui suurema kehakaaluga patsientidel (53%). Ainult 13%-l väiksema kehakaaluga patsientidest püsis annus 300 mg ka pärast 3. tsükli. Patsientidel kehakaaluga alla 58 kg võib algannusena kaaluda 200 mg kasutamist.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ei ole vajalik. Kliinilised andmed 75-aastaste või vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega, hemodialüüsi saavate patsientide kohta

andmed puuduvad; nendel patsientidel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (kas aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] aktiivsus suurem normi ülemisest piirist [ULN] ja üldbilirubiin \leq ULN või mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 1,0 \dots 1,5 \times$ ULN) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 1,5 \dots 3 \times$ ULN) on Zejula soovitatav algannus 200 mg üks kord ööpäevas. Raske maksakahjustusega patsientide (mis tahes ASAT aktiivsus ja üldbilirubiin $> 3 \times$ ULN) kohta andmed puuduvad; nendel patsientidel tuleb ravimi kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsiendid, kelle sooritusvõime ECOG järgi on 2 kuni 4

Patsientide kohta, kelle sooritusvõime ECOG järgi on 2 kuni 4, kliinilised andmed puuduvad.

Lapsed

Nirapariibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zejula on suukaudseks manustamiseks.

Zejula tablette on soovitatav võtta ilma toiduta (vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki) või koos kerge einega (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Zejula'ga ravitud patsientidel on teatatud hematoloogilistest kõrvaltoimetest (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia) (vt lõik 4.8). Väikse kehakaalu või väiksema ravieelse trombotsüütide arvuga patsientidel võib olla suurem risk 3+ astme trombotsütopeenia tekkeks (vt lõik 4.2).

Täielik hemogramm on soovitatav teha esimesel kuul kord nädalas, seejärel järgmise 10 ravikuu jooksul teha analüüse kord kuus ja pärast seda on soovitatav perioodiline jälgimine kliiniliselt oluliste muutuste suhtes hematoloogilistes parameetrites ravi ajal (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekib raske püsiv hematoloogiline toksilisus, sealhulgas pantsütopeenia, mis ei kao 28 päeva jooksul pärast annustamise katkestamist, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada.

Trombotsütopeenia tekkimise riski tõttu tuleb olla ettevaatlik teadaolevalt trombotsüütide arvu vähendavate hüübimisvastaste ainete ja ravimite kasutamisel (vt lõik 4.8).

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on Zejula't monoterapiaks või kombinatsiooniraviks saanud patsientidel täheldatud müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtusid, kaasa arvatud surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes olid Zejula'ga ravi kestus patsientidel enne müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia tekkimist 0,5 kuust kuni $> 4,9$ aastani. Need olid tüüpilised vähiraviga seotud

sekundaarse müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia juhtumid. Kõik patsiendid olid saanud platinapõhise keemiaravi kuure ja paljud olid saanud ka muid DNA-d kahjustavaid aineid ja kiiritusravi. Mõnel neist patsientidest oli varem esinenud luuüdi supressiooni. Uuringus NOVA oli müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia esinemissagedus suurem *gBRCA*mut kohordis (7,4%) kui mitte-*gBRCA*mut kohordis (1,7%).

Müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia kahtluse või kauakestvate hematoloogiliste kõrvaltoimete korral tuleb patsient suunata täiendavateks uuringuteks hematoloogi konsultatsioonile. Kui kinnitust leiab müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada ja patsiendile määrata kohane ravi.

Hüpertensioon, sealhulgas hüpertensiivne kriis

Ravi ajal Zejula'ga on esinenud hüpertensiooni, sealhulgas hüpertensiivset kriisi (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Zejula'ga tuleb olemasolev hüpertensioon saada piisavalt kontrolli alla. Ravi ajal Zejula'ga tuleb esimesel aastal kahe kuu jooksul vähemalt kord nädalas ning seejärel üks kord kuus kontrollida vererõhku ja seejärel perioodiliselt. Sobivatel patsientidel võib kaaluda vererõhu jälgimist kodus ja öelda neile, et tuleb võtta ühendust arstiga, kui vererõhk tõuseb.

Hüpertensiooni tuleb ravida hüpertensioonivastaste ravimitega ning vajaduse korral kohandada Zejula annust (vt lõik 4.2). Kliinilises programmis mõõdeti patsiendil ravi ajal Zejula'ga vererõhku iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Enamikul juhtudel raviti hüpertensiooni piisavalt tavapäraste hüpertensioonivastaste ravimitega koos Zejula annuse kohandamisega või ilma (vt lõik 4.2). Hüpertensiivse kriisi korral või meditsiiniliselt olulise hüpertensiooni tekkimisel, mida ei saa hüpertensioonivastase raviga piisavalt ravida, tuleb ravi Zejula'ga lõpetada.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Zejula't saavatel patsientidel on teatatud PRES-i tekkest (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, millega võivad kaasneda kiirelt arenevad sümptomid, nagu krambihood, peavalu, muutunud vaimne staatus, nägemishäired, kortikaalne pimesus koos hüpertensiooniga või ilma. PRES-i diagnoos tuleb kinnitada aju kuvamisel eelistatult magnetresonantstomograafiaga (MRT).

PRES-i esinemisel on soovitatav Zejula manustamine lõpetada ja ravida spetsiifilisi sümptomeid, sh hüpertensiooni. Zejula'ga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud PRES, ei ole teada.

Rasedus / rasestumisvastased vahendid

Zejula't ei tohi kasutada raseduse ajal ega fertiilses eas naistel, kes ei ole nõus kasutama ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast Zejula viimase annuse saamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kõik fertiilses eas naised peavad tegema enne ravi alustamist rasedustesti.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidelt saadud andmete põhjal võib raske maksakahjustusega patsientidel nirapariibi ekspositsioon suurened ja neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Laktoos

Zejula polümeeri kattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Nirapariibi kasutamist samaaegselt vaktsiinide või immunosupressantidega ei ole uuritud.

Nirapariibi kasutamise kohta koos tsütotoksiliste ravimitega on andmed piiratud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos vaktsiinide, immunosupressantide või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite toime nirapariibile

Nirapariib kui CYP-ensüümide (CYP1A2 ja CYP3A4) substraat

Nirapariib on *in vivo* karboksüülesterasaaside (CE) ja UDP-glükuronosültransferaaside (UGT) substraat. Nirapariibi oksüdatiivne metabolism *in vivo* on minimaalne. Zejula manustamisel samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad (nt itrakonasool, ritonaviir ja klaritromütsiin) või indutseerivad CYP-ensüüme (nt rifampiin, karbamasepiin ja fenütoiin), ei ole selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib kui väljavoolu transporterite (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) substraat

Nirapariib on p-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Kuid selle suure läbilaskevõime ja biosaadavuse tõttu ei ole risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimiseks tõenäoline neid transportereid inhibeerivate ravimitega. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt P-gp-d (nt amiodaroon, verapamiil) või BCRP-d (nt osimertiniib, velpatasviir ja eltrombopaag) inhibeerivate ravimitega selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib ei ole sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP) ega multiravimresistentsusega seotud valgu 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) substraat. Peamine esmane metaboliit M1 ei ole P-gp, BCRP, BSEP ega MRP2 substraat. Nirapariib ei ole mitme ravimi ja toksiooni ekstrusiooni (*multidrug and toxin extrusion*, MATE) valgu 1 ega 2 substraat, sellal kui M1 on mõlema substraat.

Nirapariib kui maksa sissevoolu transporterite (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) substraat

Nirapariib ega M1 ei ole orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ega orgaaniliste kationide transporteri 1 (OCT1) substraadid. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt OATP1B1 või 1B3 (nt gemfibrosiil, ritonaviir) või OCT1 (nt dolutegraviir) sissevoolu transportereid inhibeerivate ravimitega selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariib kui neerude sissevoolu transporterite (OAT1, OAT3 ja OCT2) substraat

Nirapariib ega M1 ei ole orgaaniliste anioonide transporteri 1 (OAT1), 3 (OAT3) ega orgaaniliste kationide transporteri 2 (OCT2) substraadid. Seetõttu ei ole Zejula manustamisel samaaegselt teadaolevalt OAT1 (nt probenetsiid) või OAT3 (nt probenetsiid, diklofenak) või OCT2 sissevoolu transportereid inhibeerivate ravimitega (nt tsimetidiin, kinidiin) selle annuse kohandamine vajalik.

Nirapariibi toime muudele ravimitele

CYP-ensüümide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei inhibeeri toimeaineid metaboliseerivaid CYP-ensüüme, nimelt CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5.

Kuigi CYP3A4 inhibeerimist maksas ei eeldata, ei ole sooles potentsiaalset inhibeerivat toimet CYP3A4-le nirapariibi asjakohaste kontsentratsioonide puhul kindlaks tehtud. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille metabolism sõltub CYP3A4-st, nimelt, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt tsüklosporiin, takroliimus, alfentaniil, ergotamiin,

pimosiid, kvetiapiin ja halofantriin).

UDP-glükuronosüültransferaaside (UGT) inhibeerimine

In vitro ei olnud nirapariibil UGT isovorme (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ja UGT2B7) inhibeerivat toimet kuni tasemeni 200 µM. Seetõttu on nirapariibi kliiniliselt oluline UGT ensüümide inhibeerimise potentsiaal minimaalne.

CYP-esüümide (CYP1A2 ja CYP3A4) indutseerimine

Nirapariib ega M1 ei ole *in vitro* CYP3A4 indutseerijad. *In vitro* indutseerib nirapariib suurtes kontsentratsioonides nõrgalt CYP1A2 ning selle toime kliinilist olulisust ei saa täielikult välistada. M1 ei ole CYP1A2 indutseerija. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille metabolism sõltub CYP1A2-st, nimelt, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt klosapiin, teofülliin ja ropinirool).

