

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zejula 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 254,5 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Ovojnica tvrde kapsule također sadrži 0,0172 mg bojila tartrazin (E 102).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tvrda kapsula veličine približno 22 mm × 8 mm, bijelog tijela na kojem je crnom bojom otisnuto „100 mg“ i ljubičaste kapice na kojoj je bijelom bojom otisnuto „Niraparib“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zejula indiciran je:

- kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s uznapredovalim (stadij III i IV prema FIGO klasifikaciji) epitelnim karcinomom jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom koji su ostvarili odgovor (potpun ili djelomičan) nakon završetka prvolinijske kemoterapije koja sadrži platinu
- kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s relapsom seroznog karcinoma jajnika, jajovoda ili primarno peritoneuma koji je visokog stupnja, osjetljiv na platinu i u odgovoru (potpunom ili djelomičnom) na kemoterapiju koja sadrži platinu.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Zejula treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Prva linija terapije održavanja za karcinom jajnika

Preporučena početna doza lijeka Zejula je 200 mg (dvije kapsule od 100 mg) jednom dnevno.

Međutim, za bolesnike tjelesne težine ≥ 77 kg kojima je početni broj trombocita $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ preporučena početna doza lijeka Zejula iznosi 300 mg (tri kapsule od 100 mg) jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Terapija održavanja za relapsni karcinom jajnika

Doza je tri tvrde kapsule od 100 mg jednom dnevno, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg.

Bolesnike treba potaknuti da svoju dozu uzimaju u približno isto vrijeme svakog dana. Uzimanje lijeka prije spavanja moglo bi pomoći u suzbijanju mučnine.

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije bolesti ili nastupa toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnici propuste dozu, sljedeću dozu trebaju uzeti u uobičajeno vrijeme prema rasporedu.

Prilagodba doze zbog nuspojava

Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava navedene su u Tablicama 1, 2 i 3.

Općenito se preporučuje najprije prekinuti liječenje (ali ne dulje od 28 dana uzastopno) kako bi se bolesniku omogućio oporavak od nuspojave, a zatim ponovno započeti s istom dozom. U slučaju da ponovo dođe do nuspojave, preporučuje se privremeno prekinuti primjenu i zatim nastaviti liječenje manjom dozom. Ako su nuspojave i dalje prisutne i nakon prekida od 28 dana, preporučuje se ukidanje lijeka Zejula. Ako se nuspojave ne mogu zbrinuti ovom strategijom prekidanja uzimanja i smanjenja doze, preporučuje se ukidanje lijeka Zejula.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava		
Početna doza	200 mg	300 mg
Prvo smanjenje doze	100 mg na dan	200 mg na dan (dvije kapsule od 100 mg)
Drugo smanjenje doze	Obustavite primjenu lijeka Zejula.	100 mg na dan* (jedna kapsula od 100 mg)

*Ako je potrebno dodatno smanjiti dozu na manje od 100 mg na dan, liječenje lijekom Zejula treba trajno obustaviti.

Nehematološka nuspojava \geq 3. stupnja prema CTCAE* povezana s liječenjem za koju se smatra da profilaksa nije moguća ili je ta nuspojava i dalje prisutna unatoč liječenju	Prvi nastup: <ul style="list-style-type: none">Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana ili dok se nuspojava ne povuče.Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1. Drugi nastup: <ul style="list-style-type: none">Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana ili dok se nuspojava ne povuče.Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom ili obustavite liječenje, u skladu s Tablicom 1.
Nuspojava povezana s liječenjem \geq 3. stupnja prema CTCAE*, prisutna dulje od 28 dana dok bolesnik primjenjuje lijek Zejula u dozi od 100 mg/dan	Prekinite liječenje.

*CTCAE= Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tablica 3: Modifikacije doza zbog hematoloških nuspojava
Tijekom liječenja lijekom Zejula uočene su hematološke nuspojave, posebice tijekom početne faze liječenja. Zbog toga se preporučuje kontrolirati kompletну krvnu sliku (KKS) jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja te modificirati dozu po potrebi. Nakon prvog mjeseca preporučuje se kontrolirati KKS mjesečno te povremeno nakon tog razdoblja (vidjeti dio 4.4). Na temelju individualnih laboratorijskih vrijednosti može se preporučiti tjedni nadzor i u drugom mjesecu.

Tablica 3: Modifikacije doza zbog hematoloških nuspojava

Hematološka nuspojava koja zahtijeva primjenu transfuzije ili hematopoetskog faktora rasta	<ul style="list-style-type: none">• U bolesnika s brojem trombocita $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, treba razmotriti davanje transfuzije trombocita. Ako su prisutni i drugi rizični čimbenici za krvarenje, kao što je istodobna primjena antikoagulansa ili antitrombocitnih lijekova, razmotrite privremeni prekid primjene tih lijekova i/ili transfuziju pri većem broju trombocita.• Nastavite primjenu lijeka Zejula sa smanjenom dozom.
Broj trombocita $< 100\ 000/\mu\text{l}$	<p>Prvi nastup:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj trombocita ne vrati na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.• Nastavite primjenu lijeka Zejula istom ili smanjenom dozom (u skladu s Tablicom 1), ovisno o kliničkoj procjeni.• Ako u bilo kojem trenutku broj trombocita bude $< 75\ 000/\mu\text{l}$, nastavite smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1. <p>Drugi nastup:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj trombocita ne vrati na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.• Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1.• Prekinite primjenu lijeka Zejula ako se broj trombocita ne vrati na prihvatljive razine unutar 28 dana prekida liječenja ili ako je bolesniku već smanjena doza na 100 mg jednom dnevno.
Neutrofili $< 1000/\mu\text{l}$ ili hemoglobin $< 8\ \text{g}/\text{dl}$	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj neutrofila ne vrati na $\geq 1500/\mu\text{l}$ ili dok se hemoglobin ne vrati na $\geq 9\ \text{g}/\text{dl}$. Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1.• Prekinite primjenu lijeka Zejula ako se broj neutrofila i/ili hemoglobin ne vrati na prihvatljive razine unutar 28 dana prekida liječenja ili ako je bolesniku već smanjena doza na 100 mg jednom dnevno.
Potvrđena dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili akutne mijeloične leukemije (AML)	<ul style="list-style-type: none">• Trajno prekinite primjenu lijeka Zejula.

Bolesnici male tjelesne težine kod terapije održavanja za relapsni karcinoma jajnika

Približno 25% bolesnika u ispitivanju NOVA imalo je tjelesnu težinu manju od 58 kg, a približno 25% bolesnika imalo je tjelesnu težinu veću od 77 kg. Učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja bila je veća u bolesnika s malom tjelesnom težinom (78%) nego u onih s velikom tjelesnom težinom (53%). Samo je 13% bolesnika s malom tjelesnom težinom ostalo na dozi od 300 mg nakon 3. ciklusa. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 58 kg može se razmotriti početna doza od 200 mg.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (≥ 65 godina). Klinički podaci za bolesnike u dobi od 75 godina i starije su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti koji se podvrgavaju hemodializi; u tih bolesnika oprezno primjenjujte lijek (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ili vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) iznad gornje granice normale (GGN) i ukupan bilirubin \leq GGN ili bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 1,0 - 1,5 x GGN). Preporučena početna doza lijeka Zejula za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 1,5 - 3 x GGN) je 200 mg jednom dnevno. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 3 x GGN); u tih bolesnika oprezno primjenjujte lijek (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s funkcionalnim statusom 2 do 4 prema ECOG ljestvici

Klinički podaci za bolesnike s funkcionalnim statusom 2 do 4 prema ECOG ljestvici nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nirapariba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Zejula se primjenjuje peroralno. Kapsule treba progušati cijele, s vodom. Kapsule se ne smiju žvakati ili zdrobiti.

Zejula kapsule mogu se uzimati bez obzira na obroke (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološke nuspojave

U bolesnika liječenih lijekom Zejula zabilježene su hematološke nuspojave (trombocitopenija, anemija, neutropenija) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici manje tjelesne težine ili oni s nižim početnim brojem trombocita mogu imati povećan rizik od trombocitopenije 3. ili višeg stupnja (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se tjedna kontrola kompletne krvne slike tijekom prvog mjeseca, a zatim mjesečna tijekom sljedećih 10 mjeseci liječenja te povremeno nakon tog vremena zbog praćenja klinički značajnih promjena bilo kojeg hematološkog parametra tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Ako se u bolesnika razvije teška perzistentna hematološka toksičnost (uključujući pancitopeniju) koja se ne povuče unutar 28 dana od prekida, liječenje lijekom Zejula treba se prekinuti.

Antikoagulanse i lijekove za koje je poznato da smanjuju broj trombocita treba primjenjivati uz oprez zbog rizika od trombocitopenije (vidjeti dio 4.8).

Mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija

U bolesnika liječenih lijekom Zejula u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi mijelodisplastičnog sindroma/akutne mijeloične leukemije (MDS/AML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima trajanje liječenja bolesnika lijekom Zejula prije razvoja MDS/AML variralo je od 0,5 mjeseci do > 4,9 godina. Slučajevi su bili karakteristični za sekundarne MDS/AML povezane s liječenjem maligniteta. Svi su bolesnici primili kemoterapijske režime koji su sadržavali platinu, a mnogi su također primili druge lijekove koji oštećuju DNA i radioterapiju. Neki od bolesnika imali su u anamnezi supresiju koštane srži. U ispitivanju NOVA, incidencija razvoja MDS/AML bila je viša u skupini s mutacijama gena *BRCA* u zametnim stanicama (*gBRCAmut*) (7,4%) nego u skupini bez *gBRCAmut* (1,7%).

Kod sumnje na MDS/AML ili dugotrajnih hematoloških toksičnosti, bolesnika treba uputiti hematologu radi daljnje ocjene. Ako se potvrdi MDS/AML, liječenje lijekom Zejula treba prekinuti te bolesnika odgovarajuće liječiti.

Hipertenzija, uključujući hipertenzivnu krizu

Uz primjenu lijeka Zejula zabilježena je hipertenzija, uključujući i hipertenzivnu krizu (vidjeti dio 4.8).

Prethodno postojeća hipertenzija mora biti odgovarajuće kontrolirana prije početka liječenja lijekom Zejula. Krvni tlak treba kontrolirati najmanje jednom tijedno kroz razdoblje od dva mjeseca, zatim jednom mjesечно tijekom prve godine liječenja lijekom Zejula, te nakon toga periodički. Kućna kontrola krvnog tlaka može se uzeti u obzir za prikladne bolesnike, uz uputu da se u slučaju porasta krvnog tlaka obrate svom liječniku.

Hipertenziju treba zbrinuti antihipertenzivnim lijekovima kao i prilagodbom doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.2), ako je potrebno. U kliničkom programu mjerjenja krvnog tlaka obavljana su prvog dana svakog dvadesetosmognog ciklusa sve dok su bolesnici liječeni Zejulom. U većini je slučajeva hipertenzija odgovarajuće kontrolirana primjenom standardnog antihipertenzivnog liječenja uz prilagodbu ili bez prilagodbe doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.2). U slučaju hipertenzivne krize ili ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivnim liječenjem, liječenje lijekom Zejula treba prekinuti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Zabilježeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u bolesnika koji su primali lijek Zejula (vidjeti dio 4.8). Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je rijedak, reverzibilan neurološki poremećaj koji se može manifestirati brzo razvijajućim simptomima, uključujući napadaje, glavobolju, promijenjen mentalni status, poremećaje vida ili kortikalnu sljepoću, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je oslikavanje mozga, po mogućnosti magnetskom rezonancijom (MR).

U slučaju razvoja PRES-a, preporučuje se prekid primjene lijeka Zejula i liječenje specifičnih simptoma, uključujući hipertenziju. Sigurnost ponovnog uvođenja terapije lijekom Zejula u bolesnika koji su prethodno imali PRES nije poznata.

Trudnoća/kontracepcija

Zejula se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne žele koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja u svih žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre utvrđeno je da bi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre moglo doći do povećane izloženosti niraparibu, zbog čega ih je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Laktoza

Zejula tvrde kapsule sadrže laktuzu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tartrazin (E 102)

Ovaj lijek sadrži tartrazin (E 102) koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Kombinacija nirapariba s cjepivima ili imunosupresivnim lijekovima nije ispitana.

Podaci o primjeni nirapariba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima su ograničeni. Zbog toga je potreban oprez u slučaju primjene nirapariba u kombinaciji s cjepivima, imunosupresivnim lijekovima ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Utjecaj drugih lijekova na niraparib

Niraparib kao supstrat CYP enzima (CYP1A2 i CYP3A4)

Niraparib je supstrat karboksilesteraza i UDP-glukuronoziltransferaza *in vivo*. Oksidativni metabolizam nirapariba *in vivo* je minimalan. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju (npr. itrakonazol, ritonavir i klaritromicin) ili induciraju CYP enzime (npr. rifampicin, karbamazepin i fenitoin).

Niraparib kao supstrat efluksnih prijenosnika (P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a i MATE1/2)

Niraparib je supstrat P-glikoproteina (P-gp-a) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP-a). Ipak, zbog njegove velike permeabilnosti i bioraspoloživosti, vjerojatno nema rizika od klinički važnih interakcija s lijekovima koji inhibiraju ove prijenosnike. Stoga nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju P-gp (npr. amiodaron, verapamil) ili BCRP (npr. osimertinib, velpatasvir i eltrombopag).

Niraparib nije supstrat pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP-a), niti proteina 2 (MRP2) koji je povezan s otpornošću na više lijekova. Glavni primarni metabolit M1 nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a ili MRP2-a. Niraparib nije supstrat proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (MATE) 1 ili 2, dok je M1 supstrat oba prijenosnika.

Niraparib kao supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Ni niraparib ni M1 nisu supstrati polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) niti prijenosnika organskih kationa 1 (OCT1). Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju prijenosnike za unos tvari OATP1B1 ili 1B3 (npr. gemfibrozil, ritonavir) ili OCT1 (npr. dolutegravir).

