

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zejula on tarkoitettu käytettäväksi:

- monoterapiana edennyttä epiteelistä (FIGO-asteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun päättäneellä platinapohjaisella ensilinjan solunsalpaajahoidolla on saavutettu edelleen jatkuva (täydellinen tai osittainen) hoitovaste.
- monoterapiana uusiutunutta platinaherkkää korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) seroosia epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla on saavutettu (täydellinen tai osittainen) hoitovaste.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito

Zejula-valmisteen suositeltu aloitusannos on 200 mg (kaksi 100 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa. Jos potilas painaa ≥ 77 kg ja lähtötilanteen verihiutaleiden määrä on $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, Zejula-valmisteen suositeltu aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n kapselia) kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4 ja 4.8.).

Uusiutuneen munasarjasyövän ylläpitohoito

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

päivässä.

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

Hoitoa suositellaan jatkettavan sairauden etenemiseen tai toksisuuden esiintymiseen saakka.

Annoksen unohtaminen

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

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Suosittelut annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi on lueteltu taulukoissa 1, 2 ja 3.

Yleensä hoito suositellaan keskeytettävän (kuitenkin enintään 28 peräkkäisen päivän ajaksi), jotta potilas voi toipua haittavaikutuksesta, ja jatkettavan sen jälkeen samalla annoksella. Jos haittavaikutus toistuu, on suositeltavaa keskeyttää hoito ja aloittaa se uudelleen pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutukset pysyvät 28 päivän keskeytyksen jälkeenkin, Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa. Ellei haittavaikutuksia saada hallintaan tällä tavalla (annon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen), Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa.

Taulukko 1: Suositellut annoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi		
Aloituserä	200 mg	300 mg
Ensimmäinen annospienennys	100 mg/vrk	200 mg/vrk (kaksi 100 mg:n kapselia)
Toinen annospienennys	Lopeta Zejula-hoito.	100 mg/vrk* (yksi 100 mg:n kapseli)

*Jos annosta on tarpeen pienentää alle tason 100 mg/vrk, Zejula-hoito on lopetettava.

Taulukko 2: Annoksen muutokset muiden kuin hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
Muu kuin hematologinen CTCAE-vaikeusasteen* ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, kun sen ehkäisy ei ole mahdollista tai kun haittavaikutus jatkuu hoidosta huolimatta	Ensimmäinen ilmaantumiskerta: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt.• Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. Toinen ilmaantumiskerta: <ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt.• Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella tai lopeta se taulukon 1 ohjeiden mukaisesti.
CTCAE-vaikeusasteen ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, joka kestää yli 28 päivää, kun potilaalle annetaan Zejulaa 100 mg/päivä	Lopeta hoito.

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

Taulukko 3: Annoksen muutokset hematologisten hättävähäikutusten vuoksi	
<p>Zejula-hoidon aikana on havaittu hematologisia hättävähäikutuksia etenkin hoidon aloitusvaiheessa. Sen vuoksi suositellaan, että potilaan täydellistä verenkuvaa seurataan viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja annosta muutetaan tarpeen mukaan. Ensimmäisen kuukauden jälkeen täydellistä verenkuvaa suositellaan seurattavan kuukausittain ja sen jälkeen säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksilöllisten laboratorioarvojen perusteella viikoittainen seuranta toisen hoitokuukauden ajan voi olla tarpeen.</p>	
<p>Hematologinen hättävähäikutus, joka vaatii verensiirtoa tai hematopoeettisen kasvutekijän antamista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, on harkittava verihiutaleiden siirtoa. Jos potilaalla on muita verenvuodon riskitekijöitä, esimerkiksi hyytymisenestolääkkeiden tai verihiutaleiden estolääkkeiden samanaikainen käyttö, niiden keskeyttämistä on harkittava ja/tai potilaalle on siirrettävä enemmän verihiutaleita. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella.
<p>Verihiutaleiden määrä $< 100\ 000/\mu\text{l}$</p>	<p>Ensimmäinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Aloita Zejula-hoito uudestaan samalla tai pienemmällä annoksella kliinisen arvioinnin perusteella taulukon 1 mukaisesti. • Jos verihiutalemäärä on $< 75\ 000/\mu\text{l}$ missä tahansa hoidon vaiheessa, aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	<p>Toinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. • Lopeta Zejula-hoito, ellei verihiutaleiden määrä palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
<p>Neutrofiilien määrä $< 1\ 000/\mu\text{l}$ tai hemoglobiiniarvo $< 8\ \text{g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes neutrofiilien määrä on $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ tai kunnes hemoglobiiniarvo on $\geq 9\ \text{g/dl}$. • Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. • Lopeta Zejula-hoito, ellei neutrofiilien määrä ja/tai hemoglobiiniarvo palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
<p>Myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myeloisen leukemian diagnoosi vahvistettu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta Zejula-hoito pysyvästi.

Pienipainoiset potilaat, jotka saavat ylläpitohoitoa uusiutuneeseen munasarjasyöpään

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

Läkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää maksan vajaatoimintaa (joko aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $>$ viitearvojen yläraja ja kokonaisbilirubiini (TB) \leq viiterajan yläraja tai mikä tahansa ASAT ja TB $> 1,0 - 1,5$ x viiterajan yläraja). Potilalle, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (mikä tahansa ASAT ja TB $> 1,5 - 3,0$ x viiterajan yläraja) suositeltu Zejulan aloitusannos on 200 mg kerran päivässä. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole (mikä tahansa ASAT ja TB > 3 x viiterajan yläraja), joten näillä potilailla lääkettä on käytettävä varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joiden ECOG-suorituskykyluokka on 2–4

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Zejula on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Zejula kapselit voidaan ottaa aterioista riippumatta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset häirtavaikutukset

Zejula-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologisia häirtavaikutuksia (trombosytopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa) (ks. kohta 4.8). Pienipainoisilla potilailla tai potilailla, joilla lähtötilanteen verihiutaleiden määrä on pienentynyt saattaa olla suurentunut riski asteen 3 tromposytopeniaan (ks. kohta 4.2.)

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

Jos potilaalle kehitty vaikeaa ja itsepintaista hematologista toksisuutta (mukaan lukien pansytopeniaa), joka ei häviä 28 päivän kuluessa lääkityksen keskeyttämisestä, Zejula-hoito on lopetettava.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa (MDS/AML), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu Zejula-monoterapiaa tai yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Ennen myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myelooisen leukemian kehittymistä näiden potilaiden Zejula-hoito oli kestänyt kliinisissä tutkimuksissa 0,5 kuukaudesta > 4,9 vuoteen. Tapaukset olivat sekundaariselle syöpähoitoon liittyvälle myelodysplastiselle oireyhtymälle / akuutille myelooiselle leukemialle tyypillisiä. Kaikki potilaat olivat saaneet platinaa sisältäviä kemoterapiahoitoja, ja monet olivat saaneet myös muita DNA:ta vaurioittavia lääkkeitä ja sädehoitoa. Jotkin potilaat olivat sairastaneet luumyelinlammasta. NOVA-tutkimuksessa myelodysplastisen oireyhtymän/akuutin myelooisen leukemian ilmaantuvuus oli korkeampi gBRCAmut-kohortissa (7,4 %) kuin non-gBRCAmut-kohortissa (1,7 %).

Jos myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa epäillään tai potilaalla on pitkittynyt hematologinen toksisuus, potilas on lähetettävä hematologille lisäarviointia varten. Jos myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia vahvistetaan, Zejula-hoito on keskeytettävä ja potilas hoidettava asianmukaisesti.

Hypertensio ja hypertensiivinen kriisi

Zejulan käyttöön liittyvästä hypertensiosta ja hypertensiivisestä kriisistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Olemassa oleva hypertensio on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen Zejula-hoidon aloittamista. Zejula-hoidon aikana verenpainetta on seurattava vähintään viikoittain kahden kuukauden ajan, tämän jälkeen kuukausittain ensimmäisen vuoden ajan ja sen jälkeen säännöllisesti. Verenpaineen kotiseurantaa voidaan harkita joillain potilailla, ohjeistaen heitä olemaan yhteydessä lääkäriin mikäli verenpaine kohoaa.

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES)

Zejula-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu PRES:ä (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, palautuva neurologinen häiriö, joka voi ilmetä nopeasti kehittyvinä oireina kuten kouristuskohtauksina, päänsärkynä, mielentilan muutoksina, näköhäiriöinä ja kortikaalisena sokeutena, ja oireisiin saattaa liittyä hypertensiota. PRES-diagnoosin varmistaminen vaatii aivojen kuvantamistutkimuksen, mieluiten magneettikuvannuksen (MRI).

Jos potilaalla diagnosoidaan PRES, suositellaan Zejula-hoidon lopettamista ja verenpaineen sekä muiden oireiden asianmukaista hoitoa. Zejula-hoidon uudelleen aloittamisen turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin todettu PRES.

Raskaus/ehkäisy

Zejulaa ei saa käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät halua käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Zejula-

annoksen ottamisesta (ks. kohta 4.6). Kaikkien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilta potilailta kerätyn datan perusteella niraparibialtistus saattaa olla suurentunut vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tästä syystä kyseisiä potilaita tulee seurata huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Laktoosi

Kovat Zejula-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tartratsiini (E 102)

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Niraparibin ja rokotteiden tai immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu.

Tietoja niraparibin käytöstä yhdessä sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa on vähän. Varovaisuutta on noudatettava, jos niraparibia käytetään yhdessä rokotteiden, immunosuppressiivisten aineiden tai muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset niraparibiin

Niraparibi CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) substraattina

Niraparibi on karboksyyliesteriisien ja UDP-glukuronosyyli transferiisien substraatti *in vivo*.

Niraparibin oksidatiivinen metabolia on vähäistä *in vivo*. Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän (esimerkiksi itrakonatsoli, ritonaviiri ja klaritromysiini) tai indusoivan (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini) CYP-entsyymejä.

Niraparibi effluksikuljettajaproteiinien (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) substraattina

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

Niraparibi ei ole sappisuolapumpun (BSEP:n) tai monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 2:n (MRP2) substraatti. Ensisijainen päämetaboliitti M1 ei ole Pgp:n, BCRP:n, BSEP:n tai MRP2:n substraatti. Niraparibi ei ole monilääke- ja toksiiniekstruusio (MATE)-1:n tai MATE-2:n substraatti, kun taas M1 on kummankin substraatti.

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

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

estävän OATP1B1- tai 1B3-kuljettajaproteiineja (esimerkiksi gemfibrotsiili, ritonaviiri) tai OCT1-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi dolutegraviiri).

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

Niraparibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

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

UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) esto

Niraparibilla ei ollut estävää vaikutusta UGT-isomuotoihin (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ja UGT2B7) 200 µM asti *in vitro*. Siksi kliinisesti merkityksellisen UGT-eston mahdollisuus on niraparibilla minimaalinen.

CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) indusointi

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

Effluksikuljettajaproteiinien (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) esto

Niraparibi ei ole BSEP:n tai MRP2:n estäjä. *In vitro* niraparibi estää P-gp:tä hyvin heikosti, ja BCRP:N osalta estävä pitoisuus $IC_{50} = 161 \mu M$ ja $5,8 \mu M$. Näin ollen kliinisesti merkityksellistä, joskin epätodennäköistä, yhteisvaikutusta, joka liittyy näiden effluksikuljettajaproteiinien estoon, ei voida sulkea pois. On siis syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään BCRP:n substraatteihin (kuten irinotekaani, rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini ja metotreksaatti). Niraparibi on MATE1:n ja MATE2:n estäjä (IC_{50} -arvot ovat $0,18 \mu M$ ja $\leq 0,14 \mu M$). Sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja (kuten metformiini), plasmapitoisuuksien suurenemista ei voida sulkea pois.

Tärkein päämetaboliitti M1 ei vaikuta olevan Pgp:n, BCRP:n, BSEP:n, MRP2:n tai MATE1/2:n estäjä.

Maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) esto

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

In vitro niraparibi estää heikosti orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:tä (OCT1); estävä pitoisuus $IC_{50} = 34,4 \mu M$. On syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, joiden soluunoton kuljettajaproteiini on OCT1 (esimerkiksi metformiini).

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

Kaikki kliiniset tutkimukset on tehty vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

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

Raskaus

Tietoja niraparibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tai niitä on vain vähän. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Niraparibi voi vaikutusmekanisminsa vuoksi aiheuttaa haittaa alkion tai sikiölle, mukaan lukien alkion kuoleman ja teratogeenisiä vaikutuksia, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Zejulaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zejulalla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Zejulaa käyttävillä potilailla voi esiintyä astenaa, väsymystä, huimausta tai keskittymisvaikeuksia. Potilaiden, joilla esiintyy näitä oireita, on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikkien vaikeusasteiden haittavaikutuksia, joita ilmaantui ≥ 10 prosentille 851:stä Zejulaa monoterapiana saaneesta potilaasta PRIMA-tutkimuksen (aloitusannos 200 mg tai 300 mg) ja NOVA-tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa, olivat pahoinvointi, anemia, trombosytopenia, väsymys, ummetus, oksentelu, päänsärky, unettomuus, verihitaleiden määrän väheneminen, neutropenia, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, ripuli, hengenahdistus, hypertensio, astenia, huimaus, neutrofiilien määrän väheneminen, yskä, nivelkipu, selkäkipu, valkosolujen määrän väheneminen sekä kuumat aallot.

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisten tutkimusten ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan perusteella potilailla, jotka saivat Zejulaa monoterapiana (ks. taulukko 4). Haittavaikutusten yleisyys perustuu PRIMA- ja NOVA-tutkimusten yhdistettyyn tietoon haittavaikutuksista (kiinteä

aloitusannos 300 mg/vrk), jossa potilaan altistuminen tunnetaan ja määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Kaikkien CTCAE*- vaikeusasteiden yleisyys	CTCAE*-vaikeusasteen 3 tai 4 yleisyys
Infektiot	Hyvin yleinen Virtsatieinfektio Yleinen Keuhkoputkitulehdus, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen Virtsatieinfektio Keuhkoputkitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia**	Yleinen Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia**
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia, leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia, kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia Yleinen Leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen Yliherkkyys†	Melko harvinainen Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Heikentynyt ruokahalu Yleinen Hypokalemia	Yleinen Hypokalemia Melko harvinainen Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Unettomuus Yleinen Ahdistuneisuus, masennus, kognitiivinen heikentyminen†† Melko harvinainen sekavuus	Melko harvinainen Unettomuus, ahdistuneisuus, masennus, sekavuus
Hermosto	Hyvin yleinen Päänsärky, huimaus Yleinen Makuhäiriöt Harvinainen Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)**	Melko harvinainen Päänsärky
Sydän	Hyvin yleinen Sydämentykytys Yleinen Takykardia	
Verisuonisto	Hyvin yleinen Hypertensio Harvinainen Hypertensiivinen kriisi	Yleinen Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Hengenahdistus, yskä, nenänielun tulehdukset Yleinen	Melko harvinainen Hengenahdistus, nenäverenvuoto, pneumoniitti

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

*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.02

** Perustuu niraparibin kliinisten tutkimusten tietoihin. Tämä ei rajoitu pivotaaliseen ENGOT-OV16 monoterapiatutkimukseen.