Väljavoolu transporterite (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) inhibeerimine

Nirapariib ei ole BSEP ega MRP2 inhibiitor. *In vitro* inhibeerib nirapariib P-gp-d väga nõrgalt ja BCRP-d, vastavalt tasemetel $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ ja $5,8 \mu\text{M}$. Seetõttu ei saa nende väljavoolu transporterite inhibeerimisega seotud kliiniliselt olulist koostoimet välistada, kuigi see on ebatõenäoline. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nirapariibi kasutamisel koos BCRP substraatidega (irinotekaan, rosuvastatiin, simvastatiin, atorvastatiin ja metotreksaat).

Nirapariib on MATE1 ja MATE2 inhibiitor, IC_{50} on vastavalt $0,18 \mu\text{M}$ ja $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Nende transporterite substraadiks olevate samaaegselt manustatavate ravimite (nt metformiin) puhul ei saa plasmakontsentratsioonide tõusu välistada.

Peamine esmane metaboliit M1 ei näi olevat P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ega MATE1/2 inhibiitor.

Maksa sissevoolu transporterite (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei ole orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ega 1B3 (OATP1B3) inhibiitor.

In vitro inhibeerib nirapariib nõrgalt orgaaniliste kationide transporterit 1 (OCT1) tasemel $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Nirapariibi kasutamisel koos toimeainetega, mille sissevoolu transporter on OCT1, nagu metformiin, on soovitatav olla ettevaatlik.

Neerude sissevoolu transporterite (OAT1, OAT3 ja OCT2) inhibeerimine

Nirapariib ega M1 ei inhibeeri orgaaniliste anioonide transporterit 1 (OAT1), 3 (OAT3) ega orgaaniliste kationide transporterit 2 (OCT2).

Kõik kliinilised uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised ei tohi ravi ajal rasestuda ega tohi olla ravi alustamisel rasedad. Kõik fertiilses eas naised peavad enne ravi alustamist tegema rasedustesti. Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zejula'ga ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Nirapariibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole loomadel läbi viidud. Kuid nirapariibi toimemehhanismi arvestades võib see kahjustada rasedale manustamisel embrüot või loodet, sealhulgas avaldada embrüole letaalselt ja teratogeenset toimet. Zejula't ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas nirapariib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetamine on vastunäidustatud Zejula kasutamise ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta kliinilised andmed puuduvad. Rottidel ja koertel täheldati pöörduvat spermatogeneesi vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zejula mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Zejula't kasutavatel patsientidel võib tekkida astenia, kurnatus, pearinglus või keskendumisraskused. Nende sümptomite tekkimisel peavad patsiendid olema autojuhtimisel või masinate kasutamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 10\%$ -l Zejula't monoteerapiaks saanud 851 patsiendist liidetud uuringutes PRIMA (algannusega kas 200 mg või 300 mg) ja NOVA, olid iiveldus, aneemia, trombotsütopeenia, kurnatus, kõhukinnisus, oksendamine, peavalu, unetus, trombotsüütide arvu vähenemine, neutropeenia, kõhuvalu, isu vähenemine, kõhulahtisus, düspnoe, hüpertensioon, astenia, pearinglus, neutrofiilide arvu vähenemine, köha, aralgia, seljavalu, valgeliblede arvu vähenemine ja kuumahood.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, mida esines $> 1\%$ (ravi ajal tekkimise sagedus), olid trombotsütopeenia ja aneemia.

Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgse järelevalve alusel esines Zejula't monoteerapiana kasutanud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid (vt tabel 4).

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad uuringute PRIMA ja NOVA kõrvaltoimete koondandmetel (fikseeritud algannus 300 mg ööpäevas), kus patsientide eksoositsioon on teada, ja määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE* astmete esinemissagedus	CTCAE* 3. või 4. astme esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage Kusetee infektsioon Sage Bronhiit, konjunktiviit	Aeg-ajalt Kusetee infektsioon, bronhiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia**	Sage Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia**
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, leukopeenia Aeg-ajalt Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia	Väga sage Trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia Sage Leukopeenia Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE* astmete esinemissagedus	CTCAE* 3. või 4. astme esinemissagedus
		Pantsütopeenia, febriline neutropeenia
Immuunsüsteemi häired	Sage Ülitundlikkus [†]	Aeg-ajalt Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage Isu vähenemine Sage Hüpokaleemia	Sage Hüpokaleemia Aeg-ajalt Isu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage Unetus Sage Ärevus, depressioon, kognitiivne häire ^{††} Aeg-ajalt Segasusseisund	Aeg-ajalt Unetus, ärevus, depressioon, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Väga sage Peavalu, pearinglus Sage Düsgeusia Harv Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)**	Aeg-ajalt Peavalu
Südame häired	Väga sage Südamepekslemine Sage Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired	Väga sage Hüpertensioon Harv Hüpertensiivne kriis	Sage Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage Düspnoe, köha, nasofarügiit Sage Ninaverejooks Aeg-ajalt Pneumoniit	Aeg-ajalt Düspnoe, ninaverejooks, pneumoniit
Seedetrakti häired	Väga sage Iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia Sage Suukuivus, kõhu paisumine, limaskestapõletik, stomatiit	Sage Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu Aeg-ajalt Kõhulahtisus, kõhukinnisus, limaskestapõletik, stomatiit, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Valgustundlikkus, lööve	Aeg-ajalt Valgustundlikkus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage Seljavalu, artralgia Sage Müalgia	Aeg-ajalt Seljavalu, artralgia, müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Väsimus, asteenia Sage Perifeerne turse	Sage Väsimus, asteenia

Organsüsteemi klass	Kõikide CTCAE* astmete esinemissagedus	CTCAE* 3. või 4. astme esinemissagedus
Uuringud	Sage Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus	Sage Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine Aeg-ajalt ASAT-i aktiivsuse suurenemine, vere leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine

* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.02.

** Põhineb nirapariibi kliiniliste uuringute andmetel. Ei piirdu ainult ENGOT-OV16 monoteeraapia pöörduringul.

† Hõlmab: ülitundlikkus, ravimülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon, ravimlööve, angioödeem ja urtikaaria.

†† Hõlmab mäluhäiret, keskendumishäiret.

Täheldatud kõrvaltoimed patsientide rühmas, kellele ravieelse kehakaalu või trombotsüütide arvu alusel manustati Zejula't algannuses 200 mg, olid sama sagedusega või harvemad võrreldes fikseeritud 300 mg algannuse rühmaga (tabel 4).

Täpsemaid andmeid trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia esinemissageduse kohta vt allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogilisi kõrvaltoimeid (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia), sealhulgas kliinilisi diagnoose ja/või laboratoorseid leide esines üldjuhul nirapariibiga ravi varases järgus ja nende esinemissagedus aja jooksul vähenes.

Uuringutes NOVA ja PRIMA olid Zejula'ga raviks sobivate patsientide ravieelsed hematoloogilised algparameetrid järgmised: neutrofiilide absoluutarv (ANC) ≥ 1500 rakku/ μ l; trombotsüüte $\geq 100\ 000$ rakku/ μ l ja hemoglobiinisisaldus ≥ 9 g/dl (NOVA) või ≥ 10 g/dl (PRIMA). Kliinilises programmis rakendati hematoloogiliste kõrvaltoimete käsitlemiseks laboratoorset jälgimist ja annuse muutmist (vt lõik 4.2).

PRIMA uuringus Zejula't saanud patsientidest, kellel Zejula algannus põhines ravieelsel kehakaalul või trombotsüütide arvul, täheldati ≥ 3 . astme trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia langust vastavalt 48%-lt 21%-ni, 36%-lt 23%-ni ja 24%-lt 15%-ni patsientidest, võrreldes 300 mg algannust saava rühmaga. Ravi katkestamist trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia tõttu esines vastavalt 3%-l, 3%-l ja 2%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia

Uuringus PRIMA tekkis Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme trombotsütopeenia 39%-l võrreldes 0,4%-ga platseebot saanud patsientidest; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 22 päeva (vahemik 15 kuni 335 päeva) ning mediaanne kestus 6 päeva (vahemik 1 kuni 374 päeva). Ravi katkestamist trombotsütopeenia tõttu esines 4%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 60%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme trombotsütopeenia ning 34%-l patsientidest tekkis 3./4. astme trombotsütopeenia. Patsientidest, kellel oli trombotsüütide tase ravieelselt alla $180 \times 10^9/l$, tekkis mingis astmes trombotsütopeenia 76%-l, ning 3./4. astme trombotsütopeenia tekkis vastavalt 76%-l ja 45%-l neist patsientidest. Mediaanne aeg ükskõik millise astme trombotsütopeenia ja 3./4. astme trombotsütopeenia tekkimiseni oli vastavalt 22 ja 23 päeva. Alates 4. tsüklist oli kahel esimesel ravikuul annuses intensiivsete muudatuste tegemise korral uue trombotsütopeenia tekkimise juhtude sagedus 1,2%. Ükskõik millise astme

trombotsütopeenia mediaanne kestus oli 23 päeva ja 3./4. astme trombotsütopeenia mediaanne kestus oli 10 päeva. Zejula'ga ravitavatel patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia, võib olla suurenenud verejooksude tekkimise risk. Kliinilises programmis rakendati trombotsütopeenia raviks laboratoorset jälgimist ning vajaduse korral annuse muutmist ja trombotsüütide ülekannet (vt lõik 4.2). Ravi katkestamist trombotsütopeenia nähtude (trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine) tõttu esines ligikaudu 3%-l patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis 48 patsiendil 367-st (13%) verejooks koos samaaegse trombotsütopeeniaga; kõik trombotsütopeeniaga samaaegselt tekkinud verejooksud olid 1. või 2. raskusastmega, välja arvatud üks 3. astme petehhiate ja hematoomi juhtum, mida täheldati samaaegselt raske kõrvaltoime pantsütopeeniaga. Trombotsütopeeniat tekkis sagedamini patsientidel, kellel oli ravieelne trombotsüütide arv alla $180 \times 10^9/l$. Ligikaudu 76%-l Zejula't saanud patsientidest, kellel oli ravieelne trombotsüütide arv väiksem ($< 180 \times 10^9/l$), tekkis mingi astme trombotsütopeenia, ning 45%-l patsientidest tekkis 3./4. astme trombotsütopeenia. Pantsütopeeniat on täheldatud $< 1\%$ -l nirapariibi saanud patsientidest.