Niraparib kao supstrat bubrežnih prijenosnika za unos tvari (OAT1, OAT3, i OCT2)

Ni niraparib ni M1 nisu supstrati prijenosnika organskih aniona 1 (OAT1), 3 (OAT3) niti prijenosnika organskih kationa 2 (OCT2). Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju prijenosnike za unos tvari OAT1 (npr. probenecid) ili OAT3 (npr. probenecid, diklofenak) ili OCT2 (npr. cimetidin, kinidin).

Utjecaj nirapariba na druge lijekove

Inhibicija CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4)

Ni niraparib ni M1 nisu inhibitori nijednog CYP enzima za metabolizam aktivnih tvari, odnosno CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5.

Iako se ne očekuje inhibicija CYP3A4 u jetri, mogućnost inhibicije CYP3A4 u crijevima nije ustanovljena pri relevantnim koncentracijama nirapariba. Stoga se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima čiji je metabolizam ovisan o CYP3A4, a pogotovo onima s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, kvetiapin i halofantrin).

Inhibicija UDP-glukuronozil transferaze (UGT)

Niraparib nije pokazao inhibicijski učinak na UGT izoforme (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 i UGT2B7) do $200 \mu\text{M}$ *in vitro*. Stoga je potencijal za klinički relevantnu inhibiciju UGT-a od strane nirapariba minimalan.

Indukcija CYP enzima (CYP1A2 i CYP3A4)

Ni niraparib ni M1 nisu induktori CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib slabo inducira CYP1A2 pri visokim koncentracijama te se klinički značaj ovog učinka nije mogao potpuno isključiti. M1 nije induktor CYP1A2. Stoga se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima čiji je metabolizam ovisan o CYP1A2, a pogotovo onima s uskom terapijskom širinom (npr. klozapin, teofilin i ropinirol).

Inhibicija efluksnih prijenosnika (P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a i MATE1/2)

Niraparib nije inhibitor BSEP-a niti MRP2-a. *In vitro*, niraparib vrlo slabo inhibira P-gp s $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$, odnosno BCRP s $\text{IC}_{50} = 5,8 \mu\text{M}$. Zbog toga, iako klinički značajna interakcija povezana s inhibicijom ovih efluksnih prijenosnika nije vjerojatna, ne može se isključiti. Zato se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira sa supstratima BCRP-a (irinotekanom, rosuvastatinom, simvastatinom, atorvastatinom i metotreksatom).

Niraparib je inhibitor MATE1 i 2 s IC_{50} od $0,18 \mu\text{M}$ odnosno $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Povećane koncentracije istodobno primjenjenih lijekova koji su supstrati tih prijenosnika (npr. metformina) u plazmi ne mogu se isključiti.

Čini se da glavni primarni metabolit M1 nije inhibitor P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a ili MATE1/2.

Inhibicija jetrenih prijenosnika za unos tvari (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Ni niraparib ni M1 nisu inhibitori polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) ni 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib slabo inhibira prijenosnik organskih kationa 1 (OCT1) s $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Preporučuje se oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima koje se unose putem prijenosnika OCT1, kao što je metformin.

Inhibicija bubrežnih prijenosnika za unos tvari (OAT1, OAT3 i OCT2)

Ni niraparib ni M1 ne inhibiraju prijenosnik organskih aniona 1 (OAT1), 3 (OAT3) niti prijenosnik organskih kationa 2 (OCT2).

Sva klinička ispitivanja provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja te ne smiju biti trudne na početku liječenja. Prije početka liječenja u svih žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Zejula.

Trudnoća

Podaci o primjeni nirapariba u trudnica su ograničeni ili ih nema. Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama nisu provedena. Međutim, temeljeno na njegovom mehanizmu djelovanja, niraparib bi, primjenjen u trudnica, mogao uzrokovati embrionalna ili fetalna oštećenja, uključujući embrioletalne i teratogene učinke. Zejula se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se niraparib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom primjene lijeka Zejula i još 1 mjesec nakon primanja posljednje doze (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti. U štakora i pasa uočena je reverzibilna redukcija spermatogeneze (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zejula umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju lijek Zejula može doći do astenije, umora, omaglice ili poteškoća s koncentracijom. Bolesnici u kojih se javi ti simptomi trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave svih stupnjeva koje su se javile u $\geq 10\%$ od 851 bolesnika koji je primao monoterapiju lijekom Zejula prema objedinjenim podacima iz ispitivanja PRIMA (početna doza od 200 mg ili 300 mg) i NOVA bile su mučnina, anemija, trombocitopenija, umor, konstipacija, povraćanje, glavobolja, nesanica, smanjen broj trombocita, neutropenija, abdominalna bol, smanjen apetit, proljev, dispnea, hipertenzija, astenija, omaglica, smanjen broj neutrofila, kašalj, artralgija, bol u leđima, smanjen broj bijelih krvnih stanica i navale vrućine.

Najčešće ozbiljne nuspojave $> 1\%$ (učestalosti zabilježene tijekom liječenja) bile su trombocitopenija i anemija.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prikupljenih u bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Zejula (vidjeti Tablicu 4). Učestalosti javljanja nuspojava temelje se na objedinjenim podacima o nuspojavama iz ispitivanja PRIMA i NOVA (fiksna početna doza od 300 mg na dan) za koje su poznati podaci o izloženosti bolesnika, a definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$); manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Infekcije i infestacije	Vrlo često Infekcija mokraćnog sustava Često Bronhitis, konjunktivitis	Manje često Infekcija mokraćnog sustava, bronhitis

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često Mijelodisplastični sindrom/ akutna mijeloična leukemija**	Često Mijelodisplastični sindrom/ akutna mijeloična leukemija**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija Manje često Pancitopenija, febrilna neutropenija	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija Često Leukopenija Manje često Pancitopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Često Preosjetljivost†	Manje često Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često Smanjen apetit Često Hipokalijemija	Često Hipokalijemija Manje često Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Nesanica Često Anksioznost, depresija, oštećenje kognitivne funkcije†† Manje često Stanje konfuzije	Manje često Nesanica, anksioznost, depresija, stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Glavobolja, omaglica Često disgeuzija Rijetko Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**	Manje često Glavobolja
Srčani poremećaji	Vrlo često Palpitacije Često Tahikardija	
Krvožilni poremećaji	Vrlo često Hipertenzija Rijetko hipertenzivna kriza	Često Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često Dispneja, kašalj, nazofaringitis Često Epistaksa Manje često Pneumonitis	Manje često Dispneja, epistaksa, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Mučnina, konstipacija, povraćanje, abdominalna bol, proljev, dispepsija Često Suhoca usta, abdominalna distenzija, upala sluznica, stomatitis	Često Mučnina, povraćanje, abdominalna bol Manje često Proljev, konstipacija, upala sluznica, stomatitis, suhoća usta

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Fotosenzibilnost, osip	Manje često Fotosenzibilnost, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često Bol u ledima, artralgija Često Mialgija	Manje često Bol u ledima, artralgija, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Umor, astenija Često Periferni edem	Često Umor, astenija
Pretrage	Često Povišena gama-glutamil transferaza, povišen AST, povišen kreatinin u krvi, povišen ALT, povišena alkalna fosfataza u krvi, smanjena tjelesna težina	Često Povišena gama-glutamil transferaza, povišen ALT Manje često Povišen AST, povišena alkalna fosfataza u krvi

* CTCAE = verzija 4.02 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave.

** Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja nirapariba. Podaci nisu ograničeni na pivotalno ispitivanje nirapariba kao monoterapije, ENGOT-OV16.

† Uključuje preosjetljivost, preosjetljivost na lijekove, anafilaktoidnu reakciju, izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom, angioedem i urtikariju.

†† Uključuje poremećaj pamćenja i poremećaj koncentracije.

Nuspojave opažene u skupini bolesnika koji su zbog svoje tjelesne težine ili broja trombocita na početku liječenja primali početnu dozu lijeka Zejula od 200 mg javljale su se sa sličnom ili manjom učestalošću nego u skupini koja je primala fiksnu početnu dozu od 300 mg (Tablica 4).

Specifične informacije o učestalosti trombocitopenije, anemije i neutropenije navode se u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Hematološke nuspojave (trombocitopenija, anemija, neutropenija), uključujući kliničke dijagnoze i/ili laboratorijske nalaze, općenito su sejavljale rano tijekom liječenja niraparibom, a učestalost se s vremenom smanjivala.

Bolesnici pogodni za liječenje lijekom Zejula u ispitivanjima NOVA i PRIMA imali su sljedeće početne vrijednosti hematoloških parametara prije početka liječenja: apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1500 stanica/ μ l, trombociti $\geq 100\ 000$ stanica/ μ l i hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) ili ≥ 10 g/dl (PRIMA). U programu kliničkih ispitivanja hematološke nuspojave zbrinjavale su se laboratorijskim praćenjem i prilagodbama doze (vidjeti dio 4.2).

U usporedbi sa skupinom koja je primala fiksnu početnu dozu od 300 mg, u bolesnika u ispitivanju PRIMA koji su primali početnu dozu lijeka Zeluja prilagođenu temeljem početne tjelesne težine ili broja trombocita, stopa trombocitopenije, anemije i neutropenije ≥ 3 . stupnja smanjila se s 48% na 21%, s 36% na 23% odnosno s 24% na 15%. Zbog trombocitopenije je liječenje prekinulo 3% bolesnika, zbog anemije njih 3%, a zbog neutropenije 2% bolesnika.

Trombocitopenija

U ispitivanju PRIMA, trombocitopenija 3./4. stupnja javila se u 39% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 0,4% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa trombocitopenije od 22 dana (raspon: 15 - 335 dana) i medijan trajanja od 6 dana (raspon: 1 - 374 dana). Liječenje je zbog trombocitopenije prekinulo 4% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 60% bolesnika koji su primali lijek Zejula došlo je do trombocitopenije bilo kojeg stupnja, a u 34% bolesnika došlo je do trombocitopenije 3./4. stupnja. U bolesnika s početnim brojem trombocita manjim od $180 \times 10^9/L$, javila se trombocitopenija bilo kojeg stupnja u njih 76%, a 3./4. stupnja u 45%. Medijan vremena do nastupa trombocitopenije bez obzira na stupanj bio je 22 dana, a do nastupa trombocitopenije 3./4. stupnja bio je 23 dana. Učestalost pojave novih slučajeva trombocitopenije nakon intenzivnih modifikacija doza koje su provedene tijekom prva dva mjeseca liječenja od 4. ciklusa bila je 1,2%. Medijan trajanja događaja trombocitopenije bez obzira na stupanj bio je 23 dana, a medijan trajanja trombocitopenije 3./4. stupnja bio je 10 dana. Bolesnici liječeni lijekom Zejula koji razviju trombocitopeniju mogu imati povećan rizik od krvarenja. U kliničkom programu trombocitopenija je bila zbrinuta praćenjem laboratorijskih nalaza, modifikacijom doze i transfuzijom trombocita kada je bilo primjерено (vidjeti dio 4.2). Do prekida zbog slučajeva trombocitopenije (trombocitopenije i smanjenja broja trombocita) došlo je u približno 3% bolesnika.

U ispitivanju NOVA, 48 od 367 (13%) bolesnika doživjelo je krvarenje praćeno trombocitopenijom; svi događaji krvarenja praćeni trombocitopenijom bili su 1. ili 2. stupnja težine, osim jednog slučaja petehija i hematoma 3. stupnja koji je opažen istodobno s pancitopenijom kao ozbiljnom nuspojavom. Trombocitopenija je bila češća u bolesnika kojima je početni broj trombocita bio manji od $180 \times 10^9/l$. Približno 76% bolesnika s manjim početnim brojem trombocita (< $180 \times 10^9/l$) koji su primali lijek Zejula doživjelo je trombocitopeniju bilo kojeg stupnja, a njih 45% trombocitopeniju 3./4. stupnja. Pancitopenija je opažena u < 1% bolesnika koji su primali niraparib.

Anemija

U ispitivanju PRIMA, anemija 3./4. stupnja javila se u 31% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 2% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 80 dana (raspon: 15 - 533 dana) i medijan trajanja od 7 dana (raspon: 1 - 119 dana). Liječenje je zbog anemije prekinulo 2% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 50% bolesnika došlo je do anemije bilo kojeg stupnja, a u 25% bolesnika došlo je do anemije 3./4. stupnja. Medijan vremena do nastupa anemije bilo kojeg stupnja bio je 42 dana, a 85 dana za anemiju 3./4. stupnja. Medijan trajanja anemije bilo kojeg stupnja bio je 63 dana, a anemije 3./4. stupnja 8 dana. Anemija bilo kojeg stupnja može perzistirati tijekom liječenja lijekom Zejula. U kliničkom programu anemija je bila zbrinuta praćenjem laboratorijskih nalaza, modifikacijom doze (vidjeti dio 4.2) i transfuzijom crvenih krvnih stanica kada je bilo primjерeno. Do prekida zbog anemije došlo je u 1% bolesnika.

Neutropenija

U ispitivanju PRIMA, neutropenija 3./4. stupnja javila se u 21% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 1% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 29 dana (raspon: 15 - 421 dan) i medijan trajanja od 8 dana (raspon: 1 - 42 dana). Liječenje je zbog neutropenije prekinulo 2% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 30% bolesnika koji su primali lijek Zejula došlo je do neutropenije bilo kojeg stupnja, a u 20% bolesnika došlo je do neutropenije 3./4. stupnja. Medijan vremena do nastupa neutropenije bilo kojeg stupnja bio je 27 dana, a za slučajevе 3./4. stupnja 29 dana. Medijan trajanja neutropenije bilo kojeg stupnja bio je 26 dana, a za slučajevе 3./4. stupnja 13 dana. Osim toga je u približno 6% bolesnika liječenih niraparibom kao istodobna terapija za neutropeniju primijenjen faktor stimulacije granulocitnih kolonija (GCSF). Do prekida zbog slučajeva neutropenije došlo je u 2% bolesnika.