† käsittää yliherkkyyden, yliherkkyyden lääkeaineille, anafylaktisen reaktion, lääkeainehottuman, angioödeeman ja urtikarian.

†† käsittää muistin heikkenemisen, keskittymisvaikeudet.

Potilailla, jotka saivat Zejula-hoitoa aloitusannoksella 200 mg lähtötilanteen painon tai verihitalemäärän perusteella, haittavaikutusten esiintymistiheys oli samankaltainen tai pienempi kuin potilailla, joilla oli käytössä kiinteä aloitusannos 300 mg (taulukko 4).

Jäljempänä annetaan tarkempaa tietoa trombosytopenian, anemian ja neutropenian esiintymistiheyksistä.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

NOVA- ja PRIMA-tutkimuksissa Zejula-hoitoon soveltuvien potilaiden lähtötilanteen hematologiset parametrit ennen hoitoa olivat seuraavat: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1\,500$ solua/ μl ; verihitaleet $\geq 100\,000$ solua/ μl ja hemoglobiini ≥ 9 g/dl (NOVA) ja ≥ 10 g/dl (PRIMA). Kliinisessä ohjelmassa hematologisia haittavaikutuksia hoidettiin laboratorioarvojen seurannalla ja annosmuutoksilla (ks. kohta 4.2).

PRIMA-tutkimuksessa potilailla, joiden Zejula-aloitusannos määräytyi lähtötilanteen painon tai verihitaleiden määrän perusteella, vähintään asteen 3 trombosytopenian esiintyminen vähentyi 48 prosentista 21 prosenttiin, vähintään asteen 3 anemian 36 prosentista 23 prosenttiin ja vähintään asteen 3 neutrophenian 24 prosentista 15 prosenttiin verrattuna potilasryhmään, jossa oli käytössä 300 mg:n kiinteä aloitusannos. Hoito lopetettiin trombosytopenian vuoksi 3 prosentilla, anemian vuoksi 3 prosentilla ja neutrophenian vuoksi 2 prosentilla potilaista.

Trombosytopenia

PRIMA-tutkimuksessa 39 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 trombosytopeniaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 0,4 %. Trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 22 päivää (vaihteluväli: 15–335 päivää) ja trombosytopenian mediaanikesto 6 päivää (vaihteluväli: 1–374 päivää). Hoito lopetettiin trombosytopenian vuoksi 4 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

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

NOVA-tutkimuksessa 48:lla 367 potilaasta (13 %) esiintyi verenvuotoa ja samanaikaista trombosytopeniaa. Kaikkien trombosytopenian yhteydessä esiintyneiden verenvuototapahtumien vaikeusaste oli 1 tai 2 lukuun ottamatta yhtä tapahtumaa, jossa samanaikaisen vakavan pansytopenia-haittavaikutuksen yhteydessä todettiin vaikeusasteen 3 petekioita ja hematoomia. Trombosytopeniaa esiintyi yleisemmin potilailla, joiden verihitaleiden määrä oli lähtötilanteessa $< 180 \times 10^9/l$. Noin 76 prosentille Zejula-hoitoa saaneista potilaista, joiden verihitaleiden määrä oli lähtötilanteessa pieni ($< 180 \times 10^9/l$), kehittyi jonkinasteinen trombosytopenia, ja 45 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 trombosytopenia. Pansytopeniaa on havaittu < 1 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

Anemia

PRIMA-tutkimuksessa 31 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 anemiaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 2 %. Anemian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 80 päivää (vaihteluväli: 15–533 päivää) ja anemian mediaanikesto 7 päivää (vaihteluväli: 1–119 päivää). Hoito lopetettiin anemian vuoksi 2 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

NOVA-tutkimuksessa noin 50 prosentille potilaista kehittyi jonkinasteinen anemia, ja 25 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 anemia. Vaikeusasteesta riippumatta anemian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 42 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 85 päivää. Jonkinasteisen anemian mediaanikesto oli 63 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 8 päivää. Zejula-hoidon aikana voi esiintyä jatkuvasti jonkinasteista anemiaa. Kliinisessä ohjelmassa anemiaa hoidettiin laboratoriokeuseurannalla, annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2) ja tarvittaessa panasolujen siirrolla. Zejula-hoito lopetettiin anemian takia yhdellä prosentilla potilaista.

Neutropenia

PRIMA-tutkimuksessa 21 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 neutropheniaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 1 %. Neutrophenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 29 päivää (vaihteluväli: 15–421 päivää) ja

neutropenian mediaanikesto 8 päivää (vaihteluväli 1–42 päivää). Hoito lopetettiin neutropenian vuoksi 2 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

NOVA-tutkimuksessa noin 30 prosentille Zejulaa saaneista potilaista kehittyi jonkinasteinen neutropenia, ja 20 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 neutropenia. Jonkinasteisen neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 27 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 29 päivää. Jonkinasteisen neutropenian mediaanikesto oli 26 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 13 päivää. Lisäksi noin kuudelle prosentille niraparibilla hoidetuista potilaista annettiin granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) samanaikaisena neutropeniahoitona. Zejula-hoito lopetettiin neutropenian takia kahdella prosentilla potilaista.

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Kliinisissä tutkimuksissa myelodysplastista oireyhtymää (MDS) / akuuttia myelooista leukemias (AML) esiintyi 1 %:lla Zejula-hoitoa saaneista potilaista. Tapauksista 41 % johti kuolemaan. Ilmaantuvuus 75 kuukauden elossaoloseurannan kohdalla oli suurempi uusiutunutta munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoitolinjaa ja joilla oli itulinjan *BRCA* (*gBRCA*) -mutaatio. Kaikilla potilailla oli MDS:n/AML:n kehittymiseen myötävaikuttavia tekijöitä aiemman platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon seurauksena. Monet olivat myös saaneet muita DNA:ta vaurioittavia lääkeaineita ja sädehoitoa. Valtaosa tapauksista raportoitiin *gBRCA*-mut-potilailla. Osalla potilaista oli anamneesissa aiempi syöpä tai luuydinloma.

PRIMA-tutkimuksessa MDS:n/AML:n ilmaantuvuus oli 0,8 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

NOVA-tutkimuksessa MDS:n/AML:n kokonaisilmaantuvuus 75 kuukauden seurannan kohdalla oli 3,8 % Zejula-hoitoa saaneilla ja 1,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä ja jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoitolinjaa. MDS:n/AML:n ilmaantuvuus *gBRCA*-mut-kohortissa oli 7,4 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 3,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla ja non-*gBRCA*-mut-kohortissa 1,7 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Hypertensio

PRIMA-tutkimuksessa 6 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 hypertensiota, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 1 %. Hypertension kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 50 päivää (vaihteluväli: 1–589 päivää) ja hypertension mediaanikesto 12 päivää (vaihteluväli 1–61 päivää). Hoito lopetettiin hypertension vuoksi 0 prosentilla potilaista.

NOVA-tutkimuksessa jonkinasteinen hypertensio kehittyi 19,3 prosentille Zejulalla hoidetuista potilaista. Vaikeusasteen 3/4 hypertensio ilmaantui 8,2 prosentille potilaista. Hypertensio hoidettiin nopeasti verenpainelääkkeillä. Zejula-hoito lopetettiin hypertension takia < 1 prosentilla potilaista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XK02.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito

PRIMA oli vaiheen 3 kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa platinapohjaisella ensilinjan solunsalpaajahoidolla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneet potilaat (n = 733) satunnaistettiin saamaan niraparibia tai vastaavaa lumetta suhteessa 2:1. PRIMA-tutkimuksessa aloitusannosta 300 mg x 1 annettiin 475 potilaalle (joista 317 satunnaistettiin niraparibiryhmään ja 158 lumeryhmään) jatkuvina 28 vuorokauden hoitajaksoina. PRIMA-tutkimuksen aloitusannosta muutettiin tutkimussuunnitelman muutoksessa 2. Tämän jälkeen potilaat, joiden lähtötilanteen paino oli ≥ 77 kg ja lähtötilanteen verihiutalemäärä $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, saivat päivittäin niraparibihoitoa annoksella 300 mg (n = 34) tai lumetta (n = 21). Potilaat, joiden lähtötilanteen paino oli < 77 kg tai lähtötilanteen verihiutalemäärä $< 150\ 000/\mu\text{l}$, saivat päivittäin niraparibihoitoa annoksella 200 mg (n = 122) tai lumetta (n = 61).

Potilaat satunnaistettiin platinapohjaisen ensilinjan solunsalpaajahoidon päätyttyä (ja heidän saatuaan mahdollisesti leikkaushoitoa). Tutkimushenkilöt satunnaistettiin 12 viikon kuluessa viimeisen kemoterapianjakson ensimmäisestä päivästä. Tutkimushenkilöt saivat vähintään kuusi ja enintään yhdeksän platinapohjaista hoitajaksoa. Kirurgisen intervalli debulking-leikkauksen jälkeen tutkimushenkilöillä oli vähintään kaksi leikkauksen jälkeistä platinapohjaista hoitajaksoa. Tutkimuksesta ei suljettu pois potilaita, jotka olivat saaneet solunsalpaajahoidoa yhdistelmänä bevasitumabin kanssa mutta joille bevasitumabia ei voitu antaa ylläpitohoitona. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa PARP-entsyymien toimintaa estävää hoitoa, mukaan lukien niraparibi. Neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon ja sen jälkeisen intervallileikkaushoidon saaneilla potilailla oli joko havaittavissa olevaa jäännöstautia tai ei jäännöstautia. Tutkimuksesta suljettiin pois levinneisyysasteen III tautia sairastavat potilaat, joilla oli saavutettu primaarisen sytoreduktiivisen leikkauksen jälkeen täydellinen sytoreduktiotulos (ts. ei havaittavissa olevaa jäännöstautia). Satunnaistamisessa käytettiin seuraavia ositusperusteita: paras hoitovaste ensilinjan platinahoidon aikana (täydellinen vs. osittainen vaste), neoadjuvanttisolunsalpaajahoido (kyllä vs. ei) sekä homologisen rekombinaation puutos (HRD) (positiivinen (potilaat, joilla on homologisen rekombinaation puutos) vs. negatiivinen (potilaat, joilla ei ole homologisen rekombinaation puutosta) tai ei määritelty). Homologisen rekombinaation puutos testattiin HRD-testillä kasvainkudoksesta, jota oli otettu talteen alkuperäisen diagnoosin ajankohtana. CA-125-arvojen oli oltava normaaleja (tai CA-125-arvon piti olla > 90 prosenttia pienempi kuin lähtötilanteessa) potilaan ensilinjan hoidon aikana, ja niiden piti pysyä vakaina vähintään seitsemän päivän ajan.

Hoito aloitettiin hoitojakson 1 päivänä 1 niraparibi-annoksella 200 mg tai 300 mg tai vastaavalla lumelääkeannoksella, ja sitä annettiin kerran vuorokaudessa jatkuvina 28 päivän hoitojaksoina. Potilaat kävivät tutkimuskäynneillä joka hoitojakson aikana (4 viikon ± 3 vuorokauden välein).

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), joka määritettiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, versio 1.1) mukaisesti sokkoutetun, riippumattoman keskitetyn arvioinnin avulla. Tärkeä toissijainen tavoite oli kokonaiselinaika (OS). PFS tutkittiin hierarkkisesti: ensin potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, ja sitten koko populaatiossa. Mediaani-ikä oli 62 vuotta: vaihteluväli niraparibihoitoon satunnaistetuilla oli 32–85 vuotta ja lumehoitoon satunnaistetuilla 33–88 vuotta. 89 % kaikista potilaista oli valkoihoisia. 69 % niraparibihoitoon satunnaistetuista ja 71 % lumehoitoon satunnaistetuista potilaista oli ECOG-suorituskykyluokaltaan 0 tutkimuksen lähtötilanteessa. Koko populaatiosta 65 % sairasti levinneisyysasteen III tautia ja 35 % levinneisyysasteen IV tautia. Kasvaimen yleisin sijainti koko populaatiossa (≥ 80 % potilaista) oli munasarja; kasvaimen yleisin (> 90 % potilaista) histologinen tyyppi oli seroosi. 67 % potilaista sai neoadjuvanttisolunsalpaajahoitoa. 69 prosentilla potilaista platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito oli tuottanut täydellisen hoitovasteen. Kaikkiaan 6 niraparibipotilasta oli saanut munasarjasyövän aiempaan hoitona bevasitsumabia.

PRIMA-tutkimuksessa PFS oli tilastollisesti merkitsevästi parempi niraparibihoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin lumehoitoon satunnaistetuilla potilailla sekä potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, että koko populaatiossa (taulukko 5 ja kuvat 1 ja 2).

Toissijaisiin tehon päätetapahtumiin kuuluivat etenemisvapaa elinaika ensimmäisen myöhemmän hoidon jälkeen (PFS2) ja kokonaiselinaika (OS) (taulukko 5).