Aneemia

Uuringus PRIMA tekkis 31%-l Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme aneemia võrreldes 2%-ga platseebot saanud patsientidega; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 80 päeva (vahemik 15 kuni 533 päeva) ning mediaanne kestus 7 päeva (vahemik 1 kuni 119 päeva). Ravi katkestamist aneemia tõttu esines 2%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 50%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme aneemia ning 25%-l patsientidest tekkis 3./4. astme aneemia. Mediaanne aeg ükskõik millise astme aneemia tekkimiseni oli 42 päeva ja 3./4. astme korral 85 päeva. Ükskõik millise astme aneemia mediaanne kestus oli 63 päeva ja 3./4. astme korral 8 päeva. Ükskõik millise astme aneemia võib ravi ajal Zejula'ga püsida. Kliinilises programmis rakendati aneemia raviks laboratoorset jälgimist, annuse muutmist (vt lõik 4.2) ja vajaduse korral vere punaliblede ülekannet. Ravi katkestamist aneemia tõttu esines 1%-l patsientidest.

Neutropeenia

Uuringus PRIMA tekkis 21%-l Zejula'ga ravitud patsientidest 3./4. astme neutropeenia võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidest; mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime esmase avaldumiseni oli 29 päeva (vahemik 15 kuni 421 päeva) ning mediaanne kestus 8 päeva (vahemik 1 kuni 42 päeva). Ravi katkestamist neutropeenia tõttu esines 2%-l nirapariibi saanud patsientidest.

Uuringus NOVA tekkis ligikaudu 30%-l Zejula't kasutanud patsientidest ükskõik millise astme neutropeenia ning 20%-l patsientidest tekkis 3./4. astme neutropeenia. Mediaanne aeg ükskõik millise astme neutropeenia tekkimiseni oli 27 päeva ja 3./4. astme korral 29 päeva. Ükskõik millise astme neutropeenia mediaanne kestus oli 26 päeva ja 3./4. astme korral 13 päeva. Peale selle manustati ligikaudu 6%-le nirapariibiga ravitavatest patsientidest neutropeenia korral samaaegse ravina granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF). Ravi katkestamist neutropeenia tekkimise tõttu esines 2%-l patsientidest.

Müelodüsplastiline sündroom (MDS) / äge müeloidleukeemia (ÄML)

Kliinilistes uuringutes tekkis MDS/ÄML 1%-l Zejula'ga ravitud patsientidest ja nendest juhtudest 41% lõppes surmaga. Esinemissagedus oli suurem retsidiveerunud munasarjavähiga patsientidel, kes olid saanud 2 või enam eelnevat platinapõhise keemiaravi skeemi ning kellel oli gBRCAmut pärast 75-kuulist elulemuse järelkontrolli. Kõigil patsientidel olid potentsiaalsed MDS-i/ÄML-i teket soodustavad tegurid, olles saanud eelnevat keemiaravi platinapreparaatidega. Paljud olid saanud ka teisi DNA-d kahjustavaid ravimeid ja kiiritusravi. Enamik olid gBRCAmut kandjad. Osadel patsientidel oli anamneesis varasem vähk või luuüdi supressioon.

Uuringus PRIMA oli MDS-i/ÄML-i esinemissagedus Zejula't saanud patsientidel 0,8% ja platseebot saanud patsientidel 0,4%.

Uuringus NOVA retsidiveerunud munasarjavähiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt kahte

eelnevat platinapõhise keemiaravi skeemi, oli MDS-i/ÄML-i üldine esinemissagedus pärast 75-kuulist järelkontrolli Zejula't saanud patsientidel 3,8% ja platseebot saanud patsientidel 1,7%. gBRCAmut ja mitte-gBRCAmut kohortides oli MDS-i/ÄML-i esinemissagedus Zejula't saanud patsientide seas vastavalt 7,4% ja 1,7% ning platseebot saanud patsientide seas 3,1% ja 0,9%.

Hüpertensioon

Uuringus NOVA tekkis ükskõik millise astme hüpertensioon 19,3%-l Zejula'ga ravitavatest patsientidest. 3./4. astme hüpertensiooni esines 8,2%-l patsientidest. Hüpertensioon oli hüpertensioonivastaste ravimitega kergesti ravitav. Ravi katkestamist hüpertensiooni tõttu esines < 1%-l patsientidest.

Lapsed

Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zejula üleannustamisele spetsiaalne ravi puudub ja üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud. Üleannustamise korral peab arst rakendama üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XK02.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Nirapariib inhibeerib polü(ADP-riboosi) polümeraasi (PARP) ensüüme PARP1 ja PARP2, mis osalevad DNA parandamises. *In vitro* uuringute kohaselt võib nirapariibist põhjustatud tsütotoksilisusega kaasneda PARP ensümaatilise aktiivsuse inhibeerimine ja PARP-DNA komplekside moodustumine, mille tulemusena tekib DNA kahjustus, apoptoos ja raku surm. Nirapariibist põhjustatud tsütotoksilisust täheldati kasvaja rakuliinides rinnavähi antigeeni (*BRCA*) 1 ja 2 tuumorsuppressorgeenide puudumisel või olemasolul. Ortotoopsete madalalt diferentseerunud seroosse munasarjavähiga patsientidelt võetud kasvaja ksenosiirikute (*patient-derived xenograft tumours*, PDX) kasvatamisel hiirtel vähenes kasvaja kasv *BRCA* 1 ja 2 mutatsiooniga, *BRCA* metsiktüüpi, kuid homoloogilise rekombinatsioonita (HR) ning kasvajatel, mis on *BRCA* metsiktüüpi, kuid tuvastatava HR puuduseta.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

PRIMA oli III faasi topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles esmavaliku platinapõhise keemiaraviga täieliku või osalise ravivastuse saavutanud patsiendid (n = 733) randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama nirapariibi või sellele vastavat platseebot. Uuringut PRIMA alustati 475 patsiendiga (neist 317 olid randomiseeritud nirapariibi rühma ja 158 platseebot rühma) algannusega 300 mg üks kord ööpäevas pidevate 28-päevaste tsüklitena. Uuringus PRIMA muudeti algannust uuringuplaani 2. muudatusega. Sellest hetkest alates manustati patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 77 kg ja trombotsüütide arvuga $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ nirapariibi 300 mg (n = 34) või platseebot ööpäevas (n = 21), kuid patsientidele ravieelse kehakaaluga < 77 kg või trombotsüütide arvuga $< 150\ 000/\mu\text{l}$ manustati nirapariibi 200 mg (n = 122) või platseebot ööpäevas (n = 61).

Patsiendid randomiseeriti pärast esmavaliku plaažinapõhise keemiaravi läbimist, pluss/miinus operatsiooni. Uuringus osalejad randomiseeriti 12 nädala jooksul pärast keemiaravi viimase tsükli esimest päeva. Uuringus osalejad läbisid ≥ 6 ja ≤ 9 plaažinapõhise ravi tsükli. Pärast intervalliga kasvaja massi vähendavat operatsiooni läbisid katsealused ≥ 2 operatsioonijärgset plaažinapõhise ravi tsükli. Uuringust ei arvatud välja patsiente, kes olid saanud koos keemiaraviga bevatsizumabi, kuid kellele ei saanud manustada bevatsizumabi säilitusraviks. Patsiendid ei saanud eelnevat ravi PARP inhibiitoriga (PARPi), sh nirapariibiga. Patsientidel, kes said neoadjuvantset keemiaravi, millele järgnes intervalliga kasvaja massi vähendav operatsioon, võis nähtav jääktuumor olla alles või mitte. Välja arvati III staadiumi haigusega patsiendid, kellele pärast esmast kasvaja massi vähendavat operatsiooni oli tehtud täielik tsütoreduktsioon (s.t puudus nähtav jääktuumor). Randomiseerimine stratifitseeriti parima ravivastuse järgi esimese rea plaažinapõhise raviskeemi ajal (täielik vs. osaline ravivastus), neoadjuvantse keemiaravi järgi (jah vs. ei) ja homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) staatuse [positiivne (HR-puudulikkusega) vs. negatiivne (HR olemasoluga) või kindlaks määramata] järgi. HRD analüüsiks kasutati esialgse diagnoosimise ajal võetud kasvajakoe HRD uuringut. CA-125 tasemed pidid olema patsiendi esmavaliku ravi ajal normaalsed (või CA-125 vähenenud $> 90\%$) ning püsinud vähemalt 7 päeva stabiilsed.

Patsiendid alustasid ravi 1. tsükli 1. päeval (T1/P1) nirapariibi 200 mg või 300 mg annuse või sellele vastava platseeboga, mida manustati pidevate 28-päevaste tsüklitena üks kord ööpäevas. Kliinikuvisiidid toimusid igas tsükli (4 nädalat ± 3 päeva).

Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (PFS), mis määrati pimendatud keske hindamise teel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versioon 1.1) alusel. Peamine teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). PFS-i määramine toimus hierarhiliselt: esmalt HR puudulikkusega populatsioonis, seejärel üldpopulatsioonis. Nirapariibi saama randomiseeritud patsientide mediaanne vanus oli 62, vahemik 32...85 aastat ja platseebot saama randomiseeritud patsientide vanusevahemik oli 33...88 aastat. Kaheksakümmend üheksa protsenti patsientidest olid valgenahalised. Uuringu alguses oli kuuekümne üheksal protsendil nirapariibi saama randomiseeritud patsientidest ja 71%-l platseebot saama randomiseeritud patsientidest ECOG 0. Kogu uuringupopulatsioonis oli kuuekümne viiel protsendil patsientidest haiguse III staadium ja 35%-l haiguse IV staadium. Esmane kasvajakolle oli üldpopulatsioonis enamikul patsientidest ($> 80\%$) munasarjades; enamikul patsientidest ($> 90\%$) olid seroosse histoloogiaga kasvajakoll. Kuuskümmend seitse protsenti patsientidest said neoadjuvantset keemiaravi. Kuuekümne üheksal protsendil patsientidest saavutati esmavaliku plaažinapõhise keemiaraviga täielik ravivastus. Kokku kuus nirapariibi saanud patsienti olid varem saanud munasarjavähi raviks bevatsizumabi.

PRIMA tõestas nirapariibi rühma randomiseeritud patsientide progresseerumisvaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga nii HR-i puudulikkusega kui ka üldises uuringupopulatsioonis (tabel 5; joonised 1 ja 2).

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus pärast esimest järgmist ravi (PFS2) ja üldine elulemus (OS) (tabel 5).

Tabel 5. Efektiivsustulemused – PRIMA (määratud pimendatud keskse hindamise teel)

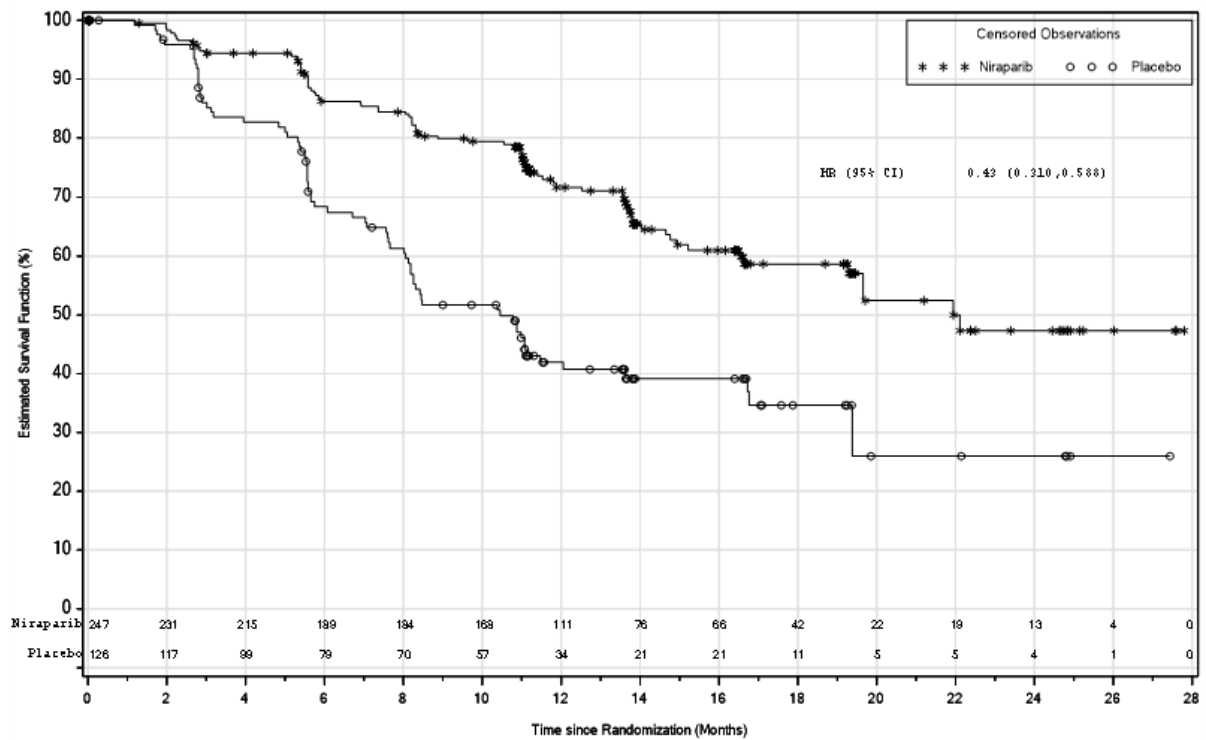
	HR-i puudulikkusega populatsioon		Üldpopulatsioon	
	Nirapariib (N = 247)	Platseebo (N = 126)	Nirapariib (N = 487)	Zejula (N = 246)
Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-väärtus	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; PFS2 = PFS pärast esimest järgnevat ravi.

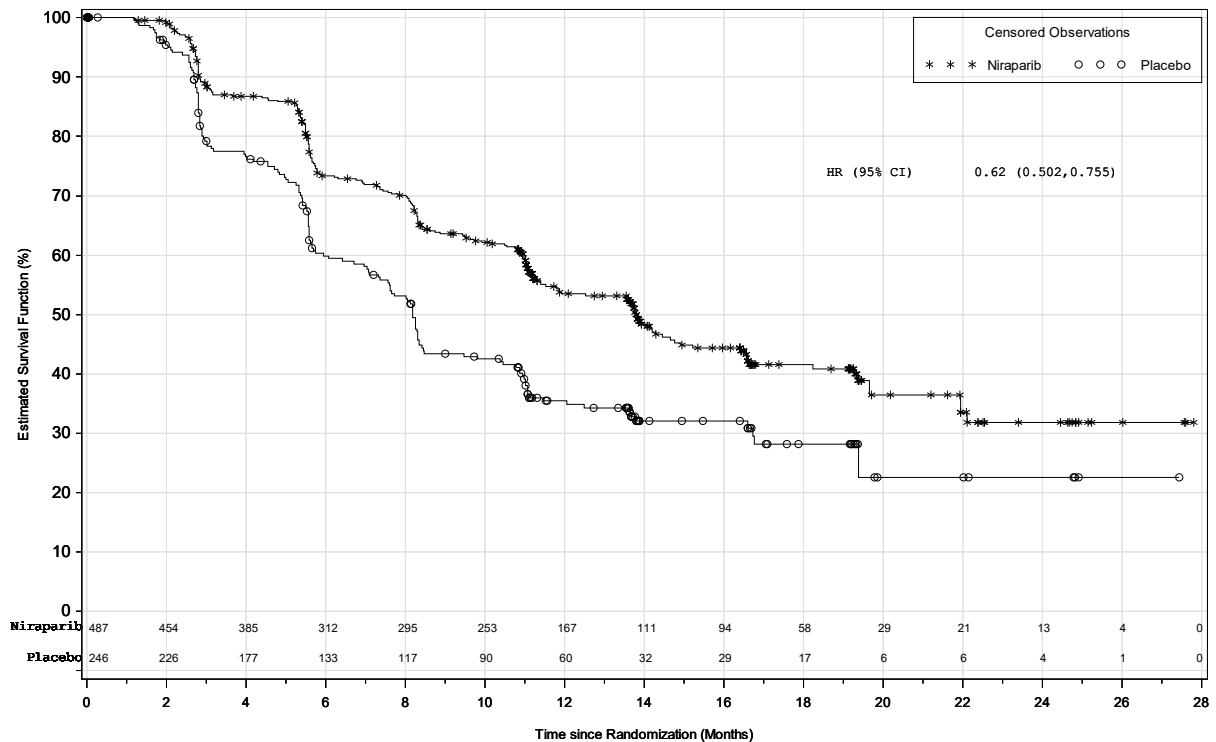
* Esmase progresseerumisvaba elulemuse analüüsi ajal oli üldpopulatsioonis kaks aastat pärast randomiseerimist Zejula't saavate patsientide hinnanguline elulemus 84% võrreldes 77%-ga platseebot saavatel patsientidel.

Andmed PFS2 ja üldise elulemuse (OS) kohta ei ole praegu küpsed.

Joonis 1. Progresseerumisvaba elulemus HR-i puudulikkusega kasvajatega patsientidel – PRIMA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 373)



Joonis 2. Progresseerumisvaba elulemus üldpopulatsioonis – PRIMA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 733)



Alarühmade analüüs

HR-i puudulikkusega populatsioonis täheldati *BRC*Amut munasarjavähiga patsientide alarühmas riskitiheduste suhet 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) (N = 223). HR-i puudulikkusega ja mitte-*BRC*Amut munasarjavähiga patsientide alarühmas (N = 150) täheldati riskitiheduste suhet 0,50 (95% CI: 0,31;

0,83). Toimiva HR-iga populatsioonis (N = 249) täheldati riskitiheduste suhet 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Uurimuslikes alarühmade analüüsis patsientidel, kellele manustati Zejula't annuses 200 mg või 300 mg ravieelse kehakaalu või trombotsüütide arvu alusel, täheldati võrreldavat efektiivsust (uurija hinnatud PFS) HR-i puudulikkusega populatsioonis riskitiheduste suhtega 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) ja üldpopulatsioonis riskitiheduste suhtega 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94). Toimiva HR-iga alarühmas ilmnes 200 mg annus avaldavat väiksemat ravitoimet kui 300 mg annus.