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

U kliničkim su se ispitivanjima MDS/AML javili u 1% bolesnika liječenih lijekom Zejula, pri čemu je 41% slučajeva imalo smrtni ishod. Nakon 75 mjeseci praćenja preživljjenja, incidencija je bila veća u bolesnika s relapsnim karcinomom jajnika koji su prethodno primili 2 ili više linija kemoterapije koja je sadržavala platinu i koji su imali *gBRCA*mut. S obzirom na prethodno liječenje kemoterapijom koja je sadržavala platinu, svi su bolesnici imali faktore koji bi mogli pridonijeti razvoju MDS/AML. Mnogi su bolesnici primili i druge lijekove koji oštećuju DNA te radioterapiju. Većina slučajeva

prijavljena je u nositelja g*BRCA*mut. Neki su bolesnici imali rak ili supresiju koštane srži u anamnezi.

U ispitivanju PRIMA incidencija MDS/AML iznosila je 0,8% u bolesnika liječenih lijekom Zejula odnosno 0,4% u bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju NOVA provedenom u bolesnika s relapsnim karcinomom jajnika koji su primili najmanje dvije prethodne linije kemoterapije koja je sadržavala platinu, ukupna incidencija MDS/AML tijekom razdoblja praćenja od 75 mjeseci iznosila je 3,8% u bolesnika liječenih lijekom Zejula odnosno 1,7% u bolesnika koji su primali placebo. U skupini s g*BRCA*mut i skupini bez g*BRCA*mut (non-g*BRCA*mut) incidencija MDS/AML iznosila je 7,4% odnosno 1,7% u bolesnika liječenih lijekom Zejula te 3,1% odnosno 0,9% u bolesnika koji su primali placebo.

Hipertenzija

U ispitivanju PRIMA, hipertenzija 3./4. stupnja javila se u 6% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 1% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 50 dana (raspon: 1 - 589 dana) i medijan trajanja od 12 dana (raspon: 1 - 61 dan). Liječenje je zbog hipertenzije prekinulo 0% bolesnika.

U ispitivanju NOVA, hipertenzija bilo kojeg stupnja razvila se u 19,3% bolesnika liječenih lijekom Zejula. Hipertenzija 3./4. stupnja razvila se u 8,2% bolesnika. Hipertenzija se mogla lako zbrinuti antihipertenzivnim lijekovima. Do prekida zbog hipertenzije došlo je u < 1% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodataku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja lijekom Zejula, a simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju slijediti opće potporne mjere i liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplasticci, ostali antineoplasticci, ATK oznaka: L01XK02.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Niraparib je inhibitor enzima poli(ADP-riboza) polimeraza (PARP), PARP1 i PARP2, koje imaju ulogu u popravku DNA. *In vitro* ispitivanja pokazala su da citotoksičnost izazvana niraparibom može uključivati inhibiciju enzimatske aktivnosti PARP-a i pojačano stvaranje kompleksa PARP-DNA s posljedičnim oštećenjem DNA, apoptozom i smrću stanice. Povećana citotoksičnost nirapariba uočena je u staničnim linijama tumora sa ili bez deficijencije tumor supresorskih gena *BRCA* 1 i 2 (engl. *BReast CAncer, BRCA*). Kod seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja koji je uzgajan u miševima kao ortotopično smješten ksenograft tumora uzet iz bolesnika (engl. *patient-derived xenograft, PDX*), pokazalo se da niraparib smanjuje rast tumora s mutacijom *BRCA* 1 i 2; u tumora divljeg tipa s obzirom na *BRCA*, ali s deficijencijom homologne rekombinacije te u tumora koji su divljeg tipa s obzirom na *BRCA* i bez uočljive deficijencije homologne rekombinacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prya linija terapije održavanja za karcinom jajnika

Ispitivanje PRIMA bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem su bolesnici ($n = 733$) s potpunim ili djelomičnim odgovorom na prvu liniju kemoterapije koja je sadržavala platinu bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje nirapariba ili placeba u odgovarajućem obliku. U ispitivanju PRIMA 475 bolesnika započelo je liječenje početnom dozom od 300 mg jednom dnevno (317 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu liječenu niraparibom, a njih 158 u skupinu koja je primala placebo) u kontinuiranim 28-dnevnim ciklusima. Početna doza u ispitivanju PRIMA promijenjena je Izmjenom plana ispitivanja br. 2, nakon čega su bolesnici početne tjelesne težine ≥ 77 kg i s početnim brojem trombocita $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ primali niraparib u dozi od 300 mg ($n = 34$) ili placebo jednom dnevno ($n = 21$), dok su bolesnici koji su imali početnu tjelesnu težinu < 77 kg ili početni broj trombocita $< 150\,000/\mu\text{l}$ primali niraparib u dozi od 200 mg ($n = 122$) ili placebo jednom dnevno ($n = 61$).

Bolesnici su bili randomizirani nakon završetka prvolinijske kemoterapije koja je sadržavala platinu plus/minus kirurškog liječenja. Ispitanici su bili randomizirani unutar 12 tjedana od prvog dana posljednjeg ciklusa kemoterapije. Ispitanici su primili ≥ 6 i ≤ 9 ciklusa kemoterapije koja je sadržavala platinu. Nakon sekundarnog kirurškog zahvata radi smanjenja tumorske mase (engl. *interval debulking*) ispitanci su primili ≥ 2 poslijeoperacijska ciklusa terapije koja je sadržavala platinu. Bolesnici koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom, ali nisu mogli primati bevacizumab kao terapiju održavanja nisu bili isključeni iz sudjelovanja u ispitivanju. Bolesnici prethodno nisu smjeli primati terapiju PARP inhibitorom (PARPi), uključujući niraparib. Bolesnici koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju i zatim se podvrgnuli sekundarnom kirurškom zahvatu radi smanjenja tumorske mase mogli su sudjelovati neovisno o tome jesu li imali vidljivu rezidualnu bolest. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s bolešću stadija III u kojih je zabilježena potpuna citoredukcija (tj. izostanak vidljive rezidualne bolesti) nakon primarnog kirurškog zahvata radi smanjenja tumorske mase. Randomizacija je bila stratificirana prema najboljem odgovoru tijekom prvolinijskog protokola utemeljenog na platini (potpun ili djelomičan odgovor), neoadjuvantnoj kemoterapiji (da ili ne) i statusu deficijencije homologne rekombinacije (engl. *homologous recombination deficiency*, HRD) (pozitivan [neadekvatna homologna rekombinacija], negativan [adekvatna homologna rekombinacija] ili neutvrđen). Testiranje na HRD provodilo se testom na tumorskom tkivu prikupljenom pri postavljanju dijagnoze. Vrijednosti CA-125 trebale su biti unutar normalnog raspona (ili pasti za $> 90\%$) tijekom prve linije liječenja te ostati stabilne tijekom najmanje 7 dana.

Bolesnici su započeli liječenje 1. dana 1. ciklusa niraparibom u dozi od 200 mg ili 300 mg ili placebom u odgovarajućem obliku, a terapija se primjenjivala jednom dnevno u kontinuiranim 28-dnevnim ciklusima. Klinički posjeti održavali su se u svakom ciklusu (4 tjedna ± 3 dana).

Primarna mjera ishoda bilo je preživljjenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). Ukupno preživljjenje (engl. *overall survival*, OS) bilo je ključan sekundarni cilj. PFS se ocjenjivao hijerarhijski: prvo u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom, a zatim u cjelokupnoj populaciji. Medijan dobi iznosio je 62 godine, a dob se kretala u rasponu od 32 do 85 godina među bolesnicima randomiziranim za liječenje niraparibom te od 33 do 88 godina među onima randomiziranim za primanje placebo. Osamdeset i devet posto (89%) svih ispitanika bilo je bijele rase. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika randomiziranih za liječenje niraparibom i 71% onih randomiziranih za primanje placebo imalo je funkcionalni ECOG status 0 na početku ispitivanja. U cjelokupnoj je populaciji 65% bolesnika imalo bolest stadija III, a njih 35% bolest stadija IV. U većine bolesnika iz cjelokupne populacije ($\geq 80\%$) primarno tumorsko sijelo bilo je jajnik; većina bolesnika ($> 90\%$) imala je histološki serozan tumor. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika primalo je neoadjuvantnu kemoterapiju. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika ostvarilo je potpun odgovor na prvu liniju kemoterapije koja je sadržavala platinu. Ukupno je 6 bolesnika liječenih niraparibom primalo bevacizumab prije terapije za karcinom jajnika.

U ispitivanju PRIMA zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje niraparibom u odnosu na one koji su primali placebo, kako u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom tako i u cjelokupnoj populaciji (Tablica 5 te Slike 1 i 2).

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS nakon prve sljedeće terapije (engl. *PFS after the first subsequent therapy*, PFS2) i OS (Tablica 5).

Tablica 5: Rezultati za djelotvornost – PRIMA (prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni)

	Populacija s neadekvatnom homolognom rekombinacijom		Cjelokupna populacija	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
Medijan PFS-a (95% CI)	21,9 (19,3; NP)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Omjer hazarda (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
PFS2	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
Omjer hazarda (95% CI)				
OS*	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	
Omjer hazarda (95% CI)				

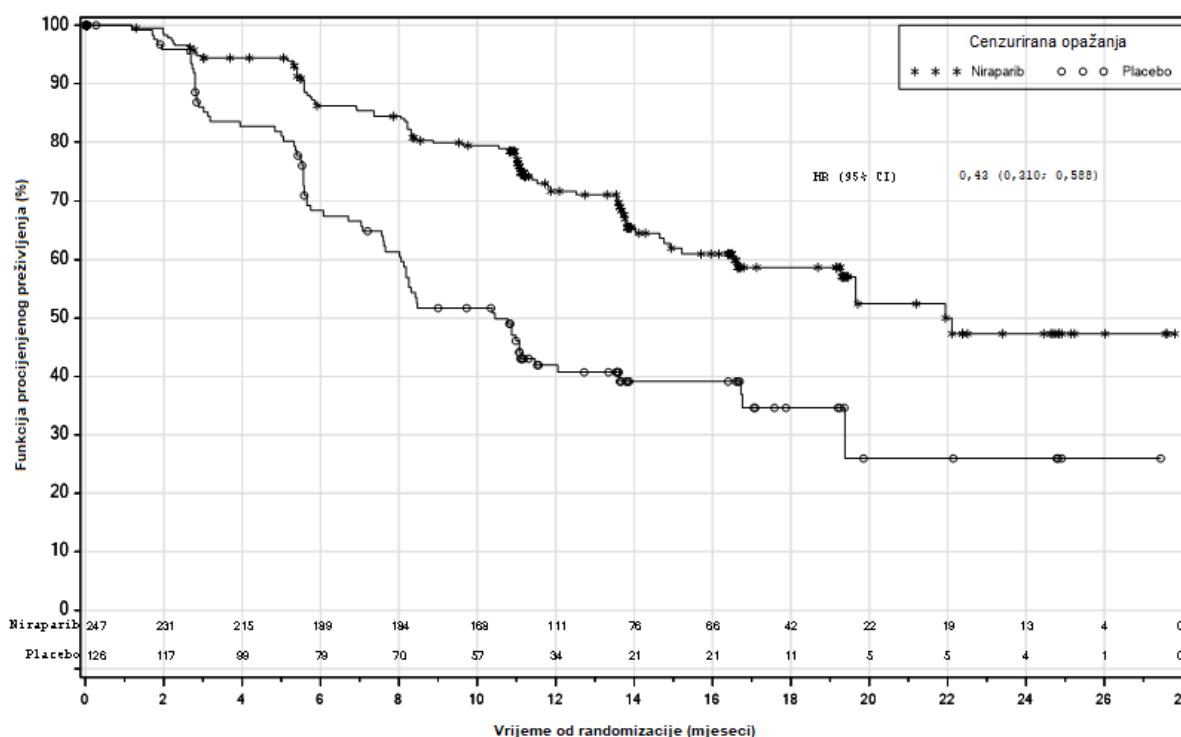
PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

NP = ne može se procijeniti; OS = ukupno preživljenje; PFS2 = PFS nakon prve sljedeće terapije.

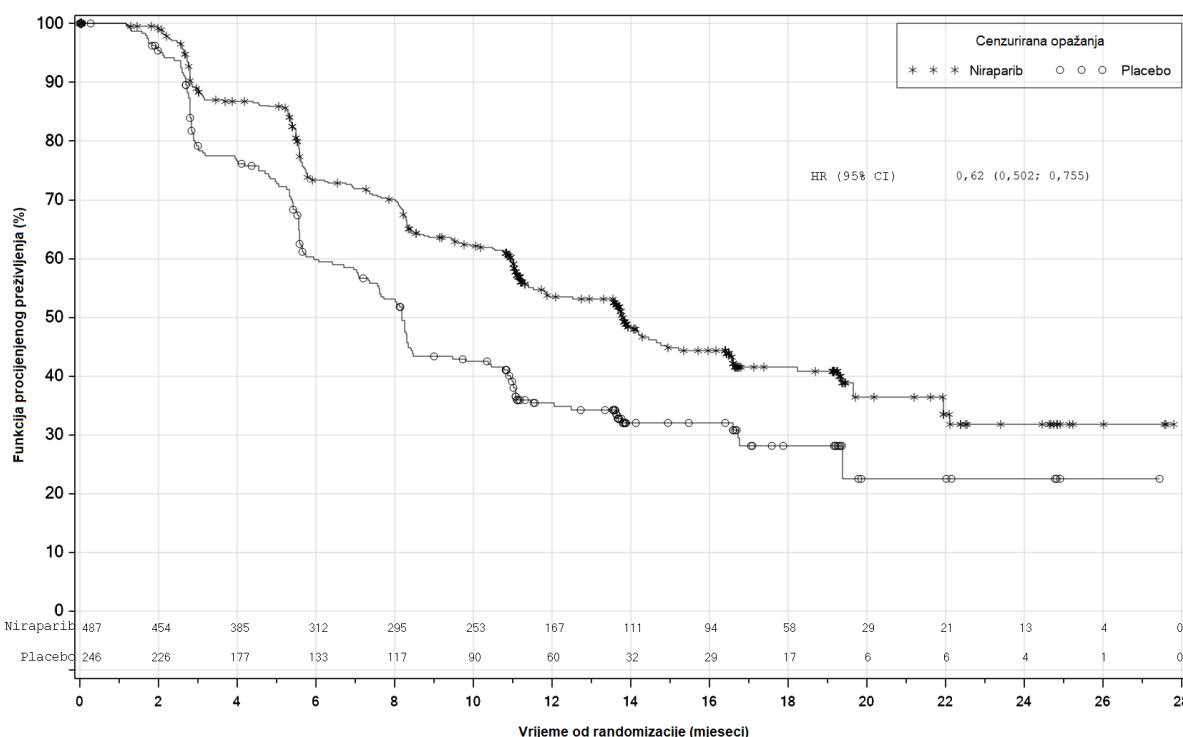
*U vrijeme primarne analize PFS-a procijenjena stopa preživljenja dvije godine nakon randomizacije u cjelokupnoj populaciji iznosila je 84% za bolesnike liječene lijekom Zejula i 77% za one koji su primali placebo.