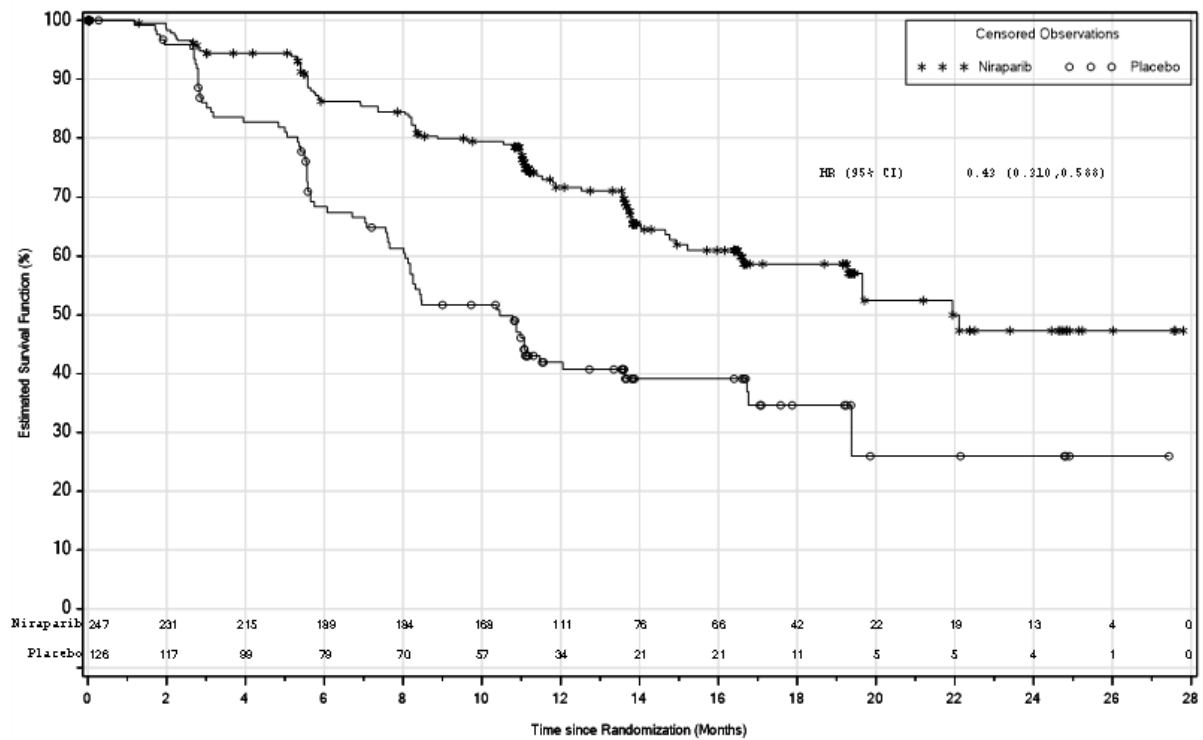
Taulukko 5: Tehoon liittyvät tulokset – PRIMA (sokkoutettu, riippumaton, keskitetty arviointi)

	Potilaat, joilla homologisen rekombinaation puutos		Koko populaatio	
	Niraparibi (N = 247)	Lume (N = 126)	Niraparibi (N = 487)	Lume (N = 246)
PFS-mediaani (95 %:n luottamusväli)	21,9 (19,3 – ei arvioitavissa)	10,4 (8,1–12,1)	13,8 (11,5–14,9)	8,2 (7,3–8,5)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,43 (0,31–0,59)		0,62 (0,50–0,76)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2 Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,84 (0,485–1,453)		0,81 (0,577–1,139)	
OS* Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,61 (0,265–1,388)		0,70 (0,44–1,11)	

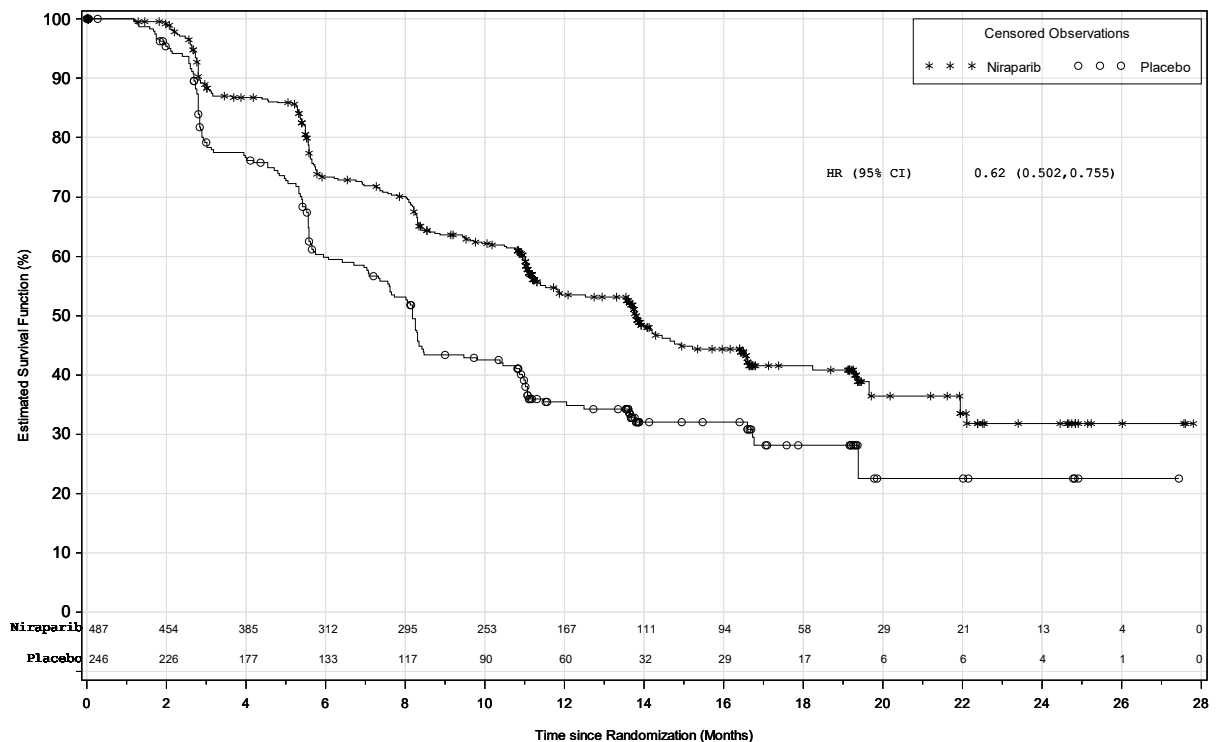
PFS = etenemisvapaa elinaika; OS = kokonaiselinaika; PFS2 = etenemisvapaa elinaika ensimmäisen myöhemmän hoidon jälkeen.

*Ensisijaisen PFS-analyysin ajankohtana arvioitu elossaolo-osuus kahden vuoden kuluttua satunnaistamisesta oli Zejula-hoitoa saaneilla 84 % ja lumehoitoa saaneilla 77 % koko populaatiossa. PFS2- ja OS-tiedot eivät vielä ole kypsät.

Kuva 1: PRIMA: etenemisvapaa elinaika (PFS) potilailla, joiden kasvaimissa oli homologisen rekombinaation puutos (ITT-populaatio, N = 373)



Kuva 2: PRIMA: etenemisvapaa elinaika (PFS) koko populaatiossa (ITT-populaatio, N = 733)



Alaryhmäanalyysit

Potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, *BRCA*-mutaatioposiivista munasarjasyöpää sairastaneiden potilaiden alaryhmässä (N = 223) havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,40 (95 %:n luottamusväli: 0,27–0,62). Alaryhmässä, jossa potilailla oli homologisen rekombinaation puutos mutta

ei *BRCA*-mutaatiota (N = 150), havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,50 (95 %:n luottamusväli: 0,31–0,83). Potilailla, joilla ei ollut homologisen rekombinaation puutosta (N = 249), havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,68 (95 %:n luottamusväli: 0,49–0,94).

Eksploraatiivisissa alaryhmäanalyysissä potilailla, jotka saivat Zejula-hoitoa annoksella 200 mg tai 300 mg lähtötilanteen painon tai verihiutalemäärän perusteella, tehotulokset (tutkijan arvioima PFS) olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos (riskiteheyksien suhde 0,54; 95 %:n luottamusväli: 0,33–0,91), ja koko populaatiossa (riskiteheyksien suhde 0,68; 95 %:n luottamusväli: 0,49–0,94). Potilailla, joilla ei ollut homologisen rekombinaation puutosta 200 mg:n annos vaikutti johtavan vähäisempään hoitovaikutukseen kuin 300 mg:n annos.

Uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän ylläpitohoito

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

Kummassakin kohortissa satunnaistaminen ositettiin seuraavilla perusteilla: sairauden etenemiseen viimeistä edellisen, ennen tutkimukseen osallistumista annetun platinahoidon jälkeen kulunut aika (6 - < 12 kuukautta ja ≥ 12 kuukautta), bevasitumabin mahdollinen käyttö viimeistä edellisen tai viimeisen platinahoidon yhteydessä ja paras vaste viimeisimmän platinahoidon aikana (täydellinen vaste ja osittainen vaste).

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

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

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

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

Etenemisvapaata elinaikaa koskeva ensisijainen tehoanalyysin määritti sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho, ja se määritettiin ja arvioitiin prospektiivisesti *gBRCA*mut-kohortin ja non-*gBRCA*mut-kohortin osalta erikseen. Kokonaiselinajan (OS) analyysit olivat toissijaisia tulosuuttujia.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kemoterapiavapaa aika (chemotherapy-free interval, CFI),

aika ensimmäiseen seuraavaan hoitoon (time to first subsequent therapy, TFST), etenemisvapaa elinaika ensimmäistä hoitoa seuraavan hoidon jälkeen (PFS2) ja kokonaiselinaika (OS).

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

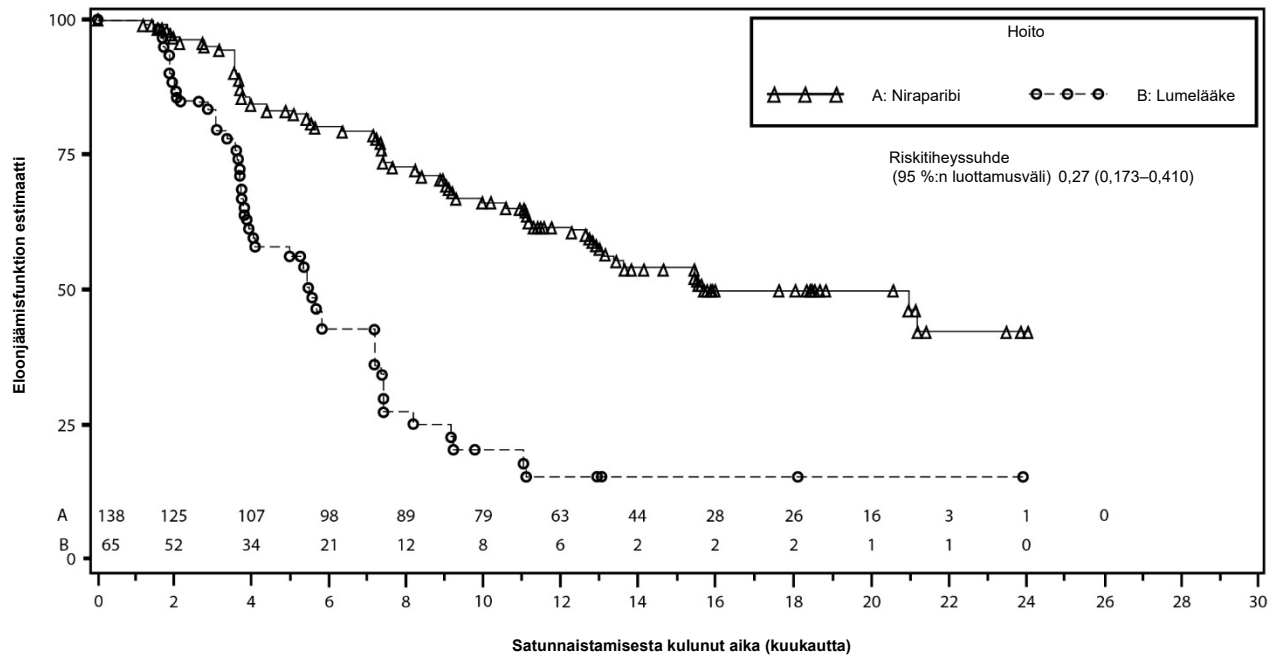
Hoitojaksojen mediaanimäärä *gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (14 vs. 7 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (54,4 % vs. 16,9 %). Hoitojaksojen mediaanimäärä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (8 vs. 5 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (34,2 % vs. 21,1 %).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite, tilastollisesti merkitsevästi parantunut etenemisvapaa elinaika pelkällä niraparibilla annettavassa ylläpito-hoidossa suhteessa lumelääkkeeseen, saavutettiin *gBRCA*mut-kohortissa sekä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa. Taulukossa 6 ja kuvissa 3 ja 4 esitetään ensisijaista päätetapahtumaa eli etenemisvapaata elinaikaa koskevat tulokset tehon ensisijaisissa populaatioissa (*gBRCA*mut-kohortti ja koko non-*gBRCA*mut-kohortti).

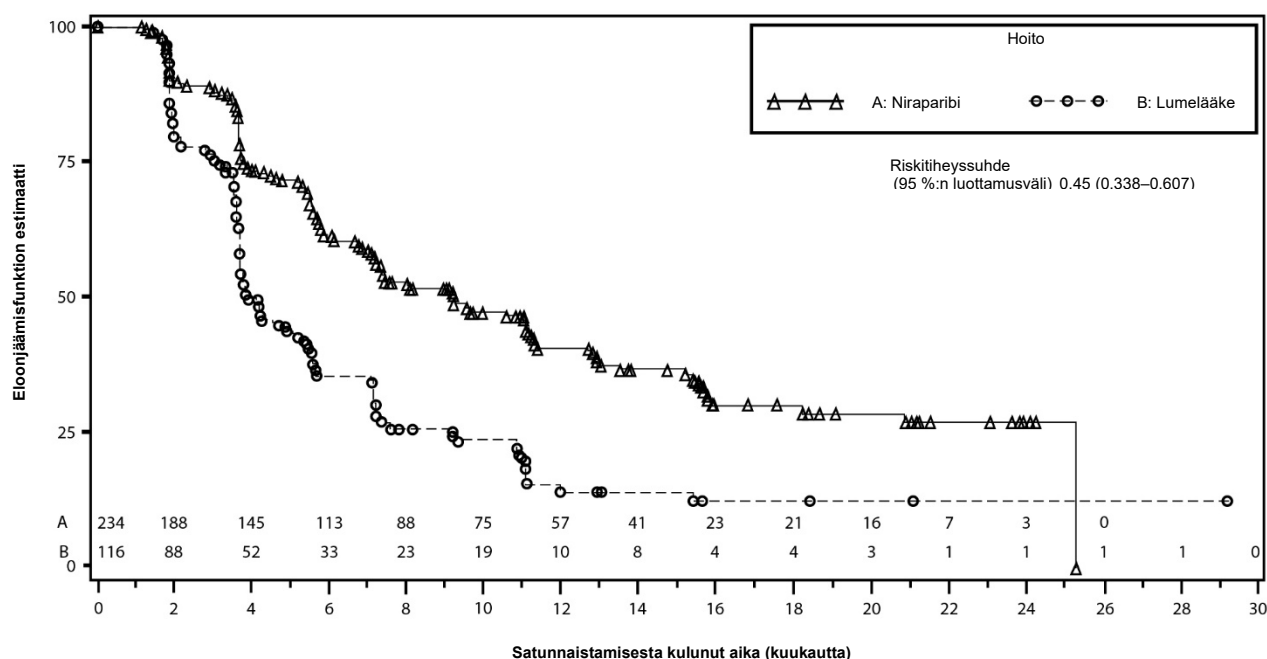
Taulukko 6: Yhteenveto NOVA-tutkimuksen ensisijaista tavoitetta koskevista tuloksista

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

Kuva 3: NOVA: Kaplan-Meierin käyrä *gBRCA*mut-kohortin etenemisvapaasta elinajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaikien mukainen populaatio (ITT), N = 203)



Kuva 4: NOVA: Kaplan-Meierin käyrä koko non-gBRCAmut-kohortin etenemisvapaasta elinajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaikeen mukainen populaatio, N = 350)



Toissijaiset tehon päätapahtumat NOVA-tutkimuksessa

Loppuanalyysissä PFS2-mediaani gBRCAmut-kohortissa oli 29,9 kuukautta niraparibia saaneilla potilailla ja 22,7 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla (HR = 0,70; 95 %:n luottamusväli: 0,50–0,97). Non-gBRCAmut-kohortissa PFS2-mediaani oli niraparibia saaneilla potilailla 19,5 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,1 kuukautta (HR = 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,63–1,02).