Plaatinatundliku retsidiveeruva munasarjavähi säilitusravi

Nirapariibi ohutust ja efektiivsust säilitusravina uuriti III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga rahvusvahelises uuringus (NOVA) retsidiveerunud, valdavalt madalalt diferentseerunud seroosse epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähiga patsientidel, kes olid plaatina suhtes tundlikud, mida määratleti kauem kui kuus kuud kestnud täieliku või osalise ravivastusena eelviimasele plaatinapõhisele ravile. Nirapariibiga ravi saamise tingimustele vastasid patsiendid, kellel oli tekkinud pärast viimast plaatinapõhist keemiaravi (täielik või osaline) ravivastus. CA-125 tasemed pidid olema pärast viimast plaatinapõhist ravi normaalsed (või CA-125 vähenenud > 90% ravieelsega võrreldes) ning püsinud vähemalt 7 päeva stabiilsed. Kaasati patsiendid, keda ei olnud varem ravitud PARPi'iga, sealhulgas Zejula'ga. Tingimustele vastavad patsiendid määrati geneetilise *BRCA* (*gBRCA*) mutatsiooni testi tulemuste põhjal ühte kahest kohordist. Mõlemas kohordis randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 nirapariibi ja platseebo rühmadesse. Patsiendid määrati kohorti *gBRCA*mut enne randomiseerimist võetud *gBRCA*mut-vereanalüüside põhjal. Testimiseks kasvaja *BRCA* (*tBRCA*) mutatsiooni ja homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) suhtes kasutati HRD-analüüsi kasvajakoe põhjal, mis võeti algse diagnoosi või kordumise ajal.

Randomiseerimine mõlemas kohordis stratifitseeriti enne uuringusse kaasamist pärast eelviimast plaatinapõhist ravi progresseerumiseni kulunud aja järgi (6 kuni < 12 kuud ja ≥ 12 kuud); bevatsizumabi kasutamise või mittekasutamise järgi eelviimases või viimases plaatinapõhises raviskeemis; ja parima ravivastuse järgi viimase plaatinapõhise raviskeemi ajal (täielik ja osaline ravivastus).

Patsiendid alustasid 1. tsükli 1. päeval (T1/P1) ravi nirapariib 300 mg-ga või sellele vastava platseeboga, mida manustati üks kord ööpäevas pidevate 28-päevaste tsüklite vältel. Iga tsükli ajal (4 nädalat ±3 päeva) toimusid visiidid kliinikusse.

Uuringus NOVA katkestati 48%-l patsientidest annustamine 1. tsükliks. Ligikaudu 47%-l patsientidest alustati 2. tsükliks ravi uuesti, vähendatud annusega.

Uuringus NOVA oli nirapariibiga ravitavatel patsientidel kõige sagedamini kasutatav annus 200 mg.

Progresseerumisvaba elulemus (PFS) määrati kindlaks soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versioon 1.1) alusel või kliiniliste tunnuste ja sümptomite ja suurenenud CA125 sisalduse järgi. Progresseerumisvaba elulemust mõõdeti alates randomiseerimisest (mis toimus kuni 8 nädala möödumisel keemiaravi skeemi lõpetamisest) kuni haiguse progresseerumiseni või surmani.

Progressioonivaba elulemuse esmane efektiivsuseanalüüs viidi läbi pimendatud keskse hindamise teel ning määratleti prospektiivselt ja hinnati kohordil *gBRCA*mut ja kohordil mitte-*gBRCA*mut eraldi. Üldise elulemuse (OS) analüüsid olid teisesed tulemusnäitajad.

Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid keemiaravivaba intervall (*chemotherapy-free interval*, CFI), esimese järgneva ravini kulunud aeg (*time to first subsequent therapy*, TFST), PFS pärast esimest järgnevat ravi (PFS2) ja OS.

Kohortides *gBRCA*mut (n = 203) ja mitte-*gBRCA*mut (n = 350) olid demograafilised andmed, haiguse ravieelsed iseärasused ja varasema ravi andmed nirapariibi ja platseebo rühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Mediaanne vanus oli raviviiside puhul ja kohortidel 57 kuni 63 aastat. Esmane

kasvajakolle oli mõlemas kohordis enamikul patsientidest (> 80%) munasarjades; enamikul patsientidest (> 84%) olid seroosse histoloogiaga kasvaja. Suur osa mõlema kohordi mõlema ravirühma patsientidest oli saanud varem 3 või rohkem keemiaravi kuuri, sealhulgas kohortides *gBRCA*mut and mitte-*gBRCA*mut vastavalt 49% ja 34% nirapariibi kasutanud patsientidest. Enamik patsiente oli vanuses 18 kuni 64 aastat (78%), euroopiidsest rassist (86%) ja ECOG-i järgi sooritusvõime staatusega 0 (68%).

Kohordis *gBRCA*mut oli nirapariibi rühmas ravitsükklite mediaanne arv suurem kui platseeborühmas (vastavalt 14 ja 7 tsüklit). Nirapariibi rühmas jätkas rohkem patsiente ravi kauem kui 12 kuud võrreldes platseeborühma patsientidega (vastavalt 54,4% ja 16,9%).

Kogu kohordis mitte-*gBRCA*mut oli ravitsükklite mediaanne arv nirapariibi rühmas suurem kui platseeborühmas (vastavalt 8 ja 5 tsüklit). Nirapariibi rühmas jätkas rohkem patsiente ravi kauem kui 12 kuud võrreldes platseeborühma patsientidega (vastavalt 34,2% ja 21,1%).

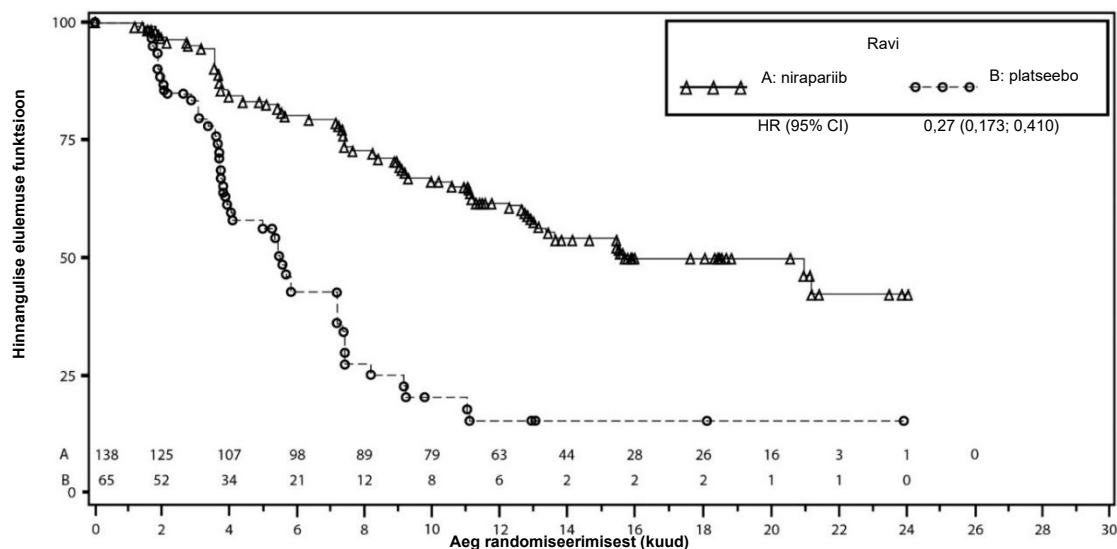
Uuring täitis oma esmase eesmärgi saavutada nirapariibi ainsa ravimina säilitusraviks kasutades platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt parem PFS kohordis *gBRCA*mut ja kogu kohordis mitte-*gBRCA*mut. Tabelis 6 ning joonistel 3 ja 4 on näidatud tulemused populatsioonides esmase efektiivsusealase tulemusnäitaja PFS-i osas (kohort *gBRCA*mut ja kogu kohort mitte-*gBRCA*mut).

Tabel 6. Uuringu NOVA esmaste tulemusnäitajate kokkuvõte

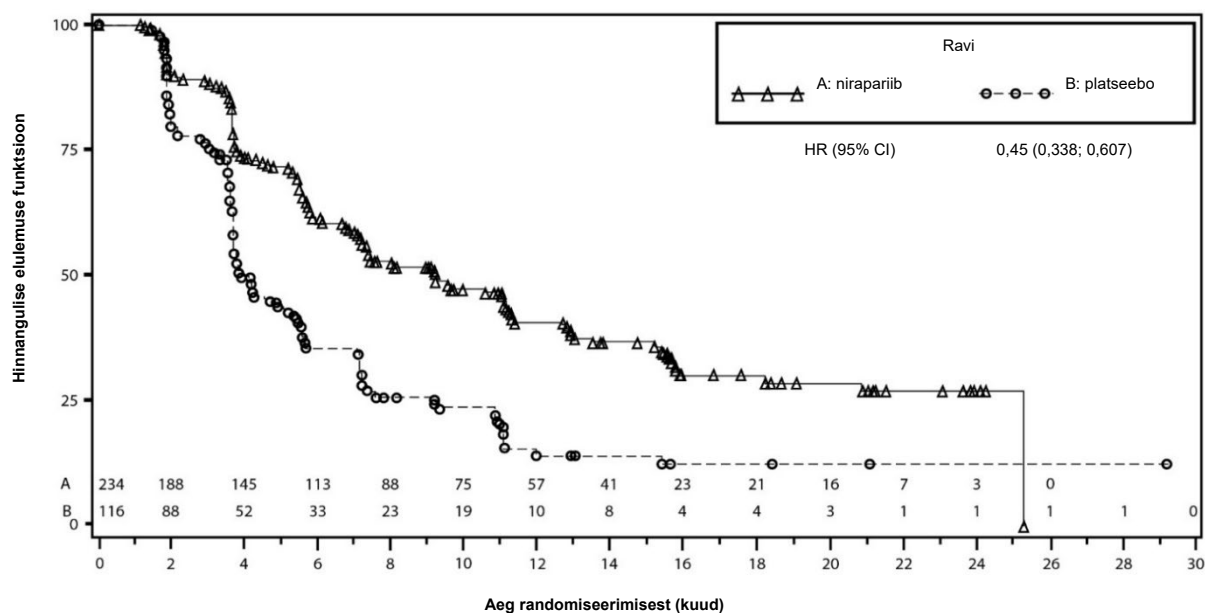
	Kohort <i>gBRCA</i> mut		Kohort mitte- <i>gBRCA</i> mut	
	nirapariib (N = 138)	platseebo (N = 65)	nirapariib (N = 234)	platseebo (N = 116)
Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (95% usaldusvahemik)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (Nir:plats) (95% usaldusvahemik)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

NE = mittehinnatav

Joonis 3. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm kohordis *gBRCA*mut kontrollkomisjoni hinnangute põhjal- NOVA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 203)



Joonis 4. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm kogu kohordis mitte-gBRCAmut kontrollkomisjoni hinnangute põhjal – NOVA (ravikavatsuslik populatsioon, N = 350)



Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus NOVA

Lõpliku analüüsi põhjal oli PFS2 mediaan gBRCAmut kohordis 29,9 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 22,7 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). PFS2 mediaan mitte-gBRCAmut kohordis oli 19,5 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 16,1 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

Üldise elulemuse lõpliku analüüsi põhjal oli OS-i mediaan gBRCAmut kohordis (n = 203) 40,9 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 38,1 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Kohordi andmete valmidus gBRCAmut kohordis oli 76%. OS-i mediaan mitte-gBRCAmut kohordis (n = 350) oli 31,0 kuud nirapariibiga ravitud patsientidel ja 34,8 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Kohordi andmete valmidus mitte-gBRCAmut kohordis oli 79%.