Podaci za PFS2 i OS još nisu zreli.

Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s tumorom koji pokazuje neadekvatnu homolognu rekombinaciju - PRIMA (ITT populacija, N=373)



Slika 2: Preživljenje bez progresije bolesti u cijelokupnoj populaciji - PRIMA (ITT populacija, N=733)



Analize podskupina

Unutar populacije s neadekvatnom homolognom rekombinacijom opažen je omjer hazarda od 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) u podskupini bolesnika s karcinomom jajnika i mutacijom gena *BRCA* (N = 233). U podskupini bolesnika s neadekvatnom homolognom rekombinacijom bez mutacije gena *BRCA* (N = 150) opažen je omjer hazarda od 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83). U populaciji s adekvatnom homolognom rekombinacijom (N = 249) opažen je omjer hazarda od 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

U eksploracijskim analizama podskupina bolesnika koji su primali lijek Zejula u dozi od 200 mg ili 300 mg, ovisno o početnoj težini i početnom broju trombocita, opažena je usporediva djelotvornost (PFS prema ocjeni ispitivača), uz omjer hazarda od 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom te omjer hazarda od 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) u cijelokupnoj populaciji. Čini se da je u podskupini s adekvatnom homolognom rekombinacijom dozom od 200 mg ostvaren manji terapijski učinak nego dozom od 300 mg.

Terapija održavanja za relapsni karcinom jajnika osjetljiv na platinu

Sigurnost i djelotvornost nirapariba kao terapije održavanja ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, međunarodnom ispitivanju faze 3 (NOVA) u bolesnika s predominantno seroznim karcinomom jajnika, jajovoda ili primarno peritoneuma visokog stupnja u relapsu, koji su bili osjetljivi na platinu, definirano kao potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR) tijekom više od 6 mjeseci na predzadnju terapiju koja je sadržavala platinu. Kako bi bili pogodni za liječenje niraparibom bolesnici su morali biti u odgovoru (CR ili PR) nakon završetka posljednje kemoterapije koja je sadržavala platinu. Razine CA-125 morale su biti normalne (ili pasti za > 90% od početne vrijednosti CA-125) nakon posljednje terapije koja je sadržavala platinu i biti stabilne najmanje 7 dana. Bolesnici prethodno nisu smjeli primati terapiju PARP inhibitorima, uključujući lijek Zejula. Pogodni bolesnici dodijeljeni su u jednu od dvije skupine na temelju rezultata testiranja *BRCA* mutacija zametnih stanica (*gBRCA*). U svakoj skupini bolesnici su randomizirani u odnosu 2:1 kako bi im se dodijelio niraparib i placebo. Bolesnici su dodijeljeni u skupinu *gBRCA*mut na temelju uzoraka krvi za *gBRCA* analizu uzetih prije randomizacije. Testiranje na tumorske mutacije gena *BRCA* (*tBRCA*) i HRD provedeno je pomoću testa HRD na tumorskom tkivu uzetom u vrijeme početne dijagnoze ili u vrijeme povratka bolesti.

U svakoj skupini randomizacija je bila stratificirana prema vremenu do progresije bolesti nakon predzadnje terapije koja je sadržavala platinu prije uključivanja u ispitivanje (6 do < 12 mjeseci i ≥ 12 mjeseci); prema tome jesu li ili nisu primali bevacizumab zajedno s predzadnjim ili zadnjim režimom s platinom te prema najboljem odgovoru na posljednji režim s platinom (potpuni ili djelomični odgovor).

Bolesnici su na 1. dan 1. ciklusa započeli liječenje niraparibom u dozi od 300 mg ili odgovarajućim placebom primjenjenima jednom dnevno u neprekidnim ciklusima od 28 dana. Posjeti klinici obavljali su se u svakom ciklusu (4 tjedna ± 3 dana).

U ispitivanju NOVA u 48% bolesnika došlo je do prekida liječenja u 1. ciklusu. Približno 47% bolesnika počelo je ponovo uzimati lijek u smanjenoj dozi u 2. ciklusu.

Najčešće primjenjivana doza u bolesnika liječenih niraparibom u ispitivanju NOVA bila je 200 mg.

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS), određeno je prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili kliničkim znakovima i simptomima te povиenim CA125. PFS je mјeren od vremena randomizacije (koja je bila najviše 8 tjedana nakon završetka režima kemoterapije) do progresije bolesti ili smrti.

Primarna analiza djelotvornosti za PFS bila je određena slijepom središnjom nezavisnom procjenom (engl. *independent review committee*, IRC) i bila je prospektivno definirana i procijenjena posebno za skupinu *gBRCA*mut i skupinu non-*gBRCA*mut. Analize ukupnog preživljenja (OS) bile su sekundarne mjere ishoda.

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su razdoblje bez kemoterapije (engl. *chemotherapy free interval*, CFI), vrijeme do prve sljedeće terapije (engl. *time to first subsequent therapy*, TFST), PFS nakon prve sljedeće terapije (PFS2) i OS.

Demografske karakteristike, početne karakteristike bolesti i povijest prethodnog liječenja bile su općenito ujednačene u skupinama *gBRCA*mut ($n = 203$) i non-*gBRCA*mut ($n = 350$) za niraparib i placebo granu. Medijan dobi bio je u rasponu od 57 do 63 godine po vrstama liječenja i skupinama. Mjesto primarnog tumora u većine je bolesnika (> 80%) u svakoj skupini bio jajnik; većina bolesnika (> 84%) imala je, histološki gledano, serozni tumor. Velik udio bolesnika u obje terapijske grane i u obje skupine prethodno je primio 3 ili više linija kemoterapije, uključujući 49% bolesnika u skupini *gBRCA*mut i 34% bolesnika u skupini non-*gBRCA*mut koji su primali niraparib. Većina bolesnika bila je u dobi od 18 do 64 godine (78%), bili su bijelci (86%) i imali su funkcionalni status 0 prema ECOG ljestvici (68%).

U *gBRCA*mut skupini je medijan broja ciklusa liječenja bio veći u skupini s niraparibom (14 ciklusa) nego u skupini s placeboom (7 ciklusa). Više je bolesnika nastavilo liječenje dulje od 12 mjeseci u skupini s niraparibom (54,4%) nego u skupini s placeboom (16,9%).

U cijeloj non-*gBRCA*mut skupini je medijan broja ciklusa liječenja bio veći u skupini s niraparibom (8 ciklusa) nego u skupini s placeboom (5 ciklusa). Više je bolesnika nastavilo liječenje dulje od 12 mjeseci u skupini s niraparibom (34,2%) nego u skupini s placeboom (21,1%).

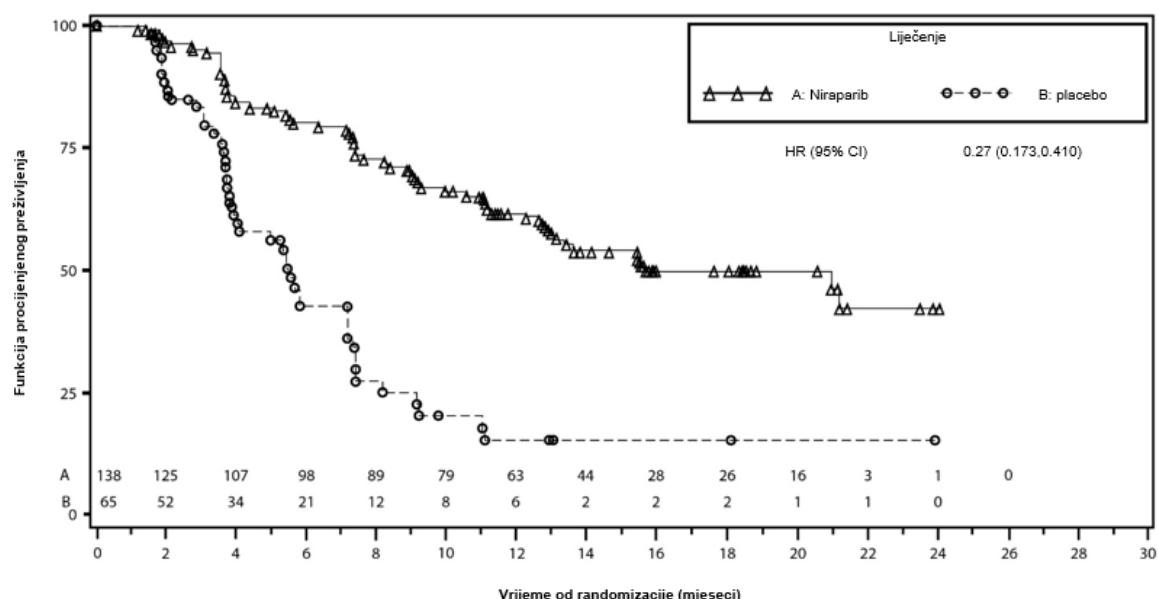
Ispitivanje je ostvarilo primarni cilj statistički značajnog poboljšanja PFS-a pri terapiji održavanja niraparibom u monoterapiji u usporedbi s placeboom u *gBRCA*mut skupini kao i u cijeloj non-*gBRCA*mut skupini. Tablica 6 te Slike 3 i 4 prikazuju rezultate PFS-a kao mjere primarnog ishoda u populacijama u kojima je provedena primarna analiza djelotvornosti (*gBRCA*mut skupina i cijela non-*gBRCA*mut skupina).

Tablica 6: Sažetak ishoda primarnog cilja u ispitivanju NOVA

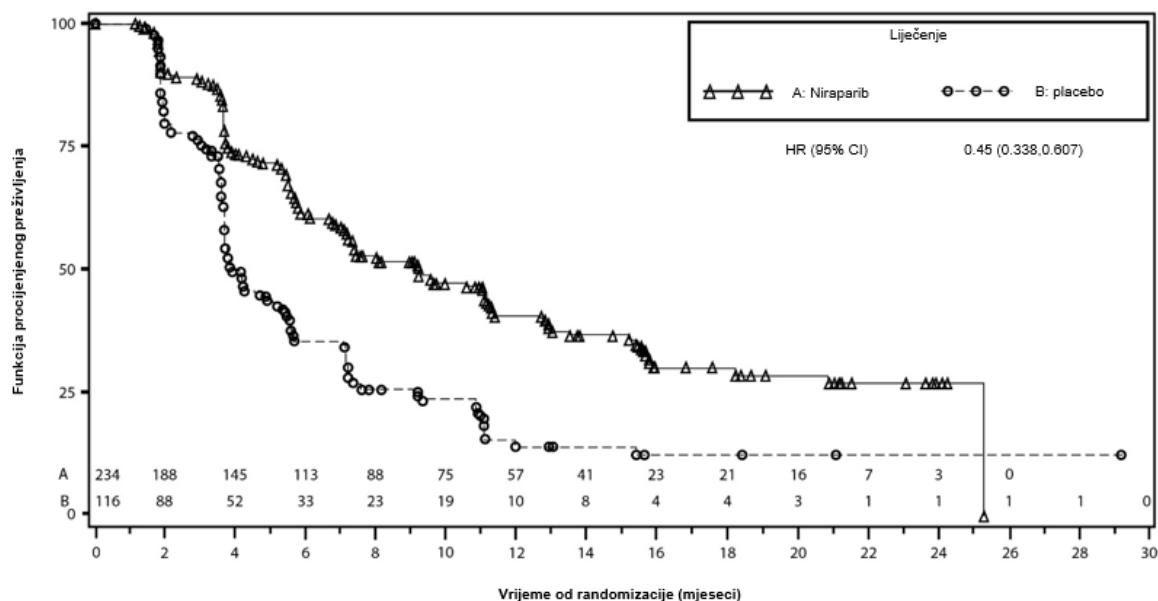
	skupina gBRCAmut		skupina non-gBRCAmut	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
medijan PFS-a (95% CI)	21,0 (12,9; NP)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
omjer hazarda (nir : plac) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

Slika 3: Kaplan-Meierov grafikon preživljjenja bez progresije bolesti u skupini gBRCAmut na temelju procjene IRC-a - NOVA (ITT populacija, N = 203)



Slika 4: Kaplan-Meierov grafikon preživljjenja bez progresije bolesti u cijeloj skupini non-gBRCAmut na temelju procjene IRC-a - NOVA (ITT populacija, N = 350)



Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju NOVA

U završnoj je analizi medijan PFS2 u gBRCAmut skupini iznosio 29,9 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 22,7 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). Medijan PFS2 u non-gBRCAmut skupini iznosio je 19,5 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 16,1 mjesec u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

U završnoj analizi ukupnog preživljjenja medijan OS-a u gBRCAmut skupini (n = 203) iznosio je 40,9 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 38,1 mjesec u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Zrelost podataka u gBRCAmut skupini iznosila je 76%. Medijan OS-a u non-gBRCAmut skupini (n = 350) iznosio je 31,0 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 34,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Zrelost podataka u non-gBRCAmut skupini iznosila je 79%.