Kokonaiselinajan loppuanalyysissä OS-mediaani gBRCAmut-kohortissa (n = 203) oli niraparibia saaneilla potilailla 40,9 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 38,1 kuukautta (HR = 0,85; 95 %:n luottamusväli: 0,61–1,20). gBRCAmut-kohortin OS-tuosten kypsyys oli 76 %.

Non-gBRCAmut-kohortissa (n = 350) OS-mediaani oli niraparibia saaneilla potilailla 34,8 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla (HR = 1,06; 95 %:n luottamusväli: 0,81–1,37).

Non-gBRCAmut-kohortin OS-tulosten kypsyys oli 79 %.

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) niraparibilille lisääntyi annoksesta riippuvalla tavalla, kun niraparibiannos kasvoi 30 mg:sta 400 mg:aan. Niraparibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 73 prosenttia, mikä tarkoittaa minimaalista ensikierron vaikutusta. Niraparibin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä yksilöiden välisten erojen biologisessa hyväksikäytettävyydessä variaatiokerroin (CV) arvioitiin olevan 31 %.

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

Tabletti- ja kapselimuotojen on osoitettu olevan keskenään bioekvivalentteja. Kun 108 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin paasto-olosuhteissa joko yksi 300 mg:n tabletti tai kolme 100 mg:n kapselia niraparibia, geometrinen keskiarvojen suhteiden (tabletti vs. kapseli) 90 %:n luottamusvälit asettuivat C_{max} -, AUC_{last} - ja AUC_{∞} -arvojen osalta bioekvivalenssin raja-arvojen (0,80 ja 1,25) välille.

Jakautuminen

Niraparibi sitoutui kohtalaisesti proteiineihin ihmisen plasmassa (83 %), pääasiassa seerumin albumiiniin. Niraparibin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) oli syöpäpotilailla 1 311 l (kun potilaan paino on 70 kg) (CV 116 %), mikä viittaa siihen, että niraparibin kudonjakautuminen on laajaa.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Suun kautta otetun 300 mg:n niraparibikerta-annoksen jälkeen niraparibin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 48–51 tuntia (noin 2 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä niraparibin ilmeinen kokonaispuhdistuma (CL/F) oli syöpäpotilailla 16,5 l/h (CV 23,4 %).

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

Erityispopulaatio

Munuaisten vajaatoiminta

Potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievää (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min) ja keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla niraparibin puhdistuma oli lievästi heikentynyt verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (7–17 % suurempi altistuminen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa).

ja 17-38% suurempi altistuminen keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa). Erot altistumisessa eivät edellytä annoksen muuttamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut potilaita, joilla olisi ollut vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka olisivat käyneet hemodialyysissä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä maksan vajaatoiminta (n = 155) ei vaikuttanut niraparibin puhdistumaan. Syöpäpotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa NCI-ODWG -kriteerejä käytettiin maksan vajaatoiminta-asteen luokitteluun, niraparibin AUC_{inf} keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n = 8) oli 1,56 (90 % CI: 1,06-2,30) kertaa niraparibin AUC_{inf} -arvo potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 9) 300 mg kerta-annoksen antamisen jälkeen. Niraparibiannoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut niraparibin C_{max} -arvoon eikä niraparibin sitoutumiseen proteiineihin. Niraparibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Paino, ikä ja rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä Niraparibin jakaantumistilavuus kasvoi painon lisääntyessä. Painon ei havaittu vaikuttavan puhdistumaan tai kokonaisaltistukseen. Farmakokinetiikan perusteella paino ei edellytä annosmuutoksia.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä Niraparibin puhdistuma pienentyi iän myötä. Niraparibialtistuksen arvioitiin olevan 23 % suurempi 91-vuotiailla potilailla kuin 30-vuotiailla potilailla. Iän ei kuitenkaan katsota edellyttävän annosmuutoksia.

Eri etnisistä taustoista saatuja tietoja ei ole riittävästi, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä etnisen taustan vaikutuksesta niraparibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Niraparibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusfarmakologia

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

Toistuvan annoksen myrkyllisyys

Spermatogeneesin heikentymistä havaittiin rotilla ja koirilla kliinisesti käytettyjä pienemmillä altistumistasoilla, ja ne korjaantuivat yleensä neljän viikon kuluessa siitä, kun lääkkeen anto oli lopetettu.

Genotoksisuus

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

ihmisille.

Lisääntymistoksikologia

Niraparibilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus

Niraparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Magnesiumstearaatti

Laktoosimonohydraatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E 171)

Liivate

Briljanttisininen FCF (E 133)

Erytrosiini (E 127)

Tartratsiini (E 102)

Painomuste

Sellakka (E 904)

Propyleeniglykoli (E 1520)

Kaliumhydroksidi (E 525)

Musta rautaoksidi (E 172)

Natriumhydroksidi (E 524)

Povidoni (E 1201)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 marraskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 34,7 mg laktoosimonohydraattia (katso kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Harmaa, soikea (12 mm × 8 mm) kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrus ”100” ja toisella puolella kaiverrus ”Zejula”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zejula on tarkoitettu käytettäväksi:

- monoterapiana edennyttä epiteelistä (FIGO-asteet III ja IV) korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun päättyneellä platinapohjaisella ensilinjan solunsalpaajahoidolla on saavutettu edelleen jatkuva (täydellinen tai osittainen) hoitovaste.
- monoterapiana uusiutunutta platinaherkkää korkean pahanlaatuisuusasteen (high grade) seroosia epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla on saavutettu (täydellinen tai osittainen) hoitovaste.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito

Zejula-valmisteen suositeltu aloitusannos on 200 mg (kaksi 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Jos potilas painaa ≥ 77 kg ja lähtötilanteen verihiutaleiden määrä on $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, Zejula-valmisteen suositeltu aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4 ja 4.8.).

Uusiutuneen munasarjasyövän ylläpitohoito

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

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

Hoitoa suositellaan jatkettavan sairauden etenemiseen tai toksisuuden esiintymiseen saakka.

Annoksen unohtaminen

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

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Suosittelut annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi on lueteltu taulukoissa 1, 2 ja 3.

Yleensä hoito suositellaan keskeytettävän (kuitenkin enintään 28 peräkkäisen päivän ajaksi), jotta potilas voi toipua haittavaikutuksesta, ja jatkettavan sen jälkeen samalla annoksella. Jos haittavaikutus toistuu, on suositeltavaa keskeyttää hoito ja aloittaa se uudelleen pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutukset pysyvät 28 päivän keskeytyksen jälkeenkin, Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa. Ellei haittavaikutuksia saada hallintaan tällä tavalla (annon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen), Zejula-hoito on suositeltavaa lopettaa.

Taulukko 1: Suositellut annoksen muutokset haittavaikutusten vuoksi		
Aloituserä	200 mg	300 mg
Ensimmäinen annospienennys	100 mg/vrk	200 mg/vrk (kaksi 100 mg:n tablettiä)
Toinen annospienennys	Lopeta Zejula-hoito.	100 mg/vrk* (yksi 100 mg:n tabletti)

*Jos annosta on tarpeen pienentää alle tason 100 mg/vrk, Zejula-hoito on lopetettava.

Taulukko 2: Annoksen muutokset muiden kuin hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
Muu kuin hematologinen CTCAE-vaikeusasteen* ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, kun sen ehkäisy ei ole mahdollista tai kun haittavaikutus jatkuu hoidosta huolimatta	<p>Ensimmäinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. <p>Toinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi tai kunnes haittavaikutus on hävinnyt. Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella tai lopeta se taulukon 1 ohjeiden mukaisesti.
CTCAE-vaikeusasteen ≥ 3 hoitoon liittyvä haittavaikutus, joka kestää yli 28 päivää, kun potilaalle annetaan Zejulaa 100 mg/päivä	Lopeta hoito.

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

Taulukko 3: Annoksen muutokset hematologisten haittavaikutusten vuoksi
Zejula-hoidon aikana on havaittu hematologisia haittavaikutuksia etenkin hoidon aloitusvaiheessa. Sen vuoksi suositellaan, että potilaan täydellistä verenkuvaa seurataan viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja annosta muutetaan tarpeen mukaan. Ensimmäisen kuukauden jälkeen täydellistä verenkuvaa suositellaan seurattavan kuukausittain ja sen jälkeen säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksilöllisten laboratorioarvojen perusteella viikoittainen seuranta toisen hoitokuukauden ajan voi olla tarpeen.

Taulukko 3: Annoksen muutokset hematologisten haittavaikutusten vuoksi	
Hematologinen haittavaikutus, joka vaatii verensiirtoa tai hematopoeettisen kasvutekijän antamista	<ul style="list-style-type: none"> Potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on $\leq 10\,000/\mu\text{l}$, on harkittava verihiutaleiden siirtoa. Jos potilaalla on muita verenvuodon riskitekijöitä, esimerkiksi hyytymisenestolääkkeiden tai verihiutaleiden estolääkkeiden samanaikainen käyttö, niiden keskeyttämistä on harkittava ja/tai potilaalle on siirrettävä enemmän verihiutaleita. Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella.
Verihiutaleiden määrä $< 100\,000/\mu\text{l}$	<p>Ensimmäinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. Aloita Zejula-hoito uudestaan samalla tai pienemmällä annoksella kliinisen arvioinnin perusteella taulukon 1 mukaisesti. Jos verihiutalemäärä on $< 75\,000/\mu\text{l}$ missä tahansa hoidon vaiheessa, aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.
	<p>Toinen ilmaantumiskerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes verihiutaleiden määrä on $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. Lopeta Zejula-hoito, ellei verihiutaleiden määrä palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
Neutrofiilien määrä $< 1\,000/\mu\text{l}$ tai hemoglobiiniarvo $< 8\text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Zejula-hoito enintään 28 päivän ajaksi ja seuraa veriarvoja viikoittain, kunnes neutrofiilien määrä on $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ tai kunnes hemoglobiiniarvo on $\geq 9\text{ g/dl}$. Aloita Zejula-hoito uudestaan pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. Lopeta Zejula-hoito, ellei neutrofiilien määrä ja/tai hemoglobiiniarvo palaudu hyväksyttävälle tasolle niiden 28 päivän aikana, kun potilas ei saa hoitoa, tai jos potilaan annosta on jo pienennetty annokseen 100 mg kerran päivässä.
Myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myeloisen leukemian diagnoosi vahvistettu	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta Zejula-hoito pysyvästi.

Pienipainoiset potilaat, jotka saavat ylläpitohoitoa uusiutuneeseen munasarjasyöpään

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää maksan vajaatoimintaa (joko aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > viitearvojen yläraja ja kokonaisbilirubiini (TB) ≤ viiterajan yläraja tai mikä tahansa ASAT ja TB > 1,0 – 1,5 x viiterajan yläraja). Potilalle, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (mikä tahansa ASAT ja TB > 1,5 – 3,0 x viiterajan yläraja) suositeltu Zejulan aloitusannos on 200 mg kerran päivässä. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole (mikä tahansa ASAT ja TB > 3 x viiterajan yläraja), joten näillä potilailla lääkettä on käytettävä varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joiden ECOG-suorituskykyluokka on 2–4

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Zejula on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta.

On suositeltavaa ottaa Zejula -tabletit ilman ruokaa (vähintään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen) tai kevyen aterian kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset haittavaikutukset

Zejula-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologisia haittavaikutuksia (trombosytopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa) (ks. kohta 4.8). Pienipainoisilla potilailla tai potilailla, joilla lähtötilanteen verihiutaleiden määrä on pienentynyt saattaa olla suurentunut riski asteen 3 tromposytopeniaan (ks. kohta 4.2.)

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

Jos potilaalle kehittyy vaikeaa ja itsepintaista hematologista toksisuutta (mukaan lukien pansytopeniaa), joka ei häviä 28 päivän kuluessa lääkityksen keskeyttämisestä, Zejula-hoito on lopetettava.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa (MDS/AML), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu Zejula-monoterapiaa tai yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kliinisisä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Ennen myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myelooisen leukemian kehittymistä näiden potilaiden Zejula-hoito oli kestänyt kliinisisä tutkimuksissa 0,5 kuukaudesta > 4,9 vuoteen. Tapaukset olivat sekundaariselle syöpähoitoon liittyvälle myelodysplastiselle oireyhtymälle / akuutille myelooiselle leukemialle tyypillisiä. Kaikki potilaat olivat saaneet platinaa sisältäviä kemoterapiahoitoja, ja monet olivat saaneet myös muita DNA:ta vaurioittavia lääkkeitä ja sädehoitoa. Jotkin potilaat olivat sairastaneet luumydinlamaa. NOVA-tutkimuksessa myelodysplastisen oireyhtymän/akuutin myelooisen leukemian ilmaantuvuus oli korkeampi gBRCAmut-kohortissa (7,4 %) kuin non-gBRCAmut-kohortissa (1,7 %).

Jos myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa epäillään tai potilaalla on pitkittynyt hematologinen toksisuus, potilas on lähetettävä hematologille lisäarviointia varten. Jos myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia vahvistetaan, Zejula-hoito on keskeytettävä ja potilas hoidettava asianmukaisesti.

Hypertensio ja hypertensiivinen kriisi

Zejulan käyttöön liittyvästä hypertensiosta ja hypertensiivisestä kriisistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Olemassa oleva hypertensio on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen Zejula-hoidon aloittamista. Zejula-hoidon aikana verenpainetta on seurattava vähintään viikoittain kahden kuukauden ajan, tämän jälkeen kuukausittain ensimmäisen vuoden ajan ja sen jälkeen säännöllisesti. Verenpaineen kotiseurantaa voidaan harkita joillain potilailla, ohjeistaen heitä olemaan yhteydessä lääkäriin mikäli verenpaine kohoaa.

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Zejula-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu PRES:ä (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, palautuva neurologinen häiriö, joka voi ilmetä nopeasti kehittyvinä oireina kuten kouristuskohtauksina, päänsärkynä, mielentilan muutoksina, näköhäiriöinä ja kortikaalisena sokeutena, ja oireisiin saattaa liittyä hypertensiota. PRES-diagnoosin varmistaminen vaatii aivojen kuvantamistutkimuksen, mieluiten magneettikuvannuksen (MRI).