Patsientide teatatud ravitulemuse (*patient-reported outcome*, PRO) andmed valideeritud küsitlusvahendite (FOSI ja EQ5D) põhjal näitavad, et nirapariibiga ravitud patsientidel elukvaliteediga (*quality of life*, QoL) seostatavad mõõddud platseeborühmaga võrreldes ei erinenud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Zejula'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarja kartsinoomide (v.a rabdomüosarkoom ja idurakulised kasvaja) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 300 mg nirapariibi manustamist tühja kõhuga oli nirapariibi sisaldus vereplasmas mõõdetav 30 minuti jooksul ja nirapariibi keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) saavutati ligikaudu 3 tunniga [804 ng/ml (variatsioonikoefitsient, %: 50,2%)]. Pärast nirapariibi korduvaid suukaudseid annuseid 30 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas

akumuleerus nirapariib ligikaudu 2- kuni 3-kordselt.

Nirapariibi süsteemsed ekspositsioonid (C_{max} ja AUC) suurenesid annusega proportsionaalselt nirapariibi annuse suurendamisel 30 mg-lt 400 mg-le. Nirapariibi absoluutne biosaadavus on ligikaudu 73%, seega on esmase passaaži toime minimaalne. Nirapariibi populatsiooni farmakokineetika analüüsis hinnati individuaalseks biosaadavuse varieeruvuse variatsioonikordajaks (CV) 31%.

Koos suure rasvasisaldusega einega manustamisel suurenesid soliidtuumoritega patsientidel nirapariibi tablettide C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 11% ja 28% võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga (vt lõik 4.2).

On tõestatud, et tablettide ja kapslite ravimvormid on bioekvivalentsed. Pärast ühe 300 mg nirapariibi tableti või kolme 100 mg kapsli manustamist 108 soliidtuumoriga patsiendile paastu tingimustes jäid C_{max} , AUC_{last} ja AUC_{∞} geomeetriliste keskmiste suhtarvude 90% usaldusvahemikud tableti ja kapsli puhul bioekvivalentsuse piiridesse (0,80 ja 1,25).

Jaotumine

Nirapariib seondus mõõdukalt inimplasma valkudega (83%), põhiliselt seerumi albumiiniga. Nirapariibi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli vähipatsientidel näiv jaotusruumala (V_d/F) 131 l (70 kg kehakaaluga patsiendi järgi) (CV 116%), mis näitab nirapariibi ulatuslikku jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Nirapariibi metaboliseerivad eelkõige karboksüülesterasid, moodustades olulise inaktiivse metaboliidi M1. Massitasakaalu uuringus olid M1 ja M10 (ja neist seejärel moodustunud M1 glükuroniidid) põhilised vereringes sisalduvad metaboliidid.

Eritumine

Pärast 300 mg nirapariibi ühekordset suukaudset annust oli nirapariibi keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 48 kuni 51 tundi (ligikaudu 2 päeva). Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli nirapariibi näiv kogukliirens (CL/F) vähipatsientidel 16,5 l tunnis (CV 23,4%).

Nirapariib eritub eelkõige maksa ja sapiteede ja neerude kaudu. Pärast [^{14}C]-nirapariibi ühekordse suukaudse 300 mg annuse manustamist eritus 21 päeva jooksul uriini ja väljaheitega keskmiselt 86,2% (vahemikus 71% kuni 91%) annusest. Radioaktiivsusest väljus uriiniga 47,5% (vahemikus 33,4% kuni 60,2%) ja väljaheitega 38,8% (vahemikus 28,3% kuni 47%) annusest. 6 päeva jooksul kogutud proovide koondanalüüsis oli 40% annusest eritunud uriiniga, eelkõige metaboliitidena, ja 31,6% annusest eritus väljaheitega eelkõige muutumatul kujul nirapariibina.

Erirühmad

Neerukahjustus

Olemasoleva kerge (kreatiniini kliirens 60...90 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) neerukahjustusega patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal vähendas neerukahjustus nirapariibi kliirensit kergelt võrreldes normaalse neerufunktsiooniga inimestega (7...17% suurem ekspositsioon kerge ja 17...38% suurem ekspositsioon mõõduka neerukahjustuse puhul). Ekspositsiooni muutus ei nõua annuse kohandamist. Olemasoleva raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega hemodialüüsi saavaid patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel (n = 155) läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud maksakahjustus nirapariibi kliirensit. Vähipatsientide osalusega kliinilises uuringus, kus maksakahjustuse raskusastme

liigitamiseks kasutati NCI-ODWG kriteeriume, oli pärast 300 mg üksikannuse manustamist nirapariibi AUC_{inf} mõõduka maksakahjustusega patsientidel ($n = 8$) 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) korda suurem kui nirapariibi AUC_{inf} normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ($n = 9$). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Mõõdukas maksakahjustus ei avaldanud mõju nirapariibi C_{max} väärtustele ega nirapariibi seonduvusele valkudega. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole nirapariibi farmakokineetikat hinnatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehakaal, vanus ja rass

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt suurendas suurenenud kehakaal nirapariibi jaotusruumala. Mõju nirapariibi kliirensi või üldise ekspositsiooni suhtes ei leitud. Annuse muutmine kehakaalust tingituna ei ole farmakokineetilisest seisukohast õigustatud.

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt vähendas suurem vanus nirapariibi kliirensit. 91-aastase patsiendi keskmine ekspositsioon eeldati 23% kõrgemaks kui 30-aastase patsiendi puhul. Vanuse mõju ei peeta annuse muutmist tingivaks asjaoluks.

Rassi mõju kohta nirapariibi farmakokineetikale ei saa järeldusi teha, sest ei ole piisavalt eri rasside andmeid.

Lapsed

Nirapariibi farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus

In vitro inhibeeris nirapariib dopamiini transporterit DAT kontsentratsioonitasemetel, mis olid inimesel esinevatest madalamad. Hiirtel suurendasid nirapariibi ühekordsed annused 24 tunni jooksul pärast annuse manustamist dopamiini ja metaboliitide rakusiseseid tasemeid peaaegu koost. Ühe või kahe üksikannusega uuringutes hiirtel täheldati lokomotoorse aktiivsuse vähenemist. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes kesknärvisüsteemis hinnanguliselt esinevate terapeutiliste kontsentratsioonide tasemetele sarnanevatel või väiksematel kontsentratsioonitasemetel toimet käitumuslikele ja/või neuroloogilistele parameetritele ei täheldatud.

Korduvtoksilisus

Rottidel ja koertel täheldati spermatogeneesi vähenemist kliinilistest kontsentratsioonidest madalamate kontsentratsioonide korral ja see oli suures osas pöörduv 4 nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist.

Genotoksilisus

Nirapariib ei olnud mutageenne bakteriaalses pöördmutatsiooni analüüsis (Amesi test), kuid oli klastogeenne *in vitro* imetajate kromosomaalsete aberratsioonide analüüsis ja *in vivo* rottide luuüdi mikrotoomade analüüsis. See klastogeensus on kooskõlas nirapariibi esmasest farmakoloogiast tuleneva genoomi ebastabiilsusega ja näitab potentsiaalset genotoksilisust inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole nirapariibiga läbi viidud.

Kantserogeensus

Kantserogeensusu uuringuid ei ole nirapariibiga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Krospovidoon
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Povidoon (E 1201)
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E 1203)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool (E 1521)
Talk (E 553b)
Must raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida originaalpakendis, et kaitsta tablette vee imendumise eest kõrge õhuniiskuse tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC/alumiinium/vinüül/akrüül blistridkarbis, mis sisaldab 84 ja 56 õhukese polümeerikattega tabletti või OPA/alumiinium/PVC/alumiinium/vinüül/akrüül/paber lastekindlad blistrid 84 ja 56 õhukese polümeerikattega tabletiga karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1235/004

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16 november 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18 juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Kõvakapslid ja õhukese polümeerikattega tabletid:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

Õhukese polümeerikattega tabletid:

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, North North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Iirimaa

VÕI

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Turuletulekujärgne efektiivsuse uuring (PAES): et uurida edasi nirapariibi efektiivsust (täieliku või osalise) ravivastusega täiskasvanutel pärast esmavaliku rea platinapõhist keemiaraviga kaugelearenenud epiteeliaalse (FIGO staadiumid III ja IV) madalalt diferentseerunud munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähi säilitusravis, peab müügiloa hoidja esitama lõpliku analüüsi üldise elulemuse kohta ja lisaanalüüsi TFST, PFS-2 kohta ja järgmise vähivastase ravi tulemused uuringust PRIMA.	31. detsember 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (KAPSLID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg kõvakapslid
nirapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja tartrasiini (E 102). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

84 × 1 kõvakapslit

56 × 1 kõvakapslit

28 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1235/001 84 kõvakapslit
EU/1/17/1235/002 56 kõvakapslit
EU/1/17/1235/003 28 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zejula

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (KAPSLID)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg kõvakapslid
nirapariib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (TABLETID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

84 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1235/004 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1235/005 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1235/006 56 õhukese polümeerikattega tabletti lastekindlates blisterpakendites
EU/1/17/1235/007 84 õhukese polümeerikattega tabletti lastekindlates blisterpakendites

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zejula tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (TABLETID)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zejula 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirapariib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zejula 100 mg kõvakapslid nirapariib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zejula ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zejula kasutamist
3. Kuidas Zejula't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zejula't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zejula ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zejula ja kuidas see toimib

Zejula sisaldab toimeainena nirapariibi. Nirapariib on PARP inhibiitori tüüpi vähiravim. PARP inhibiitorid blokeerivad ensüümi nimetusega polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraas (PARP). PARP aitab parandada kahjustatud DNA-d, seega selle blokeerimisel ei saa vähirakkude DNA-d parandada. Selle tulemusena kasvajakarakud hävivad, mis aitab vähki piirata.