Podaci o ishodu koje su prijavili bolesnici na temelju validiranih istraživačkih alata (FOSI i EQ-5D) pokazuju da nije bilo razlike između bolesnika liječenih niraparibom i bolesnika koji su primali placebo u mjerama povezanim s kvalitetom života.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zejula u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom jajnika (isključujući rabdomiosarkom i tumore zametnih stanica).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne doze od 300 mg nirapariba natašte, niraparib je bio mjerljiv u plazmi unutar 30 minuta, a srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) nirapariba dosegnuta je za otprilike 3 sata [804 ng/ml (% CV:50,2%)]. Nakon višekratnih oralnih doza nirapariba od 30 do 400 mg jednom dnevno, akumulacija nirapariba bila je otprilike dvostruka do trostruka.

Sistemska izloženost (C_{max} i AUC) niraparibu porasla je proporcionalno dozi kada je doza nirapariba povećana s 30 mg na 400 mg. Apsolutna bioraspoloživost nirapariba je približno 73% što upućuje na minimalan učinak prvog prolaska kroz jetru. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nirapariba koeficijent varijacije (CV) za interindividualnu varijabilnost bioraspoloživosti procijenjen je na 31%.

Istodobni obrok s visokim udjelom masnoća nije značajno utjecao na farmakokinetiku nirapariba nakon primjene 300 mg nirapariba u obliku kapsula.

Dokazano je da su formulacije tableta i kapsula bioekvivalentne. Nakon primjene jedne tablete od 300 mg ili tri kapsule od 100 mg nirapariba natašte u 108 bolesnika sa solidnim tumorima, interval pouzdanosti od 90% za omjere geometrijskih srednjih vrijednosti C_{max} , AUC_{last} i AUC_{∞} za tablete u odnosu na kapsule bio je unutar granica bioekvivalentnosti (0,80 do 1,25).

Distribucija

Niraparib se umjereno vezao za proteine plazme (83%), uglavnom za serumski albumin. U analizi populacijske farmakokinetike nirapariba, prvidni volumen distribucije (V_d/F) iznosio je 1311 l (na temelju tjelesne težine 70 kg) u bolesnika s rakom (CV 116%), što upućuje na opsežnu tkivnu distribuciju nirapariba.

Biotransformacija

Niraparib se metabolizira primarno karboksileterazama u glavni inaktivni metabolit, M1. U ispitivanju masene bilance glavni metaboliti u cirkulaciji bili su M1 i M10 (glukuronidi M1 koji nastaju kasnije).

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne oralne doze od 300 mg nirapariba, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) nirapariba bila je u rasponu od 48 do 51 sata (približno 2 dana). U analizi populacijske farmakokinetike prvidni ukupni klirens (CL/F) nirapariba bio je 16,5 l/h u bolesnika s rakom (CV 23,4%).

Niraparib se uglavnom eliminira putem jetre i žući te bubrega. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 300 mg [^{14}C]-nirapariba, prosječno je 86,2% (raspon 71% do 91%) doze pronađeno u urinu i fecesu tijekom 21 dana. Radioaktivnost pronađena u urinu iznosila je 47,5% (raspon 33,4% do 60,2%), a u fecesu 38,8% (raspon 28,3% do 47%) doze. U zbirnim uzorcima, prikupljanima tijekom 6 dana, u urinu je pronađeno 40% doze i to primarno u obliku metabolita, a 31,6% doze pronađeno je u fecesu, primarno kao nepromijenjeni niraparib.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prema analizi populacijske farmakokinetike, klirens nirapariba u bolesnika s blagim (klirens kreatinina: 60 - 90 ml/min) i umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bio je blago snižen u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega (7 - 17% veća izloženost kod blagog oštećenja funkcije bubrega te 17 - 38% veća izloženost kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega). Ne smatra se da ta razlika u izloženosti iziskuje prilagodbu doze. U kliničkim ispitivanjima nije bilo bolesnika s prethodno postojećim teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti koji se podvrgavaju hemodializi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U analizi populacijske farmakokinetike prema podacima iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima, prethodno postojeće blago oštećenje funkcije jetre ($n = 155$) nije utjecalo na klirens nirapariba. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom, u kojem su se za klasifikaciju stupnja oštećenja funkcije jetre koristili kriteriji Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG), AUC_{inf}

nirapariba u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ($n = 8$) bio je 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) puta veći nego AUC_{inf} nirapariba u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ($n = 9$) nakon primjene jedne doze od 300 mg. Preporučuje se prilagoditi dozu nirapariba za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na C_{max} nirapariba ni na njegovo vezivanje za proteine. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre farmakokinetika nirapariba nije bila procijenjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tjelesna težina, dob i rasa

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se volumen distribucije nirapariba povećava s porastom tjelesne težine. Nije utvrđen ikakav utjecaj tjelesne težine na klirens nirapariba ni na cjelokupnu izloženost. S farmakokinetičkog stajališta nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se klirens nirapariba smanjuje s dobi. Predviđa se da će prosječna izloženost u 91-godišnje osobe biti 23% veća nego u 30-godišnje osobe. Ne smatra se da utjecaj dobi iziskuje prilagodbu doze.

Nema dovoljno podataka o primjeni kod različitih rasa da bi se donijeli zaključci o utjecaju rase na farmakokinetiku nirapariba.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kako bi se istražila farmakokinetika nirapariba u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

Niraparib je *in vitro* inhibirao prijenosnik dopamina DAT pri koncentracijama nižima od razina izloženosti u ljudi. U miševa su jednokratne doze nirapariba povećale unutarstanične razine dopamina i metabolita u korteksu. U jednom od dva ispitivanja jednokratnih doza u miševa zapažena je smanjena lokomotorna aktivnost. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nisu bili uočeni učinci na bihevioralne i/ili neurološke parametre u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa pri procijenjenim razinama izloženosti SŽS-a sličnima ili nižima od očekivanih terapijskih razina izloženosti.

Toksičnost ponovljenih doza

Uočena je smanjena spermatogeneza kod štakora i pasa pri razinama izloženosti ispod onih kliničkih te je velikim dijelom bila reverzibilna unutar 4 tjedna od prestanka primanja doze.

Genotoksičnost

Niraparib nije bio mutagen u testu reverzije mutacije u bakterija (Amesov test), ali je bio klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija u sisavaca i u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži štakora. Klastogenost je u skladu s nestabilnošću genoma koja je posljedica primarne farmakologije nirapariba i upućuje na moguću genotoksičnost u ljudi.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti za niraparib nisu provedena.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti za niraparib nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

magnezijev stearat
laktoza hidrat

Ovojnica kapsule

titanijev dioksid (E 171)
želatina
brilliant blue FCF (E 133)
eritrozin (E 127)
tartrazin (E 102)

Tinta za označavanje

šelak (E 904)
propilenglikol (E 1520)
kalijev hidroksid (E 525)
crni željezov oksid (E 172)
natrijev hidroksid (E 524)
povidon (E 1201)
titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani blisteri od Aclar/PVC/aluminijiske folije s jediničnim dozama u kutijama od 84 × 1, 56 × 1 i 28 × 1 tvrda kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

1. NAZIV LIJEKA

Zejula 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 34,7 mg laktosa hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Siva, ovalna (12 mm × 8 mm), filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani i „Zejula“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zejula indiciran je:

- kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s uznapredovalim (stadij III i IV prema FIGO klasifikaciji) epitelnim karcinomom jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom koji su ostvarili odgovor (potpun ili djelomičan) nakon završetka prvolinijske kemoterapije koja sadrži platinu
- kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s relapsom seroznog karcinoma jajnika, jajovoda ili primarno peritoneuma koji je visokog stupnja, osjetljiv na platinu i u odgovoru (potpunom ili djelomičnom) na kemoterapiju koja sadrži platinu.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Zejula treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Prva linija terapije održavanja za karcinom jajnika

Preporučena početna doza lijeka Zejula je 200 mg (dvije tablete od 100 mg) jednom dnevno.

Međutim, za bolesnike tjelesne težine ≥ 77 kg kojima je početni broj trombocita $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ preporučena početna doza lijeka Zejula iznosi 300 mg (tri tablete od 100 mg) jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Terapija održavanja za relapsni karcinom jajnika

Doza je tri tablete od 100 mg jednom dnevno, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg.

Bolesnike treba potaknuti da svoju dozu uzimaju u približno isto vrijeme svakog dana. Uzimanje lijeka prije spavanja moglo bi pomoći u suzbijanju mučnine.

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije bolesti ili nastupa toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnici propuste dozu, sljedeću dozu trebaju uzeti u uobičajeno vrijeme prema rasporedu.

Prilagodba doze zbog nuspojava

Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava navedene su u Tablicama 1, 2 i 3.

Općenito se preporučuje najprije prekinuti liječenje (ali ne dulje od 28 dana uzastopno) kako bi se bolesniku omogućio oporavak od nuspojave, a zatim ponovno započeti s istom dozom. U slučaju da ponovo dođe do nuspojave, preporučuje se privremeno prekinuti primjenu i zatim nastaviti liječenje manjom dozom. Ako su nuspojave i dalje prisutne i nakon prekida od 28 dana, preporučuje se ukidanje lijeka Zejula. Ako se nuspojave ne mogu zbrinuti ovom strategijom prekidanja uzimanja i smanjenja doze, preporučuje se ukidanje lijeka Zejula.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava		
Početna doza	200 mg	300 mg
Prvo smanjenje doze	100 mg na dan	200 mg na dan (dvije tablete od 100 mg)
Drugo smanjenje doze	Obustavite primjenu lijeka Zejula.	100 mg na dan* (jedna tableta od 100 mg)

*Ako je potrebno dodatno smanjiti dozu na manje od 100 mg na dan, liječenje lijekom Zejula treba trajno obustaviti.

Nehematološka nuspojava \geq 3. stupnja prema CTCAE* povezana s liječenjem za koju se smatra da profilaksa nije moguća ili je ta nuspojava i dalje prisutna unatoč liječenju	Prvi nastup: <ul style="list-style-type: none">Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana ili dok se nuspojava ne povuče.Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1. Drugi nastup: <ul style="list-style-type: none">Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana ili dok se nuspojava ne povuče.Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom ili obustavite liječenje, u skladu s Tablicom 1.
Nuspojava povezana s liječenjem \geq 3. stupnja prema CTCAE*, prisutna dulje od 28 dana dok bolesnik primjenjuje lijek Zejula u dozi od 100 mg/dan	Prekinite liječenje.

*CTCAE= Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tablica 3: Modifikacije doza zbog hematoloških nuspojava
Tijekom liječenja lijekom Zejula uočene su hematološke nuspojave, posebice tijekom početne faze liječenja. Zbog toga se preporučuje kontrolirati kompletну krvnu sliku (KKS) jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja te modificirati dozu po potrebi. Nakon prvog mjeseca preporučuje se kontrolirati KKS mjesečno te povremeno nakon tog razdoblja (vidjeti dio 4.4). Na temelju individualnih laboratorijskih vrijednosti može se preporučiti tjedni nadzor i u drugom mjesecu.

Tablica 3: Modifikacije doza zbog hematoloških nuspojava

Hematološka nuspojava koja zahtijeva primjenu transfuzije ili hematopoetskog faktora rasta	<ul style="list-style-type: none">• U bolesnika s brojem trombocita $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, treba razmotriti davanje transfuzije trombocita. Ako su prisutni i drugi rizični čimbenici za krvarenje, kao što je istodobna primjena antikoagulansa ili antitrombocitnih lijekova, razmotrite privremeni prekid primjene tih lijekova i/ili transfuziju pri većem broju trombocita.• Nastavite primjenu lijeka Zejula sa smanjenom dozom.
Broj trombocita $< 100\ 000/\mu\text{l}$	<p>Prvi nastup:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj trombocita ne vrati na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.• Nastavite primjenu lijeka Zejula istom ili smanjenom dozom (u skladu s Tablicom 1), ovisno o kliničkoj procjeni.• Ako u bilo kojem trenutku broj trombocita bude $< 75\ 000/\mu\text{l}$, nastavite smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1. <p>Drugi nastup:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj trombocita ne vrati na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.• Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1.• Prekinite primjenu lijeka Zejula ako se broj trombocita ne vrati na prihvatljive razine unutar 28 dana prekida liječenja ili ako je bolesniku već smanjena doza na 100 mg jednom dnevno.
Neutrofili $< 1000/\mu\text{l}$ ili hemoglobin $< 8\ \text{g}/\text{dl}$	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite primjenu lijeka Zejula na najviše 28 dana i tjedno pratite krvnu sliku dok se broj neutrofila ne vrati na $\geq 1500/\mu\text{l}$ ili dok se hemoglobin ne vrati na $\geq 9\ \text{g}/\text{dl}$. Nastavite primjenu lijeka Zejula smanjenom dozom, u skladu s Tablicom 1.• Prekinite primjenu lijeka Zejula ako se broj neutrofila i/ili hemoglobin ne vrati na prihvatljive razine unutar 28 dana prekida liječenja ili ako je bolesniku već smanjena doza na 100 mg jednom dnevno.
Potvrđena dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili akutne mijeloične leukemije (AML)	<ul style="list-style-type: none">• Trajno prekinite primjenu lijeka Zejula.