Jos potilaalla diagnosoidaan PRES, suositellaan Zejula-hoidon lopettamista ja verenpaineen sekä muiden oireiden asianmukaista hoitoa. Zejula-hoidon uudelleen aloittamisen turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on aikaisemmin todettu PRES.

Raskaus/ehkäisy

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

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilta potilailta kerätyn datan perusteella niraparibialtistus saattaa olla suurentunut vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tästä syystä kyseisiä potilaita tulee seurata huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Laktoosi

Zejula -kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Niraparibin ja rokotteiden tai immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmää ei ole tutkittu.

Tietoja niraparibin käytöstä yhdessä sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa on vähän. Varovaisuutta on noudatettava, jos niraparibia käytetään yhdessä rokotteiden, immunosuppressiivisten aineiden tai muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset niraparibiin

Niraparibi CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) substraattina

Niraparibi on karboksyyliesterasaasin ja UDP-glukuronosyylitransferaasin substraatti *in vivo*. Niraparibin oksidatiivinen metabolia on vähäistä *in vivo*. Zejulan annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän (esimerkiksi itrakonatsoli, ritonaviiri ja klaritromysiini) tai indusoivan (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepsiini ja fenytoiini) CYP-entsyymejä.

Niraparibi effluksikuljettajaproteiinien (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) substraattina

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

Niraparibi ei ole sappisuolapumpun (BSEP:n) tai monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 2:n (MRP2) substraatti. Ensisijainen päämetaboliitti M1 ei ole Pgp:n, BCRP:n, BSEP:n tai MRP2:n substraatti. Niraparibi ei ole monilääke- ja toksiiniekstruusio (MATE)-1:n tai MATE-2:n substraatti, kun taas M1 on kummankin substraatti.

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

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

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

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

kuljettajaproteiinia (esimerkiksi probenesidi), OAT3-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi probenesidi, diklofenaakki) tai OCT2-kuljettajaproteiinia (esimerkiksi simetidiini, kinidiini).

Niraparibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

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

UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) esto

Niraparibilla ei ollut estävää vaikutusta UGT-isomuotoihin (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ja UGT2B7) 200 µM asti *in vitro*. Siksi kliinisesti merkityksellisen UGT-eston mahdollisuus on niraparibilla minimaalinen.

CYP-entsyymien (CYP1A2 ja CYP3A4) indusointi

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

Effluksikuljettajaproteiinien (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ja MATE1/2) esto

Niraparibi ei ole BSEP:n tai MRP2:n estäjä. *In vitro* niraparibi estää P-gp:tä hyvin heikosti, ja BCRP:n osalta estävä pitoisuus $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ ja $5,8 \mu\text{M}$. Näin ollen kliinisesti merkityksellistä, joskin epätodennäköistä, yhteisvaikutusta, joka liittyy näiden effluksikuljettajaproteiinien estoon, ei voida sulkea pois. On siis syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään BCRP:n substraatteihin (kuten irinotekaani, rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini ja metotreksaatti). Niraparibi on MATE1:n ja MATE2:n estäjä (IC_{50} -arvot ovat $0,18 \mu\text{M}$ ja $\leq 0,14 \mu\text{M}$). Sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja (kuten metformiini), plasmapitoisuuksien suurenemista ei voida sulkea pois.

Tärkein päämetaboliitti M1 ei vaikuta olevan Pgp:n, BCRP:n, BSEP:n, MRP2:n tai MATE1/2:n estäjä.

Maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) esto

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

In vitro niraparibi estää heikosti orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:tä (OCT1); estävä pitoisuus $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. On syytä olla varovainen, kun niraparibi yhdistetään sellaisiin vaikuttaviin aineisiin, joiden soluunoton kuljettajaproteiini on OCT1 (esimerkiksi metformiini).

Munuaisten soluunoton kuljettajaproteiinien (OAT1, OAT3 ja OCT2) esto

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

Kaikki kliiniset tutkimukset on tehty vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

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

Raskaus

Tietoja niraparibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tai niitä on vain vähän. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Niraparibi voi vaikutusmekanisminsa vuoksi aiheuttaa haittaa alkion tai sikiölle, mukaan lukien alkion kuoleman ja teratogeenisiä vaikutuksia, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Zejulaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zejulalla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Zejulaa käyttävillä potilailla voi esiintyä asteniaa, väsymystä, huimausta tai keskittymisvaikeuksia. Potilaiden, joilla esiintyy näitä oireita, on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikkien vaikeusasteiden haittavaikutuksia, joita ilmaantui ≥ 10 prosentille 851:stä Zejulaa monoterapiana saaneesta potilaasta PRIMA-tutkimuksen (aloitusannos 200 mg tai 300 mg) ja NOVA-tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa, olivat pahoinvointi, anemia, trombositopenia, väsymys, ummetus, oksentelu, päänsärky, unettomuus, verihiutaleiden määrän väheneminen, neutropenia, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, ripuli, hengenahdistus, hypertensio, astenia, huimaus, neutrofiilien määrän väheneminen, yskä, nivelkipu, selkäkipu, valkosolujen määrän väheneminen sekä kuumat aallot.

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

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisten tutkimusten ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan perusteella potilailla, jotka saivat Zejulaa monoterapiana (ks. taulukko 4). Haittavaikutusten yleisyys perustuu PRIMA- ja NOVA-tutkimusten yhdistettyyn tietoon haittavaikutuksista (kiinteä aloitusannos 300 mg/vrk), jossa potilaan altistuminen tunnetaan ja määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Kaikkien CTCAE*- vaikeusasteiden yleisyys	CTCAE*-vaikeusasteen 3 tai 4 yleisyys
Infektiot	Hyvin yleinen Virtsatieinfektio Yleinen Keuhkoputkitulehdus, sidekalvotulehdus	Melko harvinainen Virtsatieinfektio Keuhkoputkitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia**	Yleinen Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia**
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia, leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia, kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Trombosytopenia, anemia, neutropenia Yleinen Leukopenia Melko harvinainen Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen Yliherkkyys†	Melko harvinainen Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Heikentynyt ruokahalu Yleinen Hypokalemia	Yleinen Hypokalemia Melko harvinainen Heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Unettomuus Yleinen Ahdistuneisuus, masennus, kognitiivinen heikentyminen†† Melko harvinainen sekavuus	Melko harvinainen Unettomuus, ahdistuneisuus, masennus, sekavuus
Hermosto	Hyvin yleinen Päänsärky, huimaus Yleinen Makuhäiriöt Harvinainen Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)**	Melko harvinainen Päänsärky
Sydän	Hyvin yleinen Sydämentykytys Yleinen Takykardia	
Verisuonisto	Hyvin yleinen Hypertensio Harvinainen Hypertensiivinen kriisi	Yleinen Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Hengenahdistus, yskä, nenänielun tulehdukset Yleinen Nenäverenvuoto Melko harvinainen pneumoniitti	Melko harvinainen Hengenahdistus, nenäverenvuoto, pneumoniitti

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

*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.02

** Perustuu niraparibin kliinisten tutkimusten tietoihin. Tämä ei rajoitu pivotaaliseen ENGOT-OV16 monoterapiatutkimukseen.

† käsittää yliherkkyyden, yliherkkyyden lääkeaineille, anafylaktisen reaktion, lääkeainehottuman, angioödeeman ja urtikarian.

†† käsittää muistin heikkenemisen, keskittymisvaikeudet.

Potilailla, jotka saivat Zejula-hoitoa aloitusannoksella 200 mg lähtötilanteen painon tai verihäviömäärän perusteella, haittavaikutusten esiintymistiheys oli samankaltainen tai pienempi kuin potilailla, joilla oli käytössä kiinteä aloitusannos 300 mg (taulukko 4).

Jäljempänä annetaan tarkempaa tietoa trombosytopenian, anemian ja neutropenian esiintymistiheyksistä.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

NOVA- ja PRIMA-tutkimuksissa Zejula-hoitoon soveltuvien potilaiden lähtötilanteen hematologiset parametrit ennen hoitoa olivat seuraavat: neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 1\,500$ solua/ μl ; verihäviäleet $\geq 100\,000$ solua/ μl ja hemoglobiini ≥ 9 g/dl (NOVA) ja ≥ 10 g/dl (PRIMA). Kliinisessä ohjelmassa hematologisia haittavaikutuksia hoidettiin laboratorioarvojen seurannalla ja annosmuutoksilla (ks. kohta 4.2).

PRIMA-tutkimuksessa potilailla, joiden Zejula-aloitusannos määräytyi lähtötilanteen painon tai verihäviöiden määrän perusteella, vähintään asteen 3 trombosytopenian esiintyminen vähentyi 48 prosentista 21 prosenttiin, vähintään asteen 3 anemian 36 prosentista 23 prosenttiin ja vähintään

asteen 3 neutropenian 24 prosentista 15 prosenttiin verrattuna potilasryhmään, jossa oli käytössä 300 mg:n kiinteä aloitusannos. Hoito lopetettiin trombosytopenian vuoksi 3 prosentilla, anemian vuoksi 3 prosentilla ja neutropenian vuoksi 2 prosentilla potilaista.

Trombosytopenia

PRIMA-tutkimuksessa 39 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 trombosytopeniaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 0,4 %. Trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 22 päivää (vaihteluväli: 15–335 päivää) ja trombosytopenian mediaanikesto 6 päivää (vaihteluväli: 1–374 päivää). Hoito lopetettiin trombosytopenian vuoksi 4 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

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

NOVA-tutkimuksessa 48:lla 367 potilaasta (13 %) esiintyi verenvuotoa ja samanaikaista trombosytopeniaa. Kaikkien trombosytopenian yhteydessä esiintyneiden verenvuototapahtumien vaikeusaste oli 1 tai 2 lukuun ottamatta yhtä tapahtumaa, jossa samanaikaisen vakavan pansytopenia-haittavaikutuksen yhteydessä todettiin vaikeusasteen 3 petekioita ja hematoomia. Trombosytopeniaa esiintyi yleisemmin potilailla, joiden verihiutaleiden määrä oli lähtötilanteessa $< 180 \times 10^9/l$. Noin 76 prosentille Zejula-hoitoa saaneista potilaista, joiden verihiutaleiden määrä oli lähtötilanteessa pieni ($< 180 \times 10^9/l$), kehittyi jonkinasteinen trombosytopenia, ja 45 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 trombosytopenia. Pansytopeniaa on havaittu < 1 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

Anemia

PRIMA-tutkimuksessa 31 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 anemiaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 2 %. Anemian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 80 päivää (vaihteluväli: 15–533 päivää) ja anemian mediaanikesto 7 päivää (vaihteluväli: 1–119 päivää). Hoito lopetettiin anemian vuoksi 2 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

NOVA-tutkimuksessa noin 50 prosentille potilaista kehittyi jonkinasteinen anemia, ja 25 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 anemia. Vaikeusasteesta riippumatta anemian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 42 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 85 päivää. Jonkinasteisen anemian mediaanikesto oli 63 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 8 päivää. Zejula-hoidon aikana voi esiintyä jatkuvasti jonkinasteista anemiaa. Kliinisessä ohjelmassa anemiaa hoidettiin laboratoriokoiseurannalla, annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2) ja tarvittaessa punasolujen siirrolla. Zejula-hoito lopetettiin anemian takia yhdellä prosentilla potilaista.

Neutropenia

PRIMA-tutkimuksessa 21 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 neutropeniaa, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 1 %. Neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 29 päivää (vaihteluväli: 15–421 päivää) ja neutropenian mediaanikesto 8 päivää (vaihteluväli 1–42 päivää). Hoito lopetettiin neutropenian vuoksi 2 prosentilla niraparibia saaneista potilaista.

NOVA-tutkimuksessa noin 30 prosentille Zejulaa saaneista potilaista kehittyi jonkinasteinen neutropenia, ja 20 prosentille potilaista kehittyi vaikeusasteen 3/4 neutropenia. Jonkinasteisen neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 27 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaaniaika oli 29 päivää. Jonkinasteisen neutropenian mediaanikesto oli 26 päivää, ja vaikeusasteen 3/4 tapahtumissa mediaanikesto oli 13 päivää. Lisäksi noin kuudelle prosentille niraparibilla hoidetuista potilaista annettiin granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) samanaikaisena neutropeniahoitona. Zejula-hoito lopetettiin neutropenian takia kahdella prosentilla potilaista.

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Kliinisissä tutkimuksissa myelodysplastista oireyhtymää (MDS) / akuuttia myelooista leukemiasa (AML) esiintyi 1 %:lla Zejula-hoitoa saaneista potilaista. Tapauksista 41 % johti kuolemaan. Ilmaantuvuus 75 kuukauden elossaoloseurannan kohdalla oli suurempi uusiutunutta munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoitolinjaa ja joilla oli itulinjan *BRCA* (*gBRCA*) -mutaatio. Kaikilla potilailla oli MDS:n/AML:n kehittymiseen myötävaikuttavia tekijöitä aiemman platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon seurauksena. Monet olivat myös saaneet muita DNA:ta vaurioittavia lääkeaineita ja sädehoitoa. Valtaosa tapauksista raportoitiin *gBRCA*-mut-potilailla. Osalla potilaista oli anamneesissa aiempi syöpä tai luuydinloma.

PRIMA-tutkimuksessa MDS:n/AML:n ilmaantuvuus oli 0,8 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

NOVA-tutkimuksessa MDS:n/AML:n kokonaisilmaantuvuus 75 kuukauden seurannan kohdalla oli 3,8 % Zejula-hoitoa saaneilla ja 1,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä ja jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoitolinjaa. MDS:n/AML:n ilmaantuvuus *gBRCA*-mut-kohortissa oli 7,4 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 3,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla ja non-*gBRCA*-mut-kohortissa 1,7 % Zejula-hoitoa saaneilla potilailla ja 0,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Hypertensio

PRIMA-tutkimuksessa 6 prosentilla Zejula-hoitoa saaneista potilaista esiintyi asteen 3/4 hypertensiota, kun vastaava osuus lumehoitoa saaneilla oli 1 %. Hypertension kehittymiseen kulunut mediaaniaika ensimmäisen annoksen jälkeen oli 50 päivää (vaihteluväli: 1–589 päivää) ja hypertension mediaanikesto 12 päivää (vaihteluväli 1–61 päivää). Hoito lopetettiin hypertension vuoksi 0 prosentilla potilaista.