Milleks Zejula't kasutatakse

Zejula't kasutatakse täiskasvanud naistel munasarjade, munajuhade (munasarju emakaga ühendavad naiste reproduktiivsüsteemi osad) või kõhukelme (kõhuseina kattev kile) vähi raviks.

Zejula't kasutatakse vähi raviks, mis on:

- allunud esimesele platinapõhisele keemiaravile, või
- tagasi tulnud (retsidiveerunud) pärast varasemale tavapärasele platinapõhisele keemiaravile allumist.

2. Mida on vaja teada enne Zejula kasutamist

Zejula't ei tohi võtta

- kui olete nirapariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne selle ravimi kasutamist või kasutamise ajal järgmistel juhtudel:

Vererakkude vähesus

Zejula vähendab teie vererakkude arvu, näiteks teie vere punaliblede arvu (aneemia), vere valgeliblede arvu (neutropeenia) või trombotsüütide arvu (trombotsütopeenia). Teid tuleb jälgida tunnete ja

sümptomite suhtes, nagu palavik või infektsioon ja ebanormaalne verevalumite või verejooksude tekkimine (lisateavet vt lõik 4). Arst teeb teile kogu ravi jooksul regulaarselt vereanalüüse.

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Harvadel juhtudel võib vererakkude vähesus olla tõsisemate luuüdihäirete, näiteks müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia tunnus. Arst võib teha teile nende probleemide kontrollimiseks luuüdi analüüsi.

Kõrge vererõhk

Zejula võib põhjustada vererõhu tõusu, mis võib olla mõnel juhul raske. Arst mõeldab teil kogu ravi jooksul regulaarselt vererõhku. Vajaduse korral võib ta määrata teile kõrge vererõhu ravimeid ja kohandada teie Zejula annust. Teie arst võib soovitada teil kodus jälgida vererõhku ja anda soovitusi arstiga ühenduse võtmiseks, kui vererõhk tõuseb.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Zejula'ga on seostatud harvaesinevat neuroloogilist kõrvaltoimet, mida nimetatakse PRES-iks. Kui teil esinevad peavalu, nägemisteravuse muutused, segasus või krambid koos kõrge vererõhuga või ilma, võtke palun ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanused lapsed ei tohi Zejula't kasutada. Seda ravimit ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Zejula

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Zejula't ei tohi võtta raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete viljakas eas naine, peate kasutama Zejula võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arst palub teil enne ravi alustamist rasedustestiga kinnitada raseduse puudumist. Kui rasestute Zejula kasutamise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Imetamine

Zejula't ei tohi kasutada imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see eritub rinnapiima. Peate lõpetama imetamise enne ravi alustamist Zejula'ga ning ei tohi seda uuesti alustada enne 1 kuu möödumist viimase annuse võtmisest. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zejula võtmise ajal võite tunda nõrkust, hajevilolekut, väsimust või pearinglust ning see võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Zejula sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Zejula sisaldab tartrasiini (E 102)

See võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Zejula't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Esimesele plaatinapõhisele keemiaravile allunud munasarjavähk

Soovitav algannus on 200 mg (kaks 100 mg kapslit) korraga üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kui kaalute enne ravi alustamist ≥ 77 kg ja teie trombotsüütide arv on $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, on soovitatav algannus 300 mg (kolm 100 mg kapslit), korraga üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma.

Tagasi tulnud (retsidiveerunud) munasarjavähk

Soovitav algannus on 300 mg (kolm 100 mg kapslit) korraga üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma.

Võtke Zejula't iga päev ligikaudu samal ajal. Zejula võtmine enne magamaminekut võib aidata teil iiveldust vähendada.

Kui teil on probleeme maksaga, võib arst kohandada teie algannust.

Neelake kapslid vähesse veega tervelt alla. Ärge kapsleid näringe ega purustage. See tagab ravimi nii tõhusa toime kui võimalik.

Kõrvaltoimete tekkimisel (nagu iiveldus, väsimus, ebanormaalsed verejooksud/verevalumid, aneemia) võib arst soovitada teil annust vähendada.

Arst kontrollib teid regulaarselt ja üldjuhul jätkate Zejula võtmist, kuni sellest on kasu ja kuni ei teki vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Kui te võtate Zejula't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate ettenähtud annusest suurema annuse, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate Zejula't võtta

Ärge võtke täiendavat annust, kui annus jäi vahele või oksendate pärast Zejula võtmist. Järgmine annus võtke tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist tõsist kõrvaltoimet, sest võite vajada kiiresti ravi:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Vigastuse korral tavalisest kauem püsiv verevalum või verejooks – need võivad näidata trombotsüütide vähesust veres (trombotsütopeenia).
- Hingeldus, tugev väsimustunne, naha kahvatus või südamegevuse kiirenemine võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) tunnused.
- Palavik või infektsioon – vere valgeliblede vähesus (neutropeenia) võib suurendada teil infektsioonide tekkimise ohtu. Selle tunnusteks võivad olla palavik, külmavärinad, nõrkustunne või segasus, köha, valu või kõrvetustunne urineerimisel. Mõni infektsioonidest võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Allergiline reaktsioon (kaasa arvatud raske allergiline reaktsioon, mis võib olla eluohtlik). Nähtudeks on ümbritsevast kõrgem ja sügelev lööve (nõgestõbi) ning turse, mõnikord näo- või suupiirkonna turse (angioödeem), mis põhjustab hingamisraskust, ning kollaps või teadvusekadu.
- Väike vererakkude arv luuüdi häire või luuüdist alguse saanud verevähi tõttu, milleks on „müelodüsplastiline sündroom“ (MDS) või „äge müeloidleukeemia“ (ÄML).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Palavik koos valgete vereliblede arvu vähenemisega (febriilne neutropeenia);
- Vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide vähesus (pansütopeenia).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- ootamatu vererõhu tõus, mis võib olla meditsiiniline hädaolukord ja põhjustada elundite kahjustust või olla eluohtlik.
- neuroloogiline seisund, mille sümptomiteks on krambid, peavalu, segasus ja muutused nägemisteravuses (pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom või PRES), mis on meditsiiniline hädaolukord ja võib põhjustada elundite kahjustust või olla eluohtlik.

Muude kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu arstiga. Need võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- vere valgeliblede vähesus;
- vereliistakute vähesus;
- vere punaliblede vähesus (aneemia);
- väsimus;
- nõrkustunne;
- kõhukinnisus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- unetus;
- peavalu;
- isu vähenemine;
- eritis ninast või kinnine nina;
- kõhulahtisus;
- hingeldus;
- seljavalu;
- liigesevalu;
- kõrge vererõhk;
- seedehäire (düspepsia);
- peeringlus;
- köha;
- kuseteede infektsioon;
- südamepekslemine (nagu süda jätkaks lööke vahele või lööks tavalisest tugevamini).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- valguse toimel tekkivad päikesepõletusele sarnanevad reaktsioonid;
- jalalabade, pahklupiirkonna, säärite ja/või käelabade tursed;
- vere madal kaaliumitase;
- suu ja nina ning kopsude vaheliste hingamisteede põletik või turse, bronhiit;
- kõhupiirkonna paisumistunne;
- muretsemine, närvilisus või rahutus;
- kurbusetunne, depressioon;
- ninaverejooks;

- kaalulangus;
- lihasevalu;
- keskendumise, arusaamise, mälu ja mõtlemise häire (kognitiivne häire);
- silma sidekesta põletik;
- südametegevuse kiirenemine, mis võib põhjustada pearinglust, valu rindkeres või õhupuudust;
- suukuivus;
- suu ja/või seedetrakti põletik;
- lööve;
- vereanalüüsi näitude tõus;
- kõrvalekalded vereanalüüsides;
- ebatavaline maitse suus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

-
- segasusseisund;
- kopsupõletik, mis võib põhjustada hingeldust ja hingamisraskust (mittenakkuslik pneumoniit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zejula't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zejula sisaldab

- Toimeaine on nirapariib. Üks kõvakapsel sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.
- Teised koostisosad (abiained) on:
Kapsli sisu: magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat.
Kapsli kest: titaandioksiid (E 171), želatiin, briljantsinine FCF (E 133), erütrosiin (E 127), tartrasiin (E 102).
Trükitint: šellak (E 904), propüleenglükool (E 1520), kaaliumhüdroksiid (E 525), must raudoksiid (E 172), naatriumhüdroksiid (E 524), povidoon (E 1201) ja titaandioksiid (E 171).

See ravim sisaldab laktoosi ja tartrasiini (lisateavet vt lõik 2).