Bolesnici male tjelesne težine kod terapije održavanja za relapsni karcinoma jajnika

Približno 25% bolesnika u ispitivanju NOVA imalo je tjelesnu težinu manju od 58 kg, a približno 25% bolesnika imalo je tjelesnu težinu veću od 77 kg. Učestalost nuspojava 3. ili 4. stupnja bila je veća u bolesnika s malom tjelesnom težinom (78%) nego u onih s velikom tjelesnom težinom (53%). Samo je 13% bolesnika s malom tjelesnom težinom ostalo na dozi od 300 mg nakon 3. ciklusa. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 58 kg može se razmotriti početna doza od 200 mg.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (≥ 65 godina). Klinički podaci za bolesnike u dobi od 75 godina i starije su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti koji se podvrgavaju hemodializi; u tih bolesnika oprezno primjenjujte lijek (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ili vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) iznad gornje granice normale (GGN) i ukupan bilirubin \leq GGN ili bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 1,0 - 1,5 x GGN). Preporučena početna doza lijeka Zejula za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 1,5 - 3 x GGN) je 200 mg jednom dnevno. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrijednost AST-a i ukupan bilirubin $>$ 3 x GGN); u tih bolesnika oprezno primjenjujte lijek (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s funkcionalnim statusom 2 do 4 prema ECOG ljestvici

Klinički podaci za bolesnike s funkcionalnim statusom 2 do 4 prema ECOG ljestvici nisu dostupni.

Pedijskija populacija

Sigurnost i djelotvornost nirapariba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Zejula se primjenjuje peroralno.

Preporučuje se Zejula tablete uzimati bez hrane (najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka) ili uz lagani obrok (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološke nuspojave

U bolesnika liječenih lijekom Zejula zabilježene su hematološke nuspojave (trombocitopenija, anemija, neutropenija) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici manje tjelesne težine ili oni s nižim početnim brojem trombocita mogu imati povećan rizik od trombocitopenije 3. ili višeg stupnja (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se tjedna kontrola kompletne krvne slike tijekom prvog mjeseca, a zatim mjesечna tijekom sljedećih 10 mjeseci liječenja te povremeno nakon tog vremena zbog praćenja klinički značajnih promjena bilo kojeg hematološkog parametra tijekom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Ako se u bolesnika razvije teška perzistentna hematološka toksičnost, uključujući pancitopeniju, koja se ne povuče unutar 28 dana od prekida, liječenje lijekom Zejula treba se prekinuti.

Antikoagulanse i lijekove za koje je poznato da smanjuju broj trombocita treba primjenjivati uz oprez zbog rizika od trombocitopenije (vidjeti dio 4.8).

Mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija

U bolesnika liječenih lijekom Zejula u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi mijelodisplastičnog sindroma/akutne mijeloične leukemije (MDS/AML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima trajanje liječenja bolesnika lijekom Zejula prije razvoja MDS/AML variralo je od 0,5 mjeseci do > 4,9 godina. Slučajevi su bili karakteristični za sekundarne MDS/AML povezane s liječenjem maligniteta. Svi su bolesnici primili kemoterapijske režime koji su sadržavali platinu, a mnogi su također primili druge lijekove koji oštećuju DNA i radioterapiju. Neki od bolesnika imali su u anamnezi supresiju koštane srži. U ispitivanju NOVA, incidencija razvoja MDS/AML bila je viša u skupini s mutacijama gena *BRCA* u zmetnim stanicama (*gBRCAmut*) (7,4%) nego u skupini bez *gBRCAmut* (1,7%).

Kod sumnje na MDS/AML ili dugotrajnih hematoloških toksičnosti bolesnika treba uputiti hematologu radi daljnje ocjene. Ako se potvrdi MDS/AML, liječenje lijekom Zejula treba prekinuti te bolesnika odgovarajuće liječiti.

Hipertenzija, uključujući hipertenzivnu krizu

Uz primjenu lijeka Zejula zabilježena je hipertenzija, uključujući i hipertenzivnu krizu (vidjeti dio 4.8). Prethodno postojeća hipertenzija mora biti odgovarajuće kontrolirana prije početka liječenja lijekom Zejula. Krvni tlak treba kontrolirati najmanje jednom tjedno kroz razdoblje od dva mjeseca, zatim jednom mjesечно tijekom prve godine liječenja lijekom Zejula, te nakon toga periodički. Kućna kontrola krvnog tlaka može se uzeti u obzir za prikladne bolesnike, uz uputu da se u slučaju porasta krvnog tlaka obrate svom liječniku.

Hipertenziju treba zbrinuti antihipertenzivnim lijekovima kao i prilagodbom doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.2) ako je potrebno. U kliničkom programu mjerjenja krvnog tlaka obavljana su prvog dana svakog dvadesetosmognog ciklusa sve dok su bolesnici liječeni Zejulom. U većini je slučajeva hipertenzija odgovarajuće kontrolirana primjenom standardnog antihipertenzivnog liječenja uz prilagodbu ili bez prilagodbe doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.2). U slučaju hipertenzivne krize ili ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivnim liječenjem, liječenje lijekom Zejula treba prekinuti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Zabilježeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u bolesnika koji su primali lijek Zejula (vidjeti dio 4.8). Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je rijedak, reverzibilan neurološki poremećaj koji se može manifestirati brzo razvijajućim simptomima, uključujući napadaje, glavobolju, promijenjen mentalni status, poremećaje vida ili kortikalnu sljepoću, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je oslikavanje mozga, po mogućnosti magnetskom rezonancijom (MR).

U slučaju razvoja PRES-a, preporučuje se prekid primjene lijeka Zejula i liječenje specifičnih simptoma, uključujući hipertenziju. Sigurnost ponovnog uvođenja terapije lijekom Zejula u bolesnika koji su prethodno imali PRES nije poznata.

Trudnoća/kontracepcija

Zejula se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne žele koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Zejula (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja u svih žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre utvrđeno je da bi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre moglo doći do povećane izloženosti niraparibu, zbog čega ih je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Laktoza

Zejula filmom obložene tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Kombinacija nirapariba s cjepivima ili imunosupresivnim lijekovima nije ispitana.

Podaci o primjeni nirapariba u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima su ograničeni. Zbog toga je potreban oprez u slučaju primjene nirapariba u kombinaciji s cjepivima, imunosupresivnim lijekovima ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Utjecaj drugih lijekova na niraparib

Niraparib kao supstrat CYP enzima (CYP1A2 i CYP3A4)

Niraparib je supstrat karboksilesteraza i UDP-glukuronoziltransferaza *in vivo*. Oksidativni metabolizam nirapariba *in vivo* je minimalan. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju (npr. itrakonazol, ritonavir i klaritromicin) ili induciraju CYP enzime (npr. rifampicin, karbamazepin i fenitoin).

Niraparib kao supstrat efluksnih prijenosnika (P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a i MATE1/2)

Niraparib je supstrat P-glikoproteina (P-gp-a) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP-a). Ipak, zbog njegove velike permeabilnosti i bioraspoloživosti, vjerojatno nema rizika od klinički važnih interakcija s lijekovima koji inhibiraju ove prijenosnike. Stoga nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju P-gp (npr. amiodaron, verapamil) ili BCRP (npr. osimertinib, velpatasvir i eltrombopag).

Niraparib nije supstrat pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP-a), niti proteina 2 (MRP2) koji je povezan s otpornošću na više lijekova. Glavni primarni metabolit M1 nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a ili MRP2-a. Niraparib nije supstrat proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (MATE) 1 ili 2, dok je M1 supstrat oba prijenosnika.

Niraparib kao supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Ni niraparib ni M1 nisu supstrati polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) niti prijenosnika organskih kationa 1 (OCT1). Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju prijenosnike za unos tvari OATP1B1 ili 1B3 (npr. gemfibrozil, ritonavir) ili OCT1 (npr. dolutegravir).

Niraparib kao supstrat bubrežnih prijenosnika za unos tvari (OAT1, OAT3, i OCT2)

Ni niraparib ni M1 nisu supstrati prijenosnika organskih aniona 1 (OAT1), 3 (OAT3) niti prijenosnika organskih kationa 2 (OCT2). Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zejula kad se primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da inhibiraju prijenosnike za unos tvari OAT1 (npr. probenecid) ili OAT3 (npr. probenecid, diklofenak) ili OCT2 (npr. cimetidin, kinidin).

Utjecaj nirapariba na druge lijekove

Inhibicija CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4)

Ni niraparib ni M1 nisu inhibitori nijednog CYP enzima za metabolizam aktivnih tvari, odnosno CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4/5.

Iako se ne očekuje inhibicija CYP3A4 u jetri, mogućnost inhibicije CYP3A4 u crijevima nije ustanovljena pri relevantnim koncentracijama nirapariba. Stoga se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima čiji je metabolizam ovisan o CYP3A4, a pogotovo onima s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, kvetiapin i halofantrin).

Inhibicija UDP-glukuronozil transferaze (UGT)

Niraparib nije pokazao inhibicijski učinak na UGT izoforme (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 i UGT2B7) do $200 \mu\text{M}$ *in vitro*. Stoga je potencijal za klinički relevantnu inhibiciju UGT-a od strane nirapariba minimalan.

Indukcija CYP enzima (CYP1A2 i CYP3A4)

Ni niraparib ni M1 nisu induktori CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib slabo inducira CYP1A2 pri visokim koncentracijama te se klinički značaj ovog učinka nije mogao potpuno isključiti. M1 nije induktor CYP1A2. Stoga se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima čiji je metabolizam ovisan o CYP1A2, a pogotovo onima s uskom terapijskom širinom (npr. klozapin, teofilin i ropinirol).

Inhibicija efluksnih prijenosnika (P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a i MATE1/2)

Niraparib nije inhibitor BSEP-a niti MRP2-a. *In vitro*, niraparib vrlo slabo inhibira P-gp s $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$, odnosno BCRP s $\text{IC}_{50} = 5,8 \mu\text{M}$. Zbog toga, iako klinički značajna interakcija povezana s inhibicijom ovih efluksnih prijenosnika nije vjerojatna, ne može se isključiti. Zato se preporučuje oprez kad se niraparib kombinira sa supstratima BCRP-a (irinotekanom, rosuvastatinom, simvastatinom, atorvastatinom i metotreksatom).

Niraparib je inhibitor MATE1 i 2 s IC_{50} od $0,18 \mu\text{M}$ odnosno $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Povećane koncentracije istodobno primjenjenih lijekova koji su supstrati tih prijenosnika (npr. metformina) u plazmi ne mogu se isključiti.

Čini se da glavni primarni metabolit M1 nije inhibitor P-gp-a, BCRP-a, BSEP-a, MRP2-a ili MATE1/2.

Inhibicija jetrenih prijenosnika za unos tvari (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Ni niraparib ni M1 nisu inhibitori polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) ni 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib slabo inhibira prijenosnik organskih kationa 1 (OCT1) s $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Preporučuje se oprez kad se niraparib kombinira s djelatnim tvarima koje se unose putem prijenosnika OCT1, kao što je metformin.

Inhibicija bubrežnih prijenosnika za unos tvari (OAT1, OAT3 i OCT2)

Ni niraparib ni M1 ne inhibiraju prijenosnik organskih aniona 1 (OAT1), 3 (OAT3) niti prijenosnik organskih kationa 2 (OCT2).

Sva klinička ispitivanja provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja te ne smiju biti trudne na početku liječenja. Prije početka liječenja u svih žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Zejula.

Trudnoća

Podaci o primjeni nirapariba u trudnica su ograničeni ili ih nema. Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životnjama nisu provedena. Međutim, temeljeno na njegovom mehanizmu djelovanja, niraparib bi, primjenjen u trudnica, mogao uzrokovati embrionalna ili fetalna oštećenja, uključujući embrioletalne i teratogene učinke. Zejula se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se niraparib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje je kontraindicirano tijekom primjene lijeka Zejula i još 1 mjesec nakon primanja posljednje doze (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema kliničkih podataka o plodnosti. U štakora i pasa uočena je reverzibilna redukcija spermatogeneze (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zejula umjerenog utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju lijek Zejula može doći do astenije, umora, omaglice ili poteškoća s koncentracijom. Bolesnici u kojih se javi ti simptomi trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave svih stupnjeva koje su se javile u $\geq 10\%$ od 851 bolesnika koji je primao monoterapiju lijekom Zejula prema objedinjenim podacima iz ispitivanja PRIMA (početna doza od 200 mg ili 300 mg) i NOVA bile su mučnina, anemija, trombocitopenija, umor, konstipacija, povraćanje, glavobolja, nesanica, smanjen broj trombocita, neutropenija, abdominalna bol, smanjen apetit, proljev, dispneja, hipertenzija, astenija, omaglica, smanjen broj neutrofila, kašalj, artralgija, bol u ledima, smanjen broj bijelih krvnih stanica i navale vrućine.

Najčešće ozbiljne nuspojave $> 1\%$ (učestalosti zabilježene tijekom liječenja) bile su trombocitopenija i anemija.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prikupljenih u bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Zejula (vidjeti Tablicu 4). Učestalosti javljanja nuspojava temelje se na objedinjenim podacima o nuspojavama iz ispitivanja PRIMA i NOVA (fiksna početna doza od 300 mg na dan) za koje su poznati podaci o izloženosti bolesnika, a definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Infekcije i infestacije	Vrlo često Infekcija mokraćnog sustava Često Bronhitis, konjunktivitis	Manje često Infekcija mokraćnog sustava, bronhitis

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često Mijelodisplastični sindrom/ akutna mijeloična leukemija**	Često Mijelodisplastični sindrom/ akutna mijeloična leukemija**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija Manje često Pancitopenija, febrilna neutropenija	Vrlo često Trombocitopenija, anemija, neutropenija Često Leukopenija Manje često Pancitopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Često Preosjetljivost†	Manje često Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često Smanjen apetit Često Hipokalijemija	Često Hipokalijemija Manje često Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Nesanica Često Anksioznost, depresija, oštećenje kognitivne funkcije†† Manje često Stanje konfuzije	Manje često Nesanica, anksioznost, depresija, stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Glavobolja, omaglica Često disgeuzija Rijetko Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**	Manje često Glavobolja
Srčani poremećaji	Vrlo često Palpitacije Često Tahikardija	
Krvožilni poremećaji	Vrlo često Hipertenzija Rijetko Hipertenzivna kriza	Često Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često Dispneja, kašalj, nazofaringitis Često Epistaksa Manje često Pneumonitis	Manje često Dispneja, epistaksa, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Mučnina, konstipacija, povraćanje, abdominalna bol, proljev, dispepsija Često Suhoca usta, abdominalna distenzija, upala sluznica, stomatitis	Često Mučnina, povraćanje, abdominalna bol Manje često Proljev, konstipacija, upala sluznica, stomatitis, suhoća usta

Organski sustav	Učestalost svih stupnjeva prema CTCAE*	Učestalost 3. ili 4. stupnja prema CTCAE*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Fotosenzibilnost, osip	Manje često Fotosenzibilnost, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često Bol u ledima, artralgija Često Mialgija	Manje često Bol u ledima, artralgija, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Umor, astenija Često Periferni edem	Često Umor, astenija
Pretrage	Često Povišena gama-glutamil transferaza, povišen AST, povišen kreatinin u krvi, povišen ALT, povišena alkalna fosfataza u krvi, smanjena tjelesna težina	Često Povišena gama-glutamil transferaza, povišen ALT Manje često Povišen AST, povišena alkalna fosfataza u krvi

* CTCAE = verzija 4.02 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave.

** Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja nirapariba. Podaci nisu ograničeni na pivotalno ispitivanje nirapariba kao monoterapije, ENGOT-OV16.

† Uključuje preosjetljivost, preosjetljivost na lijekove, anafilaktoidnu reakciju, izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom, angioedem i urtikariju.

†† Uključuje poremećaj pamćenja i poremećaj koncentracije.

Nuspojave opažene u skupini bolesnika koji su zbog svoje tjelesne težine ili broja trombocita na početku liječenja primali početnu dozu lijeka Zejula od 200 mg javljale su se sa sličnom ili manjom učestalošću nego u skupini koja je primala fiksnu početnu dozu od 300 mg (Tablica 4).

Specifične informacije o učestalosti trombocitopenije, anemije i neutropenije navode se u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Hematološke nuspojave (trombocitopenija, anemija, neutropenija), uključujući kliničke dijagnoze i/ili laboratorijske nalaze, općenito su sejavljale rano tijekom liječenja niraparibom, a učestalost se s vremenom smanjivala.

Bolesnici pogodni za liječenje lijekom Zejula u ispitivanjima NOVA i PRIMA imali su sljedeće početne vrijednosti hematoloških parametara prije početka liječenja: apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 1500 stanica/ μ l, trombociti $\geq 100\ 000$ stanica/ μ l i hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) ili ≥ 10 g/dl (PRIMA). U programu kliničkih ispitivanja hematološke nuspojave zbrinjavale su se laboratorijskim praćenjem i prilagodbama doze (vidjeti dio 4.2).

U usporedbi sa skupinom koja je primala fiksnu početnu dozu od 300 mg, u bolesnika u ispitivanju PRIMA koji su primali početnu dozu lijeka Zeluja prilagođenu temeljem početne tjelesne težine ili broja trombocita, stopa trombocitopenije, anemije i neutropenije ≥ 3 . stupnja smanjila se s 48% na 21%, s 36% na 23% odnosno s 24% na 15%. Zbog trombocitopenije je liječenje prekinulo 3% bolesnika, zbog anemije njih 3%, a zbog neutropenije 2% bolesnika.

Trombocitopenija

U ispitivanju PRIMA, trombocitopenija 3./4. stupnja javila se u 39% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 0,4% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa trombocitopenije od 22 dana (raspon: 15 - 335 dana) i medijan trajanja od 6 dana (raspon: 1 - 374 dana). Liječenje je zbog trombocitopenije prekinulo 4% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 60% bolesnika koji su primali lijek Zejula došlo je do trombocitopenije bilo kojeg stupnja, a u 34% bolesnika došlo je do trombocitopenije 3./4. stupnja. U bolesnika s početnim brojem trombocita manjim od $180 \times 10^9/L$, javila se trombocitopenija bilo kojeg stupnja u njih 76%, a 3./4. stupnja u 45%. Medijan vremena do nastupa trombocitopenije bez obzira na stupanj bio je 22 dana, a do nastupa trombocitopenije 3./4. stupnja bio je 23 dana. Učestalost pojave novih slučajeva trombocitopenije nakon intenzivnih modifikacija doza koje su provedene tijekom prva dva mjeseca liječenja od 4. ciklusa bila je 1,2%. Medijan trajanja događaja trombocitopenije bez obzira na stupanj bio je 23 dana, a medijan trajanja trombocitopenije 3./4. stupnja bio je 10 dana. Bolesnici liječeni lijekom Zejula koji razviju trombocitopeniju mogu imati povećan rizik od krvarenja. U kliničkom programu trombocitopenija je bila zbrinuta praćenjem laboratorijskih nalaza, modifikacijom doze i transfuzijom trombocita kada je bilo primjерено (vidjeti dio 4.2). Do prekida zbog slučajeva trombocitopenije (trombocitopenije i smanjenja broja trombocita) došlo je u približno 3% bolesnika.

U ispitivanju NOVA, 48 od 367 (13%) bolesnika doživjelo je krvarenje praćeno trombocitopenijom; svi događaji krvarenja praćeni trombocitopenijom bili su 1. ili 2. stupnja težine, osim jednog slučaja petehija i hematoma 3. stupnja koji je opažen istodobno s pancitopenijom kao ozbiljnom nuspojavom. Trombocitopenija je bila češća u bolesnika kojima je početni broj trombocita bio manji od $180 \times 10^9/l$. Približno 76% bolesnika s manjim početnim brojem trombocita (< $180 \times 10^9/l$) koji su primali lijek Zejula doživjelo je trombocitopeniju bilo kojeg stupnja, a njih 45% trombocitopeniju 3./4. stupnja. Pancitopenija je opažena u < 1% bolesnika koji su primali niraparib.

Anemija

U ispitivanju PRIMA, anemija 3./4. stupnja javila se u 31% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 2% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 80 dana (raspon: 15 - 533 dana) i medijan trajanja od 7 dana (raspon: 1 - 119 dana). Liječenje je zbog anemije prekinulo 2% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 50% bolesnika došlo je do anemije bilo kojeg stupnja, a u 25% bolesnika došlo je do anemije 3./4. stupnja. Medijan vremena do nastupa anemije bilo kojeg stupnja bio je 42 dana, a 85 dana za anemiju 3./4. stupnja. Medijan trajanja anemije bilo kojeg stupnja bio je 63 dana, a anemije 3./4. stupnja 8 dana. Anemija bilo kojeg stupnja može perzistirati tijekom liječenja lijekom Zejula. U kliničkom programu anemija je bila zbrinuta praćenjem laboratorijskih nalaza, modifikacijom doze (vidjeti dio 4.2) i transfuzijom crvenih krvnih stanica kada je bilo primjерeno. Do prekida zbog anemije došlo je u 1% bolesnika.

Neutropenija

U ispitivanju PRIMA, neutropenija 3./4. stupnja javila se u 21% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 1% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 29 dana (raspon: 15 - 421 dan) i medijan trajanja od 8 dana (raspon: 1 - 42 dana). Liječenje je zbog neutropenije prekinulo 2% bolesnika koji su primali niraparib.

U ispitivanju NOVA, u približno 30% bolesnika koji su primali lijek Zejula došlo je do neutropenije bilo kojeg stupnja, a u 20% bolesnika došlo je do neutropenije 3./4. stupnja. Medijan vremena do nastupa neutropenije bilo kojeg stupnja bio je 27 dana, a za slučajevе 3./4. stupnja 29 dana. Medijan trajanja neutropenije bilo kojeg stupnja bio je 26 dana, a za slučajevе 3./4. stupnja 13 dana. Osim toga je u približno 6% bolesnika liječenih niraparibom kao istodobna terapija za neutropeniju primijenjen faktor stimulacije granulocitnih kolonija (GCSF). Do prekida zbog slučajeva neutropenije došlo je u 2% bolesnika.

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

U kliničkim su se ispitivanjima MDS/AML javili u 1% bolesnika liječenih lijekom Zejula, pri čemu je 41% slučajeva imalo smrtni ishod. Nakon 75 mjeseci praćenja preživljjenja incidencija je bila veća u bolesnika s relapsnim karcinomom jajnika koji su prethodno primili 2 ili više linija kemoterapije koja je sadržavala platinu i koji su imali *gBRCA*mut. S obzirom na prethodno liječenje kemoterapijom koja je sadržavala platinu, svi su bolesnici imali faktore koji bi mogli pridonijeti razvoju MDS/AML. Mnogi su bolesnici primili i druge lijekove koji oštećuju DNA te radioterapiju. Većina slučajeva

prijavljenja je u nositelja *gBRCA* mutacija. Neki su bolesnici imali rak ili supresiju koštane srži u anamnezi.

U ispitivanju PRIMA incidencija MDS/AML iznosila je 0,8% u bolesnika liječenih lijekom Zejula odnosno 0,4% u bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju NOVA provedenom u bolesnika s relapsnim karcinomom jajnika koji su primili najmanje dvije prethodne linije kemoterapije koja je sadržavala platinu, ukupna incidencija MDS/AML tijekom razdoblja praćenja od 75 mjeseci iznosila je 3,8% u bolesnika liječenih lijekom Zejula odnosno 1,7% u bolesnika koji su primali placebo. U skupini s *gBRCA*mut i skupini bez *gBRCA*mut (non-*gBRCA*mut) incidencija MDS/AML iznosila je 7,4% odnosno 1,7% u bolesnika liječenih lijekom Zejula te 3,1% odnosno 0,9% u bolesnika koji su primali placebo.

Hipertenzija

U ispitivanju PRIMA, hipertenzija 3./4. stupnja javila se u 6% bolesnika liječenih lijekom Zejula i 1% onih koji su primali placebo, uz medijan vremena od prve doze do prvog nastupa od 50 dana (raspon: 1 - 589 dana) i medijan trajanja od 12 dana (raspon: 1 - 61 dan). Liječenje je zbog hipertenzije prekinulo 0% bolesnika.

U ispitivanju NOVA, hipertenzija bilo kojeg stupnja razvila se u 19,3% bolesnika liječenih lijekom Zejula. Hipertenzija 3./4. stupnja razvila se u 8,2% bolesnika. Hipertenzija se mogla lako zbrinuti antihipertenzivnim lijekovima. Do prekida zbog hipertenzije došlo je u < 1% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja lijekom Zejula, a simptomi predoziranja nisu ustanovljeni. U slučaju predoziranja liječnici trebaju slijediti opće potporne mjere i liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplasticci, ostali antineoplasticci, ATK oznaka: L01XK02.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Niraparib je inhibitor enzima poli(ADP-riboza) polimeraza (PARP), PARP1 i PARP2, koje imaju ulogu u popravku DNA. *In vitro* ispitivanja pokazala su da citotoksičnost izazvana niraparibom može uključivati inhibiciju enzimatske aktivnosti PARP-a i pojačano stvaranje kompleksa PARP-DNA s posljedičnim oštećenjem DNA, apoptozom i smrću stanice. Povećana citotoksičnost nirapariba uočena je u staničnim linijama tumora sa ili bez deficijencije tumor supresorskih gena *BRCA 1* i *2* (engl. *Breast CAncer, BRCA*). Kod seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja koji je uzgajan u miševima kao ortotopično smješten ksenograft tumora uzet iz bolesnika (engl. *patient-derived xenograft, PDX*), pokazalo se da niraparib smanjuje rast tumora s mutacijom *BRCA 1* i *2*; u tumora divljeg tipa s obzirom na *BRCA*, ali s deficijencijom homologne rekombinacije te u tumora koji su divljeg tipa s obzirom na *BRCA* i bez uočljive deficijencije homologne rekombinacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prva linija terapije održavanja za karcinom jajnika

Ispitivanje PRIMA bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem su bolesnici ($n = 733$) s potpunim ili djelomičnim odgovorom na prvu liniju kemoterapije koja je sadržavala platinu bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje nirapariba ili placeba u odgovarajućem obliku. U ispitivanju PRIMA 475 bolesnika započelo je liječenje početnom dozom od 300 mg jednom dnevno (317 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu liječenu niraparibom, a njih 158 u skupinu koja je primala placebo) u kontinuiranim 28-dnevnim ciklusima. Početna doza u ispitivanju PRIMA promijenjena je Izmjenom plana ispitivanja br. 2, nakon čega su bolesnici početne tjelesne težine ≥ 77 kg i s početnim brojem trombocita $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ primali niraparib u dozi od 300 mg ($n = 34$) ili placebo jednom dnevno ($n = 21$), dok su bolesnici koji su imali početnu tjelesnu težinu < 77 kg ili početni broj trombocita $< 150\,000/\mu\text{l}$ primali niraparib u dozi od 200 mg ($n = 122$) ili placebo jednom dnevno ($n = 61$).

Bolesnici su bili randomizirani nakon završetka prvolinijske kemoterapije koja je sadržavala platinu plus/minus kirurškog liječenja. Ispitanici su bili randomizirani unutar 12 tjedana od prvog dana posljednjeg ciklusa kemoterapije. Ispitanici su primili ≥ 6 i ≤ 9 ciklusa kemoterapije koja je sadržavala platinu. Nakon sekundarnog kirurškog zahvata radi smanjenja tumorske mase (engl. *interval debulking*) ispitanci su primili ≥ 2 poslijoperacijska ciklusa terapije koja je sadržavala platinu.