NOVA-tutkimuksessa jonkinasteinen hypertensio kehittyi 19,3 prosentille Zejulalla hoidetuista potilaista. Vaikeusasteen 3/4 hypertensio ilmaantui 8,2 prosentille potilaista. Hypertensio hoidettiin nopeasti verenpainelääkkeillä. Zejula-hoito lopetettiin hypertension takia < 1 prosentilla potilaista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XK02.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito

PRIMA oli vaiheen 3 kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa platinapohjaisella ensilinjan solunsalpaajahoidolla täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneet potilaat (n = 733) satunnaistettiin saamaan niraparibia tai vastaavaa lumetta suhteessa 2:1. PRIMA-tutkimuksessa aloitusannosta 300 mg x 1 annettiin 475 potilaalle (joista 317 satunnaistettiin niraparibiryhmään ja 158 lumeryhmään) jatkuvina 28 vuorokauden hoitjaksoina. PRIMA-tutkimuksen aloitusannosta muutettiin tutkimussuunnitelman muutoksessa 2. Tämän jälkeen potilaat, joiden lähtötilanteen paino oli ≥ 77 kg ja lähtötilanteen verihiutalemäärä $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, saivat päivittäin niraparibihoitoa annoksella 300 mg (n = 34) tai lumetta (n = 21). Potilaat, joiden lähtötilanteen paino oli < 77 kg tai lähtötilanteen verihiutalemäärä $< 150\ 000/\mu\text{l}$, saivat päivittäin niraparibihoitoa annoksella 200 mg (n = 122) tai lumetta (n = 61).

Potilaat satunnaistettiin platinapohjaisen ensilinjan solunsalpaajahoidon päätyttyä (ja heidän saatuaan mahdollisesti leikkaushoitoa). Tutkimushenkilöt satunnaistettiin 12 viikon kuluessa viimeisen kemoterapianjakson ensimmäisestä päivästä. Tutkimushenkilöt saivat vähintään kuusi ja enintään yhdeksän platinapohjaista hoitjaksoa. Kirurgisen intervalli debulking-leikkauksen jälkeen tutkimushenkilöillä oli vähintään kaksi leikkauksen jälkeistä platinapohjaista hoitjaksoa. Tutkimuksesta ei suljettu pois potilaita, jotka olivat saaneet solunsalpaajahoidoa yhdistelmänä bevasitumabin kanssa mutta joille bevasitumabia ei voitu antaa ylläpitohoitona. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa PARP-entsyymien toimintaa estävää hoitoa, mukaan lukien niraparibi. Neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon ja sen jälkeisen intervallileikkaushoidon saaneilla potilailla oli joko havaittavissa olevaa jäännöstautia tai ei jäännöstautia. Tutkimuksesta suljettiin pois levinneisyysasteen III tautia sairastavat potilaat, joilla oli saavutettu primaarisen sytoreduktiivisen leikkauksen jälkeen täydellinen sytoreduktiotulos (ts. ei havaittavissa olevaa jäännöstautia). Satunnaistamisessa käytettiin seuraavia ositusperusteita: paras hoitovaste ensilinjan platinahoidon aikana (täydellinen vs. osittainen vaste), neoadjuvanttisolunsalpaajahoido (kyllä vs. ei) sekä homologisen rekombinaation puutos (HRD) (positiivinen (potilaat, joilla on homologisen rekombinaation puutos) vs. negatiivinen (potilaat, joilla ei ole homologisen rekombinaation puutosta) tai ei määritelty). Homologisen rekombinaation puutos testattiin HRD-testillä kasvainkudoksesta, jota oli otettu talteen alkuperäisen diagnoosin ajankohtana. CA-125-arvojen oli oltava normaaleja (tai CA-125-arvon piti olla > 90 prosenttia pienempi kuin lähtötilanteessa) potilaan ensilinjan hoidon aikana, ja niiden piti pysyä vakaina vähintään seitsemän päivän ajan.

Hoito aloitettiin hoitojakson 1 päivänä 1 niraparibi-annoksella 200 mg tai 300 mg tai vastaavalla lumelääkeannoksella, ja sitä annettiin kerran vuorokaudessa jatkuvina 28 päivän hoitojaksoina. Potilaat kävivät tutkimuskäynneillä joka hoitojakson aikana (4 viikon ± 3 vuorokauden välein).

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), joka määritettiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, versio 1.1) mukaisesti sokkoutetun, riippumattoman keskitetyn arvioinnin avulla. Tärkeä toissijainen tavoite oli kokonaiselinaika (OS). PFS tutkittiin hierarkkisesti: ensin potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, ja sitten koko populaatiossa. Mediaani-ikä oli 62 vuotta: vaihteluväli niraparibihoitoon satunnaistetuilla oli 32–85 vuotta ja lumehoitoon satunnaistetuilla 33–88 vuotta. 89 % kaikista potilaista oli valkoihoisia. 69 % niraparibihoitoon satunnaistetuista ja 71 % lumehoitoon satunnaistetuista potilaista oli ECOG-suorituskykyluokaltaan 0 tutkimuksen lähtötilanteessa. Koko populaatiosta 65 % sairasti levinneisyysasteen III tautia ja 35 % levinneisyysasteen IV tautia. Kasvaimen yleisin sijainti koko populaatiossa (≥ 80 % potilaista) oli munasarja; kasvaimen yleisin (> 90 % potilaista) histologinen tyyppi oli seroosi. 67 % potilaista sai neoadjuvanttisolunsalpaajahoitoa. 69 prosentilla potilaista platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito oli tuottanut täydellisen hoitovasteen. Kaikkiaan 6 niraparibipotilasta oli saanut munasarjasyövän aiempaan hoitona bevasitsumabia.

PRIMA-tutkimuksessa PFS oli tilastollisesti merkitsevästi parempi niraparibihoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin lumehoitoon satunnaistetuilla potilailla sekä potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, että koko populaatiossa (taulukko 5 ja kuvat 1 ja 2).

Toissijaisiin tehon päätetapahtumiin kuuluivat etenemisvapaa elinaika ensimmäisen myöhemmän hoidon jälkeen (PFS2) ja kokonaiselinaika (OS) (taulukko 5).

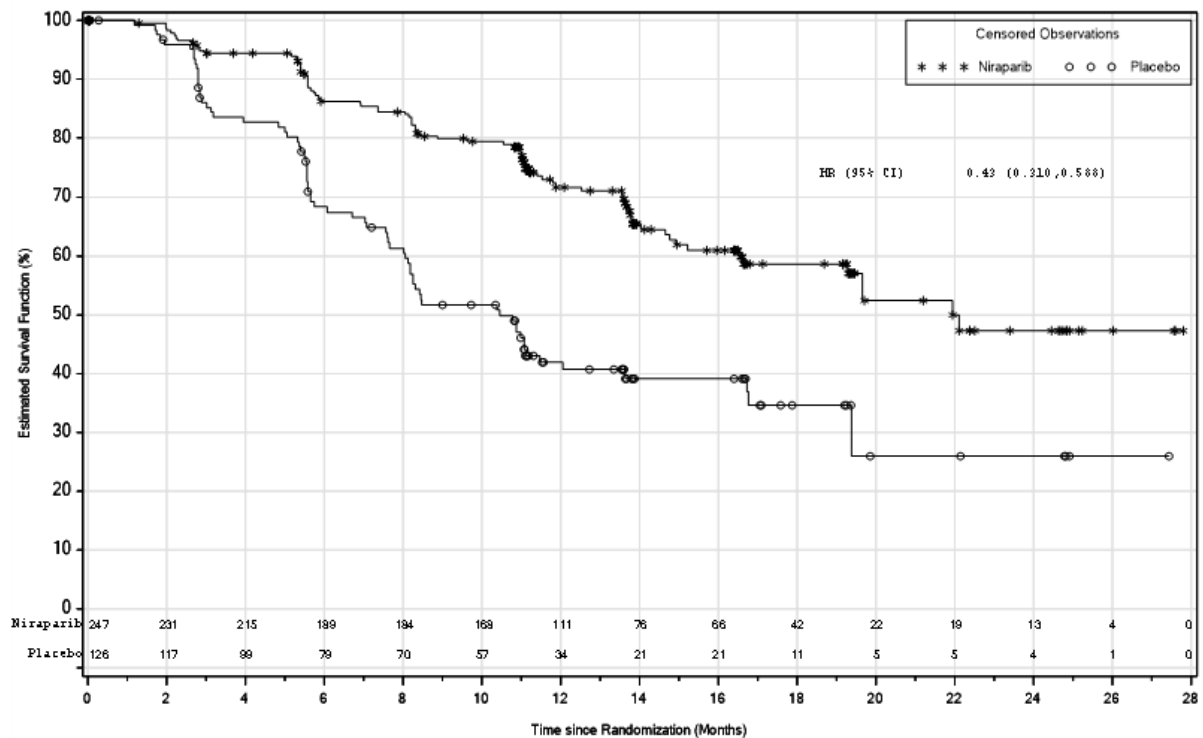
Taulukko 5: Tehoon liittyvät tulokset – PRIMA (sokkoutettu, riippumaton, keskitetty arviointi)

	Potilaat, joilla homologisen rekombinaation puutos		Koko populaatio	
	Niraparibi (N = 247)	Lume (N = 126)	Niraparibi (N = 487)	Lume (N = 246)
PFS-mediaani (95 %:n luottamusväli)	21,9 (19,3 – ei arvioitavissa)	10,4 (8,1–12,1)	13,8 (11,5–14,9)	8,2 (7,3–8,5)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,43 (0,31–0,59)		0,62 (0,50–0,76)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2 Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,84 (0,485–1,453)		0,81 (0,577–1,139)	
OS* Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,61 (0,265–1,388)		0,70 (0,44–1,11)	

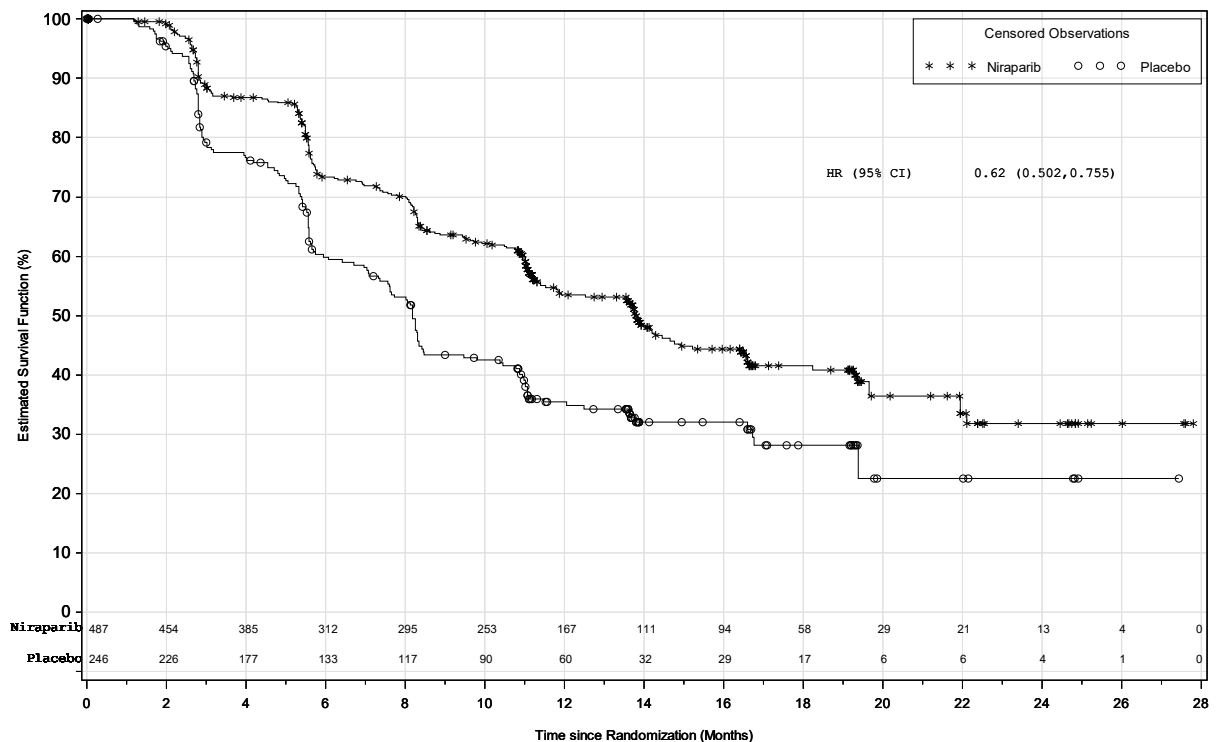
PFS = etenemisvapaa elinaika; OS = kokonaiselinaika; PFS2 = etenemisvapaa elinaika ensimmäisen myöhemmän hoidon jälkeen.

*Ensisijaisen PFS-analyysin ajankohtana arvioitu elossaolo-osuus kahden vuoden kuluttua satunnaistamisesta oli Zejula-hoitoa saaneilla 84 % ja lumehoitoa saaneilla 77 % koko populaatiossa. PFS2- ja OS-tiedot eivät vielä ole kypsät.

Kuva 1: PRIMA: etenemisvapaa elinaika (PFS) potilailla, joiden kasvaimissa oli homologisen rekombinaation puutos (ITT-populaatio, N = 373)



Kuva 2: PRIMA: etenemisvapaa elinaika (PFS) koko populaatiossa (ITT-populaatio, N = 733)



Alaryhmäanalyysit

Potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos, *BRCA*-mutaatioposiivista munasarjasyöpää sairastaneiden potilaiden alaryhmässä (N = 223) havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,40 (95 %:n luottamusväli: 0,27–0,62). Alaryhmässä, jossa potilailla oli homologisen rekombinaation puutos mutta

ei *BRCA*-mutaatiota (N = 150), havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,50 (95 %:n luottamusväli: 0,31–0,83). Potilailla, joilla ei ollut homologisen rekombinaation puutosta (N = 249), havaittu riskiteheyksien suhde oli 0,68 (95 %:n luottamusväli: 0,49–0,94).

Eksploraatiivisissa alaryhmäanalyysissä potilailla, jotka saivat Zejula-hoitoa annoksella 200 mg tai 300 mg lähtötilanteen painon tai verihäviömäärän perusteella, tehotulokset (tutkijan arvioima PFS) olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli homologisen rekombinaation puutos (riskiteheyksien suhde 0,54; 95 %:n luottamusväli: 0,33–0,91), ja koko populaatiossa (riskiteheyksien suhde 0,68; 95 %:n luottamusväli: 0,49–0,94). Potilailla, joilla ei ollut homologisen rekombinaation puutosta 200 mg:n annos vaikutti johtavan vähäisempään hoitovaikutukseen kuin 300 mg:n annos.

Uusiutuneen platinaherkän munasarjasyövän ylläpitohoito

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

Kummassakin kohortissa satunnaistaminen ositettiin seuraavilla perusteilla: sairauden etenemiseen viimeistä edellisen, ennen tutkimukseen osallistumista annetun platinahoidon jälkeen kulunut aika (6 - < 12 kuukautta ja \geq 12 kuukautta), bevasitumabin mahdollinen käyttö viimeistä edellisen tai viimeisen platinahoidon yhteydessä ja paras vaste viimeisimmän platinahoidon aikana (täydellinen vaste ja osittainen vaste).