Kuidas Zejula välja näeb ja pakendi sisu

Zejula kõvakapslitel on valge läbipaistmatu korpus ja purpurpunane läbipaistmatu kaas. Valgele läbipaistmatule kapslikorpusele on trükitud musta tindiga „100 mg“ ja purpurpunasele kapslikaanele

on trükitud valge tindiga „Niraparib“. Kapslites on valge kuni valkjas pulber.

Kõvakapslid on pakitud üheannuselitesse blisterpakenditesse, milles on

- 84 × 1 kõvakapslit
- 56 × 1 kõvakapslit
- 28 × 1 kõvakapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 (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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zejula 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid nirapariib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zejula ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zejula kasutamist
3. Kuidas Zejula't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zejula't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zejula ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zejula ja kuidas see toimib

Zejula sisaldab toimeainena nirapariibi. Nirapariib on PARP inhibiitori tüüpi vähiravim. PARP inhibiitorid blokeerivad ensüümi nimetusega polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraas (PARP). PARP aitab parandada kahjustatud DNA-d, seega selle blokeerimisel ei saa vähirakkude DNA-d parandada. Selle tulemusena kasvajakarakud hävivad, mis aitab vähki piirata.

Milleks Zejula't kasutatakse

Zejula't kasutatakse täiskasvanud naistel munasarjade, munajuhade (munasarju emakaga ühendavad naiste reproduktiivsüsteemi osad) või kõhukelme (kõhuseina kattev kile) vähi raviks.

Zejula't kasutatakse vähi raviks, mis on:

- allunud esimesele platinapõhisele keemiaravile, või
- tagasi tulnud (retsidiveerunud) pärast varasemale tavapärasele platinapõhisele keemiaravile allumist.

2. Mida on vaja teada enne Zejula kasutamist

Zejula't ei tohi võtta

- kui olete nirapariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne selle ravimi kasutamist või kasutamise ajal järgmistel juhtudel:

Vererakkude vähesus

Zejula vähendab teie vererakkude arvu, näiteks teie vere punaliblede arvu (aneemia), vere valgeliblede arvu (neutropeenia) või trombotsüütide arvu (trombotsütopeenia). Teid tuleb jälgida tunnuste ja

sümptomite suhtes, nagu palavik või infektsioon ja ebanormaalne verevalumite või verejooksude tekkimine (lisateavet vt lõik 4). Arst teeb teile kogu ravi jooksul regulaarselt vereanalüüse.

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Harvadel juhtudel võib vererakkude vähesus olla tõsisemate luuüdihäirete, näiteks müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia tunnus. Arst võib teha teile nende probleemide kontrollimiseks luuüdi analüüsi.

Kõrge vererõhk

Zejula võib põhjustada vererõhu tõusu, mis võib olla mõnel juhul raske. Arst mõeldab teil kogu ravi jooksul regulaarselt vererõhku. Vajaduse korral võib ta määrata teile kõrge vererõhu ravimeid ja kohandada teie Zejula annust. Teie arst võib soovitada teil kodus jälgida vererõhku ja anda soovitusi arstiga ühenduse võtmiseks, kui vererõhk tõuseb.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Zejula'ga on seostatud harvaesinevat neuroloogilist kõrvaltoimet, mida nimetatakse PRES-iks. Kui teil esinevad peavalu, nägemisteravuse muutused, segasus või krambid koos kõrge vererõhuga või ilma, võtke palun ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanused lapsed ei tohi Zejula't kasutada. Seda ravimit ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Zejula

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Zejula't ei tohi võtta raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete viljakas eas naine, peate kasutama Zejula võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Arst palub teil enne ravi alustamist rasedustestiga kinnitada raseduse puudumist. Kui rasestute Zejula kasutamise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Imetamine

Zejula't ei tohi kasutada imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see eritub rinnapiima. Peate lõpetama imetamise enne ravi alustamist Zejula'ga ning ei tohi seda uuesti alustada enne 1 kuu möödumist viimase annuse võtmisest. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zejula võtmise ajal võite tunda nõrkust, hajevilolekut, väsimust või pearinglust ning see võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Olge autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Zejula sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Zejula't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Esimesele plaatinapõhisele keemiaravile allunud munasarjavähk

Soovitav algannus on 200 mg (kaks 100 mg tabletti) korraga üks kord ööpäevas, ilma toiduta

(vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki) või koos kerge einega. Kui kaalute enne ravi alustamist ≥ 77 kg ja teie trombotsüütide arv on $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, on soovitatav algannus 300 mg (kolm 100 mg tabletti) korraga üks kord ööpäevas, ilma toiduta (vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki) või koos kerge einega.

Tagasi tulnud (retsidiveerunud) munasarjavähk

Soovitatav algannus on 300 mg (kolm 100 mg tabletti) korraga üks kord ööpäevas, ilma toiduta (vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki) või koos kerge einega.

Võtke Zejula't iga päev ligikaudu samal ajal. Zejula võtmine enne magamaminekut võib aidata teil iiveldust vähendada.

Kui teil on probleeme maksaga, võib arst kohandada teie algannust.

Kõrvaltoimete tekkimisel (nagu iiveldus, väsimus, ebanormaalsed verejooksud/verevalumid, aneemia) võib arst soovitada teil annust vähendada.

Arst kontrollib teid regulaarselt ja üldjuhul jätkate Zejula võtmist, kuni sellest on kasu ja kuni ei teki vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Kui te võtate Zejula't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate ettenähtud annusest suurema annuse, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate Zejula't võtta

Ärge võtke täiendavat annust, kui annus jäi vahele või oksendate pärast Zejula võtmist. Järgmine annus võtke tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist tõsist kõrvaltoimet, sest võite vajada kiiresti ravi:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Vigastuse korral tavalisest kauem püsiv verevalum või verejooks – need võivad näidata trombotsüütide vähesust veres (trombotsütopeenia).
- Hingeldus, tugev väsimustunne, naha kahvatus või südametegevuse kiirenemine võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) tunnused.
- Palavik või infektsioon – vere valgeliblede vähesus (neutropeenia) võib suurendada teil infektsioonide tekkimise ohtu. Selle tunnusteks võivad olla palavik, külmavärinad, nõrkustunne või segasus, köha, valu või kõrvetustunne urineerimisel. Mõni infektsioonidest võib olla tõsine ja lõppeda surmaga.
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Allergiline reaktsioon (kaasa arvatud raske allergiline reaktsioon, mis võib olla eluohtlik). Nähtudeks on ümbritsevast kõrgem ja sügelev lööve (nõgestõbi) ning turse, mõnikord näo- või suupiirkonna turse (angioödem), mis põhjustab hingamisraskust, ning kollaps või teadvusekadu.
- Väike vererakkude arv luuüdi häire või luuüdist alguse saanud verevähi tõttu, milleks on „müelodüsplastiline sündroom“ (MDS) või „äge müeloidleukeemia“ (ÄML).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Palavik koos valgete vereliblede arvu vähenemisega (febriilne neutropeenia);
- Vere puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide vähesus (pansütopeenia).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- ootamatu vererõhu tõus, mis võib olla meditsiiniline hädaolukord ja põhjustada elundite kahjustust või olla eluohtlik
- neuroloogiline seisund, mille sümptomiteks on krampid, peavalu, segasus ja muutused nägemisravuses (pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom või PRES), mis on meditsiiniline hädaolukord ja võib põhjustada elundite kahjustust või olla eluohtlik.

Muude kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu arstiga. Need võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus
- vere valgeliblede vähesus
- vereliistakute vähesus
- vere punaliblede vähesus (aneemia)
- väsimus
- nõrkustunne
- kõhukinnisus
- oksendamine
- kõhuvalu
- unetus
- peavalu
- isu vähenemine
- eritis ninast või kinnine nina
- kõhulahtisus
- hingeldus
- seljavalu
- liigesevalu
- kõrge vererõhk
- seedehäire (düspepsia)
- pearinglus
- köha
- kuseteede infektsioon
- südamepekslemine (nagu süda jätaks lööke vahele või lööks tavalisest tugevamini)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- valguse toimel tekkivad päikesepõletusele sarnanevad reaktsioonid
- jalalabade, pahklupiirkonna, sääрте ja/või käelabade tursed
- vere madal kaaliumitase
- suu ja nina ning kopsude vaheliste hingamisteede põletik või turse, bronhiit
- kõhupiirkonna paisumistunne
- muretsemine, närvilisus või rahutus
- kurbusetunne, depressioon
- ninaverejooks
- kaalulangus
- lihasvalu
- keskendumise, arusaamise, mälu ja mõtlemise häire (kognitiivne häire)
- silma sidekesta põletik
- südametegevuse kiirenemine, mis võib põhjustada pearinglust, valu rindkeres või õhupuudust
- suukuivus
- suu ja/või seedetrakti põletik
- lööve

- vereanalüüsi näitude tõus
- kõrvalekalded vereanalüüsides
- ebatavaline maitse suus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- segasusseisund
- kopsupõletik, mis võib põhjustada hingeldust ja hingamisraskust (mittenakkuslik pneumoniit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zejula't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, et kaitsta tablette vee imendumise eest kõrge niiskuse tingimustes.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zejula sisaldab

- Toimeaine on nirapariib. Üks tablett sisaldab nirapariibtosülaatmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg nirapariibile.
- Teised koostisained (abiained) on:
Tableti sisu: krospondoon, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos (E 460), povidoon (E 1201), kolloidne hüdreeritud ränidioksiid.
Tableti kate: polüvinüülalkohol (E 1203), titaandioksiid (E 171), makrogool (E 1521), talk (E 553b), must raudoksiid (E 172).

See ravim sisaldab laktoosi (lisateavet vt lõik 2).

Kuidas Zejula välja näeb ja pakendi sisu

Zejula 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on hallid, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „100“ ja teisele küljele „Zejula“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud blisterpakenditesse või lastekindlatesse blisterpakenditesse, milles on

- 84 õhukese polümeerikattega tabletti
- 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk

Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

Tootja

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 (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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

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) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.