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

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

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

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

Etenemisvapaata elinaikaa koskeva ensisijainen tehoanalyysin määritti sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho, ja se määritettiin ja arvioitiin prospektiivisesti *gBRCA*mut-kohortin ja non-*gBRCA*mut-kohortin osalta erikseen. Kokonaiselinajan (OS) analyysit olivat toissijaisia tulosuuttujia.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kemoterapiavapaa aika (chemotherapy-free interval, CFI), aika ensimmäiseen seuraavaan hoitoon (time to first subsequent therapy, TFST), etenemisvapaa elinaika ensimmäistä hoitoa seuraavan hoidon jälkeen (PFS2) ja kokonaiselinaika (OS).

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

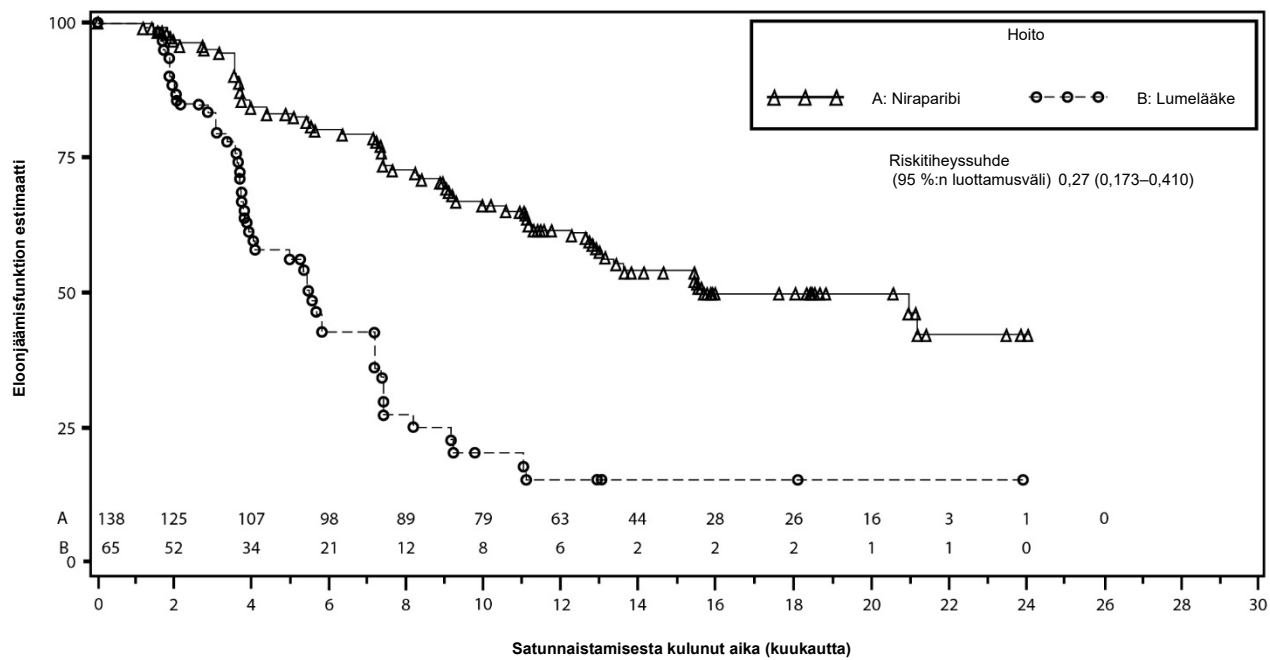
Hoitojaksojen mediaanimäärä *gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (14 vs. 7 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (54,4 % vs. 16,9 %). Hoitojaksojen mediaanimäärä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa oli suurempi niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (8 vs. 5 hoitojaksoa). Useimmat potilaat niraparibiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä jatkoivat hoitoa yli 12 kuukautta (34,2 % vs. 21,1 %).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite, tilastollisesti merkitsevästi parantunut etenemisvapaa elinaika pelkällä niraparibilla annettavassa ylläpito-hoidossa suhteessa lumelääkkeeseen, saavutettiin *gBRCA*mut-kohortissa sekä koko non-*gBRCA*mut-kohortissa. Taulukossa 6 ja kuvissa 3 ja 4 esitetään ensisijaista päätetapahtumaa eli etenemisvapaata elinaikaa koskevat tulokset tehon ensisijaisissa populaatioissa (*gBRCA*mut-kohortti ja koko non-*gBRCA*mut-kohortti).

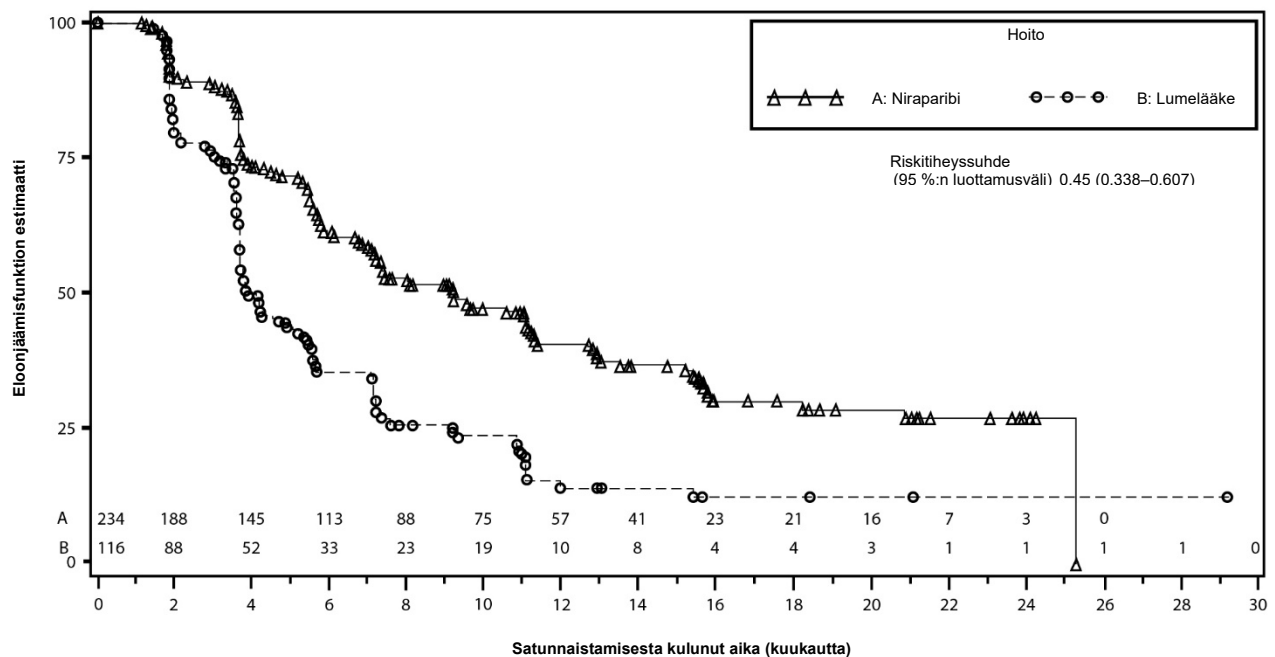
Taulukko 6: Yhteenveto NOVA-tutkimuksen ensisijaista tavoitetta koskevista tuloksista

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

Kuva 3: NOVA: Kaplan-Meierin käyrä *gBRCA*mut-kohortin etenemisvapaasta elinajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaikien mukainen populaatio (ITT), N = 203)



Kuva 4: NOVA: Kaplan-Meierin käyrä koko non-gBRCAmut-kohortin etenemisvapaasta elinajasta riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella (hoitoaiken mukainen populaatio, N = 350)



Toissijaiset tehon päätetapahtumat NOVA-tutkimuksessa

Loppuanalyysissä PFS2-mediaani gBRCAmut-kohortissa oli 29,9 kuukautta niraparibia saaneilla potilailla ja 22,7 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla (HR = 0,70; 95 %:n luottamusväli: 0,50–0,97). Non-gBRCAmut-kohortissa PFS2-mediaani oli niraparibia saaneilla potilailla 19,5 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,1 kuukautta (HR = 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,63–1,02).

Kokonaiselinajan loppuanalyysissä OS-mediaani gBRCAmut-kohortissa (n = 203) oli niraparibia saaneilla potilailla 40,9 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 38,1 kuukautta (HR = 0,85; 95 %:n luottamusväli: 0,61–1,20). gBRCAmut-kohortin OS-tulosten kypsyys oli 76 %.

Non-gBRCAmut-kohortissa (n = 350) OS-mediaani oli niraparibia saaneilla potilailla ja 34,8 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla (HR = 1,06; 95 %:n luottamusväli: 0,81–1,37).

Non-gBRCAmut-kohortin OS-tulosten kypsyys oli 79 %.

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) niraparibilille lisääntyi annoksesta riippuvalla tavalla, kun niraparibiannos kasvoi 30 mg:sta 400 mg:aan. Niraparibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 73 prosenttia, mikä tarkoittaa minimaalista ensikierron vaikutusta. Niraparibin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä yksilöiden välisten erojen biologisessa hyväksikäytettävyydessä variaatiokerroin (CV) arvioitiin olevan 31 %.

Runsasrasvaisen aterian jälkeen niraparibin (tablettiformulaatio) C_{max} nousi 11 % ja AUC_{inf} 28 % verrattuna arvoihin, jotka todettiin paastotilan annostelussa potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia (ks. kohta 4.2).

Tabletti- ja kapselimuotojen on osoitettu olevan keskenään bioekvivalentteja. Kun 108 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin paasto-olosuhteissa joko yksi 300 mg:n tabletti tai kolme 100 mg:n kapselia niraparibia, geometrinen keskiarvojen suhteiden (tabletti vs. kapseli) 90 %:n luottamusvälit asettuivat C_{max} -, AUC_{last} - ja AUC_{∞} -arvojen osalta bioekvivalenssin raja-arvojen (0,80 ja 1,25) välille.

Jakautuminen

Niraparibi sitoutui kohtalaisesti proteiineihin ihmisen plasmassa (83 %), pääasiassa seerumin albumiiniin. Niraparibin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) oli syöpäpotilailla 1 311 l (kun potilaan paino on 70 kg) (CV 116 %), mikä viittaa siihen, että niraparibin kudonjakautuminen on laajaa.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Suun kautta otetun 300 mg:n niraparibikerta-annoksen jälkeen niraparibin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 48–51 tuntia (noin 2 vuorokautta). Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä niraparibin ilmeinen kokonaispuhdistuma (CL/F) oli syöpäpotilailla 16,5 l/h (CV 23,4 %).

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

Erityispopulaatio

Munuaisten vajaatoiminta

Potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievää (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min) ja keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa

sairastavilla potilailla niraparibin puhdistuma oli lievästi heikentynyt verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (7-17 % suurempi altistuminen lievässä munuaisten vajaatoiminnassa ja 17-38% suurempi altistuminen keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa). Erot altistumisessa eivät edellytä annoksen muuttamista. Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut potilaita, joilla olisi ollut vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka olisivat käyneet hemodialyysissä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten potilastietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievä maksan vajaatoiminta (n = 155) ei vaikuttanut niraparibin puhdistumaan. Syöpäpotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa NCI-ODWG -kriteerejä käytettiin maksan vajaatoiminta-asteen luokitteluun, niraparibin AUC_{inf} keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (n = 8) oli 1,56 (90 % CI: 1,06-2,30) kertaa niraparibin AUC_{inf} -arvo potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta (n = 9) 300 mg kerta-annoksen antamisen jälkeen. Niraparibiannoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut niraparibin C_{max} -arvoon eikä niraparibin sitoutumiseen proteiineihin. Niraparibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Paino, ikä ja rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä Niraparibin jakaantumistilavuus kasvoi painon lisääntyessä. Painon ei havaittu vaikuttavan puhdistumaan tai kokonaisaltistukseen. Farmakokinetiikan perusteella paino ei edellytä annosmuutoksia.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä Niraparibin puhdistuma pienentyi iän myötä. Niraparibialtistuksen arvioitiin olevan 23 % suurempi 91-vuotiailla potilailla kuin 30-vuotiailla potilailla. Iän ei kuitenkaan katsota edellyttävän annosmuutoksia.

Eri etnisistä taustoista saatuja tietoja ei ole riittävästi, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä etnisen taustan vaikutuksesta niraparibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Niraparibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusfarmakologia

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

Toistuvan annoksen myrkyllisyys

Spermatogeneesin heikentymistä havaittiin rotilla ja koirilla kliinisesti käytettyjä pienemmillä altistumistasoilla, ja ne korjaantuivat yleensä neljän viikon kuluessa siitä, kun lääkkeen anto oli lopetettu.

Genotoksisuus

Bakteerimutageenisuustestissä (Amesin testi) niraparibi ei ollut mutageeninen, mutta nisäkkäiden kromosomipoiikkeavuustestissä *in vitro* ja rottien luuytimen mikrotumatestissä *in vivo* se oli

klastogeeninen. Tämä klastogeenisuus on johdonmukaista niraparibin primaarisesta farmakologiasta johtuvan perimän epävakauden vuoksi, ja se viittaa siihen, että niraparibi voi olla genotoksista ihmisille.

Lisääntymistoksikologia

Niraparibilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus

Niraparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Povidoni (E 1201)
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (E 1203)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (E 1521)
Talkki (E 553b)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä hyvin kosteissa olosuhteissa tapahtuvalle veden imeytymiselle tabletteihin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/alumiini/PVC/alumiini/vinyyli/akryyli läpipainopakkaukset kotelossa, joissa on 84 ja 56 kalvopäällysteistä tablettia, tai

Lapsiturvalliset OPA/alumiini/PVC/alumiini/vinyyli/akryyli/paperi läpipainopakkaukset kotelossa, joissa on 84 ja 56 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

Kovat kapselit ja kalvopäällysteiset tabletit:

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

Kalvopäällysteiset tabletit:

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

TAI

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoon liittyvä tutkimus (PAES): Jatkotutkimusten mahdollistamiseksi Niraparibin tehosta ylläpitohoitona epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavilla aikuispotilailla, kun platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla on saavutettu (täydellinen tai osittainen) hoitovaste myyntiluvan haltijan on toimitettava PRIMA-tutkimuksen kokonaiselinajan (OS) loppuanalyysi, päivitetyt TFST (etenemisvapaa elinaika ensimmäisen myöhemmän hoidon jälkeen) ja PFS-2 (aika ensimmäiseen myöhempään hoitoon) -analyysit ja seuraavan syöpähoidon tulokset.</p>	<p>31. joulukuuta 2025</p>

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KAPSELEIDEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kovat kapselit
niraparibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli
84 × 1 kovaa kapselia
56 × 1 kovaa kapselia
28 × 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1235/001 84 kovaa kapselia
EU/1/17/1235/002 56 kovaa kapselia
EU/1/17/1235/003 28 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

zejula

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

KAPSELEIDEN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg -kapselit
niraparibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
niraparibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. **Katso lisätiedot pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1235/004 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1235/005 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1235/006 56 kalvopäällysteistä tablettia lapsiturvallisissa läpipainopakkauksissa
EU/1/17/1235/007 84 kalvopäällysteistä tablettia lapsiturvallisissa läpipainopakkauksissa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

zejula tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zejula 100 mg -tabletit
niraparibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zejula 100 mg kovat kapselit niraparibi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Zejula on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zejula on ja miten se vaikuttaa

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

Mihin Zejulaa käytetään?

Zejulaa käytetään aikuisten naisten munasarjasyövän, munanjohdinsyövän (munanjohtimet ovat osa naisen sukupuolielimiä, ja ne yhdistävät munasarjat ja kohdun) tai peritoneaalisen syövän (vatsaontelon sisäpintaa peittävän kalvon syövän) hoitoon.

Zejulaa käytetään:

- jos platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito on tehonnut syöpään, tai
- jos syöpä on uusiutunut sen jälkeen, kun aiemmin annettu tavanomainen platinapohjainen solunsalpaajahoito on tehonnut syöpään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zejulaa

Älä käytä Zejulaa

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Alhainen verisolujen määrä

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

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

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

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

Korkea verenpaine

Zejula voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta, joka voi joissain tapauksissa olla vakavaa. Lääkäri mittaa verenpaineesi säännöllisesti koko hoidon ajan. Hän voi myös määrätä sinulle korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkettä ja muuttaa Zejulan annosta tarvittaessa. Lääkäri voi neuvoa sinua seuraamaan verenpainetta kotona ja ohjeistaa milloin lääkäriin tulisi olla yhteydessä mikäli verenpaine kohoaa.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES)

Zejula-hoitoon on yhdistetty harvinaisena neurologisena haittavaikutuksena PRES. Jos sinulla esiintyy päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai kouristuskohtauksia, joihin saattaa lisäksi liittyä kohonnut verenpaine, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Zejula

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Zejula sisältää laktoosia

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

Zejula sisältää tartratsiinia (E 102)

Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Zejulaa otetaan

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

Munasarjasyöpä, johon platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito on tehonnut

Suosittelun aloitusannos on 200 mg (kaksi 100 mg:n kapselia). Kapselit otetaan samanaikaisesti kerran vuorokaudessa aterian kanssa tai ilman. Jos painat 77 kg tai enemmän ja verihiutalemääräsi on 150 000/μl tai enemmän ennen hoidon alkua, suositeltu aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n kapselia). Kapselit otetaan samanaikaisesti kerran vuorokaudessa aterian kanssa tai ilman.

Uusiutunut munasarjasyöpä

Suosittelun aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n kapselia). Kapselit otetaan samanaikaisesti kerran vuorokaudessa aterian kanssa tai ilman.

Ota Zejula suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Zejulan ottaminen nukkumaanmenon yhteydessä voi auttaa hallitsemaan pahoinvointia.

Lääkärisi saattaa säätää aloitusannostasi, jos sinulla on maksaan liittyviä ongelmia.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele tai murskaa kapseleita. Näin varmistetaan, että lääke toimii mahdollisimman hyvin.

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

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

Jos otat enemmän Zejulaa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Zejulaa

Älä ota ylimääräistä annosta, jos unohdat ottaa annoksen tai oksennat Zejulan ottamisen jälkeen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- mustelmat tai normaalia kauemmin kestävä verenvuoto, jos loukkaat itsesi – ne voivat olla merkkejä verihiutaleiden niukkuudesta (trombosytopeniasta)
- hengenahdistus, voimakas väsymys, kalpeus tai nopea sydämensyke – ne voivat olla merkkejä punasolujen niukkuudesta (anemiasta)
- kuume tai infektio – valkosolujen niukkuus (neutropenia) voi lisätä infektioiden riskiä. Infektion merkkejä voivat olla kuume, vilunväristykset, heikotus tai sekavuus, yskä, kipu tai polttava tunne virtsatessa. Jotkin infektiot voivat olla vakavia ja saattavat johtaa kuolemaan.
- valkosolujen määrän väheneminen veressä (leukopenia).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- allergiset reaktiot (mukaan lukien vakavat, jopa henkeä uhkaavat allergiset reaktiot). Reaktion merkkejä ovat nokkosrokkomainen, kutiava ihottuma ja turvotus – joskus kasvojen tai suun

- (angioödeema), mikä aiheuttaa hengitysvaikeuksia ja kollapsin tai tajunnanmenetyksen.
- verisolujen niukkuus, joka johtuu luuytimen häiriöstä (myelodysplastinen oireyhtymä) tai luuytimeistä alkaneesta verisyövästä (akuutti myeloinen leukemia).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- alhainen valkosolujen määrä ja siihen liittyvä kuumeilu (febriili neutropenia)
- puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen (pansytopenia).

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- Äkillinen verenpaineen kohoaminen, mikä voi johtaa elinvaurioon tai olla henkeä uhkaava.
- Aivojen sairaus tila posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), jonka oireita ovat kouristuskohtaukset, päänsärky, sekavuus ja näköhäiriöt. PRES voi johtaa elinvaurioon tai olla henkeä uhkaava, ja vaatii kiireellistä hoitoa.

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

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

- pahoinvointi
- veren valkosolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- väsymys
- heikotus
- ummetus
- oksentelu
- vatsakipu
- unettomuus
- päänsärky
- heikentynyt ruokahalu
- nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- ripuli
- hengenahdistus
- selkäkipu
- nivelkipu
- korkea verenpaine
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- huimaus
- yskä
- virtsatieinfektio
- sydämentykytykset (tunne siitä, että sydän jättää lyöntejä väliin tai lyö normaalia voimakkaammin).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- auringonpolttaman kaltaiset reaktiot valolle altistumisen jälkeen
- jalkaterien, nilkkojen, säärten ja/tai käsien turvotus
- alhainen veren kaliumpitoisuus
- hengitysteiden (suun, nenän ja keuhkojen välisten ilmasteiden) tulehdus tai turpoaminen, keuhkoputkitulehdus
- vatsan turvotus
- huolestuneisuus, hermostuneisuus tai levottomuus
- surullisuus, masennus
- nenäverenvuoto
- painonlasku
- lihaskipu
- keskittymiskyvyn, ymmärtämisen, muistin ja ajattelun heikkeneminen (kognitiivinen heikentyminen)
- silmän sidekalvon tulehdus

- nopea sydämensyke, joka voi aiheuttaa huimausta, rintakipua tai hengenahdistusta
- suun kuivuminen
- suutulehdus ja/tai ruoansulatuskanavan tulehdus
- ihottuma
- kohonneet veriarvot
- poikkeavat veriarvot
- poikkeava maku suussa.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Sekavuus
- Keuhkojen tulehdus, mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta ja hengitysvaikeuksia (ei-infektioosi pneumoniitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Zejulan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 30 °C.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zejula sisältää

- Vaikuttava aine on niraparibi. Yksi kova kapseli sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat:
kapselin sisältö: magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti
kapselin kuori: titaanidioksidi (E 171), liivate, briljanttisininen FCF (E 133), erytrosiini (E 127), tartratsiini (E 102)
painomuste: sellakka (E 904), propyleeniglykoli (E 1520), kaliumhydroksidi (E 525), musta rautaoksidi (E 172), natriumhydroksidi (E 524), povidoni (E 1201) ja titaanidioksidi (E171).

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Kovat kapselit on pakattu yksittäispakattuihin läpipainopakkausihin, joiden pakkauskoot ovat

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.
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 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland Limited)
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zejula 100 mg kalvopäällysteiset tabletit niraparibi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Zejula on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zejula on ja miten se vaikuttaa

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

Mihin Zejulaa käytetään?

Zejulaa käytetään aikuisten naisten munasarjasyövän, munanjohdinsyövän (munanjohtimet ovat osa naisen sukupuolielimiä, ja ne yhdistävät munasarjat ja kohdun) tai peritoneaalisen syövän (vatsaontelon sisäpintaa peittävän kalvon syövän) hoitoon.

Zejulaa käytetään:

- jos platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito on tehonnut syöpään, tai
- jos syöpä on uusiutunut sen jälkeen, kun aiemmin annettu tavanomainen platinapohjainen solunsalpaajahoito on tehonnut syöpään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zejulaa

Älä käytä Zejulaa

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Alhainen verisolujen määrä

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

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

Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

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

Korkea verenpaine

Zejula voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta, joka voi joissain tapauksissa olla vakavaa. Lääkäri mittaa verenpaineesi säännöllisesti koko hoidon ajan. Hän voi myös määrätä sinulle korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkettä ja muuttaa Zejulan annosta tarvittaessa. Lääkäri voi neuvoa sinua seuraamaan verenpainetta kotona ja ohjeistaa milloin lääkäriin tulisi olla yhteydessä mikäli verenpaine kohoaa.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES)

Zejula-hoitoon on yhdistetty harvinaisena neurologisena haittavaikutuksena PRES. Jos sinulla esiintyy päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai kouristuskohtauksia, joihin saattaa lisäksi liittyä kohonnut verenpaine, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Zejula

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Zejula sisältää laktoosia

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

3. Miten Zejulaa otetaan

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

Munasarjasyöpä, johon platinapohjainen ensilinjan solunsalpaajahoito on tehonnut

Suositteltu aloitusannos on 200 mg (kaksi 100 mg:n tablettia). Tabletit otetaan samanaikaisesti kerran

vuorokaudessa ilman ruokaa (vähintään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen) tai kevyen aterian kanssa. Jos painat 77 kg tai enemmän ja verihiutalemääräsi on 150 000/μl tai enemmän ennen hoidon alkua, suositeltu aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia). Tabletit otetaan samanaikaisesti kerran vuorokaudessa ilman ruokaa (vähintään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen) tai kevyen aterian kanssa.

Uusiutunut munasarjasyöpä

Suosittelun aloitusannos on 300 mg (kolme 100 mg:n tablettia). Tabletit otetaan samanaikaisesti kerran vuorokaudessa ilman ruokaa (vähintään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen) tai kevyen aterian kanssa.

Ota Zejula suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Zejulan ottaminen nukkumaanmenon yhteydessä voi auttaa hallitsemaan pahoinvointia.

Lääkärisi saattaa säätää aloitusannostasi, jos sinulla on maksaan liittyviä ongelmia.

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

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

Jos otat enemmän Zejulaa kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Zejulaa

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- mustelmat tai normaalia kauemmin kestävä verenvuoto, jos loukkaat itsesi – ne voivat olla merkkejä verihiutaleiden niukkuudesta (trombosytopeniasta)
- hengenahdistus, voimakas väsymys, kalpeus tai nopea sydämensyke – ne voivat olla merkkejä punasolujen niukkuudesta (anemiasta)
- kuume tai infektio – valkosolujen niukkuus (neutropenia) voi lisätä infektioiden riskiä. Infektion merkkejä voivat olla kuume, vilunväristykset, heikotus tai sekavuus, yskä, kipu tai polttava tunne virtsatessa. Jotkin infektiot voivat olla vakavia ja saattavat johtaa kuolemaan.
- valkosolujen määrän väheneminen veressä (leukopenia).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- allergiset reaktiot (mukaan lukien vakavat, jopa henkeä uhkaavat allergiset reaktiot). Reaktion merkkejä ovat nokkosrokkomainen, kutiava ihottuma ja turvotus – joskus kasvojen tai suun (angioödeema), mikä aiheuttaa hengitysvaikeuksia ja kollapsin tai tajunnanmenetyksen.
- verisolujen niukkuus, joka johtuu luuytimen häiriöstä (myelodysplastinen oireyhtymä) tai luuytimestä alkaneesta verisyövästä (akuutti myeloinen leukemia).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- alhainen valkosolujen määrä ja siihen liittyvä kuumeilu (febriili neutropenia)
- puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden määrän väheneminen (pansytopenia).

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- Äkillinen verenpaineen kohoaminen, mikä voi johtaa elinvaurioon tai olla henkeä uhkaava.
- Aivojen sairaus tila posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), jonka oireita ovat kouristuskohtaukset, päänsärky, sekavuus ja näköhäiriöt. PRES voi johtaa elinvaurioon tai olla henkeä uhkaava, ja vaatii kiireellistä hoitoa.

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

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

- pahoinvointi
- veren valkosolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- veren punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- väsymys
- heikotus
- ummetus
- oksentelu
- vatsakipu
- unettomuus
- päänsärky
- heikentynyt ruokahalu
- nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- ripuli
- hengenhadistus
- selkäkipu
- nivelkipu
- korkea verenpaine
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- huimaus
- yskä
- virtsatieinfektio
- sydämentykytykset (tunne siitä, että sydän jättää lyöntejä väliin tai lyö normaalia voimakkaammin).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- auringonpolttaman kaltaiset reaktiot valolle altistumisen jälkeen
- jalkaterien, nilkkojen, säärten ja/tai käsien turvotus
- alhainen veren kaliumpitoisuus
- hengitysteiden (suun, nenän ja keuhkojen välisten ilmasteiden) tulehdus tai turpoaminen, keuhkoputkitulehdus
- vatsan turvotus
- huolestuneisuus, hermostuneisuus tai levottomuus
- surullisuus, masennus
- nenäverenvuoto
- painonlasku
- lihaskipu
- keskittymiskyvyn, ymmärtämisen, muistin ja ajattelun heikkeneminen (kognitiivinen heikentyminen)
- silmän sidekalvon tulehdus
- nopea sydämensyke, joka voi aiheuttaa huimausta, rintakipua tai hengenhadistusta
- suun kuivuminen
- suutulehdus ja/tai ruoansulatuskanavan tulehdus

- ihottuma
- kohonneet veriarvot
- poikkeavat veriarvot
- poikkeava maku suussa.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Sekavuus
- Keuhkojen tulehdus, mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta ja hengitysvaikeuksia (ei-infektioosi pneumoniitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Zejulan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä hyvin kosteissa olosuhteissa tapahtuvalle veden imeytymiselle tabletteihin.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zejula sisältää

- Vaikuttava aine on niraparibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää niraparibitosylaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa niraparibia.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat:
Tabletin ydin: krospovidoni, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa (E 460), povidoni (E 1201), kolloidinen hydratoitu piidioksidi.
Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi (E 1203), titaanidioksidi (E 171), makrogoli (E 1521), talkki (E 553b), musta rautaoksidi (E 172).

Tämä lääke sisältää laktoosia. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zejula 100 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat harmaita, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus ”100” ja toisella puolella kaiverrus ”Zejula”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin tai lapsiturvallisiin läpipainopakkauksiin, joiden pakkauskoot ovat

- 84 kalvopäällysteistä tablettia

- 56 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Norge

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (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 7741 111

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <KK.VVVV>

Muut tiedonlähteet

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