Bolesnici koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom, ali nisu mogli primati bevacizumab kao terapiju održavanja nisu bili isključeni iz sudjelovanja u ispitivanju. Bolesnici prethodno nisu smjeli primati terapiju PARP inhibitorom (PARPi), uključujući niraparib. Bolesnici koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju i zatim se podvrgnuli sekundarnom kirurškom zahvatu radi smanjenja tumorske mase mogli su sudjelovati neovisno o tome jesu li imali vidljivu rezidualnu bolest. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s bolešću stadija III u kojih je zabilježena potpuna citoredukcija (tj. izostanak vidljive rezidualne bolesti) nakon primarnog kirurškog zahvata radi smanjenja tumorske mase. Randomizacija je bila stratificirana prema najboljem odgovoru tijekom prvolinijskog protokola utemeljenog na platini (potpun ili djelomičan odgovor), neoadjuvantnoj kemoterapiji (da ili ne) i statusu deficijencije homologne rekombinacije (engl. *homologous recombination deficiency*, HRD) (pozitivan [neadekvatna homologna rekombinacija], negativan [adekvatna homologna rekombinacija] ili neutvrđen). Testiranje na HRD provodilo se testom na tumorskom tkivu prikupljenom pri postavljanju dijagnoze. Vrijednosti CA-125 trebale su biti unutar normalnog raspona (ili pasti za $> 90\%$) tijekom prve linije liječenja te ostati stabilne tijekom najmanje 7 dana.

Bolesnici su započeli liječenje 1. dana 1. ciklusa niraparibom u dozi od 200 mg ili 300 mg ili placebom u odgovarajućem obliku, a terapija se primjenjivala jednom dnevno u kontinuiranim 28-dnevnim ciklusima. Klinički posjeti održavali su se u svakom ciklusu (4 tjedna ± 3 dana).

Primarna mjera ishoda bilo je preživljjenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema zasljepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). Ukupno preživljjenje (engl. *overall survival*, OS) bilo je ključan sekundarni cilj. PFS se ocjenjivao hijerarhijski: prvo u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom, a zatim u cjelokupnoj populaciji. Medijan dobi iznosio je 62 godine, a dob se kretala u rasponu od 32 do 85 godina među bolesnicima randomiziranim za liječenje niraparibom te od 33 do 88 godina među onima randomiziranim za primanje placebo. Osamdeset i devet posto (89%) svih ispitanih bilo je bijele rase. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika randomiziranih za liječenje niraparibom i 71% onih randomiziranih za primanje placebo imalo je funkcionalni ECOG status 0 na početku ispitivanja. U cjelokupnoj populaciji 65% bolesnika imalo bolest stadija III, a njih 35% bolest stadija IV. U većine bolesnika iz cjelokupne populacije ($\geq 80\%$) primarno tumorsko sijelo bilo je jajnik; većina bolesnika ($> 90\%$) imala je histološki serozan tumor. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika primalo je neoadjuvantnu kemoterapiju. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika ostvarilo je potpun odgovor na prvu liniju kemoterapije koja je sadržavala platinu. Ukupno je 6 bolesnika liječenih niraparibom primalo bevacizumab prije terapije za karcinom jajnika.

U ispitivanju PRIMA zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje niraparibom u odnosu na one koji su primali placebo, kako u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom tako i u cijelokupnoj populaciji (Tablica 5 te Slike 1 i 2).

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS nakon prve sljedeće terapije (engl. *PFS after the first subsequent therapy*, PFS2) i OS (Tablica 5).

Tablica 5: Rezultati za djelotvornost – PRIMA (prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni)

	Populacija s neadekvatnom homolognom rekombinacijom		Cijelokupna populacija	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
Medijan PFS-a (95% CI)	21,9 (19,3; NP)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Omjer hazarda (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-vrijednost	<0,0001		<0,0001	
PFS2	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
Omjer hazarda (95% CI)				
OS*	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	
Omjer hazarda (95% CI)				

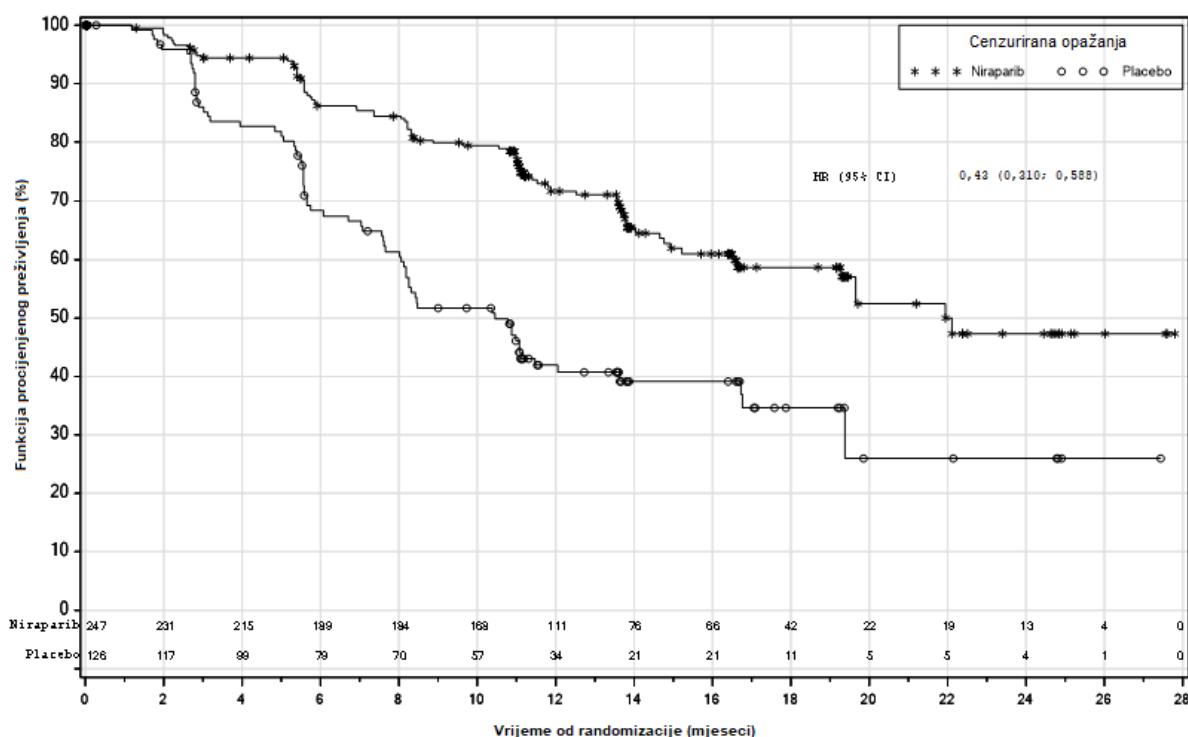
PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

NP = ne može se procijeniti; OS = ukupno preživljenje; PFS2 = PFS nakon prve sljedeće terapije.

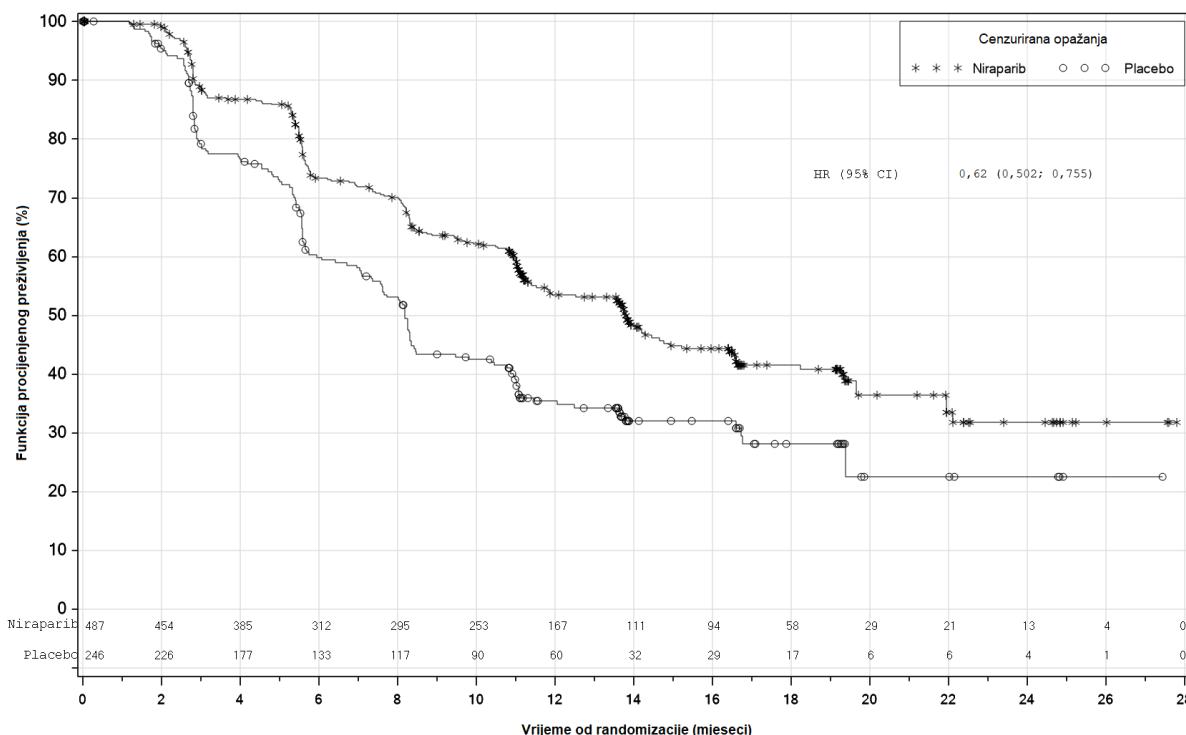
*U vrijeme primarne analize PFS-a procijenjena stopa preživljenja dvije godine nakon randomizacije u cijelokupnoj populaciji iznosila je 84% za bolesnike liječene lijekom Zejula i 77% za one koji su primali placebo.

Podaci za PFS2 i OS još nisu zreli.

Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s tumorom koji pokazuje neadekvatnu homolognu rekombinaciju - PRIMA (ITT populacija, N=373)



Slika 2: Preživljenje bez progresije bolesti u cijelokupnoj populaciji - PRIMA (ITT populacija, N=733)



Analize podskupina

Unutar populacije s neadekvatnom homolognom rekombinacijom opažen je omjer hazarda od 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) u podskupini bolesnika s karcinomom jajnika i mutacijom gena *BRCA* (N = 233). U podskupini bolesnika s neadekvatnom homolognom rekombinacijom bez mutacije gena *BRCA* (N = 150) opažen je omjer hazarda od 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83). U populaciji s adekvatnom homolognom rekombinacijom (N = 249) opažen je omjer hazarda od 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

U eksploracijskim analizama podskupina bolesnika koji su primali lijek Zejula u dozi od 200 mg ili 300 mg, ovisno o početnoj težini i početnom broju trombocita, opažena je usporediva djelotvornost (PFS prema ocjeni ispitivača), uz omjer hazarda od 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) u populaciji s neadekvatnom homolognom rekombinacijom te omjer hazarda od 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) u cijelokupnoj populaciji. Čini se da je u podskupini s adekvatnom homolognom rekombinacijom dozom od 200 mg ostvaren manji terapijski učinak nego dozom od 300 mg.

Terapija održavanja za relapsni karcinom jajnika osjetljiv na platinu

Sigurnost i djelotvornost nirapariba kao terapije održavanja ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, međunarodnom ispitivanju faze 3 (NOVA) u bolesnika s predominantno seroznim karcinomom jajnika, jajovoda ili primarno peritoneuma visokog stupnja u relapsu, koji su bili osjetljivi na platinu, definirano kao potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR) tijekom više od 6 mjeseci na predzadnju terapiju koja je sadržavala platinu. Kako bi bili pogodni za liječenje niraparibom bolesnici su morali biti u odgovoru (CR ili PR) nakon završetka posljednje kemoterapije koja je sadržavala platinu. Razine CA-125 morale su biti normalne (ili pasti za > 90% od početne vrijednosti CA-125) nakon posljednje terapije koja je sadržavala platinu i biti stabilne najmanje 7 dana. Bolesnici prethodno nisu smjeli primati terapiju PARP inhibitorima, uključujući lijek Zejula. Pogodni bolesnici dodijeljeni su u jednu od dvije skupine na temelju rezultata testiranja *BRCA* mutacija zametnih stanica (*gBRCA*). U svakoj skupini bolesnici su randomizirani u odnosu 2:1 kako bi im se dodijelio niraparib i placebo. Bolesnici su dodijeljeni u skupinu *gBRCA*mut na temelju uzorka krvi za *gBRCA* analizu uzetih prije randomizacije. Testiranje na tumorske mutacije gena *BRCA* (*tBRCA*) mutaciju i HRD provedeno je

pomoću testa HRD na tumorskom tkivu uzetom u vrijeme početne dijagnoze ili u vrijeme povratka bolesti.

U svakoj skupini randomizacija je bila stratificirana prema vremenu do progresije bolesti nakon predzadnje terapije koja je sadržavala platinu prije uključivanja u ispitivanje (6 do < 12 mjeseci i ≥ 12 mjeseci); prema tome jesu li ili nisu primali bevacizumab zajedno s predzadnjim ili zadnjim režimom s platinom te prema najboljem odgovoru na posljednji režim s platinom (potpuni ili djelomični odgovor).

Bolesnici su na 1. dan 1. ciklusa započeli liječenje niraparibom u dozi od 300 mg ili odgovarajućim placebom primijenjenima jednom dnevno u neprekidnim ciklusima od 28 dana. Posjeti klinici obavljali su se u svakom ciklusu (4 tjedna ± 3 dana).

U ispitivanju NOVA u 48% bolesnika došlo je do prekida liječenja u 1. ciklusu. Približno 47% bolesnika počelo je ponovo uzimati lijek u smanjenoj dozi u 2. ciklusu.

Najčešće primjenjivana doza u bolesnika liječenih niraparibom u ispitivanju NOVA bila je 200 mg.

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS), određeno je prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili kliničkim znakovima i simptomima te povišenim CA125. PFS je mјeren od vremena randomizacije (koja je bila najviše 8 tjedana nakon završetka režima kemoterapije) do progresije bolesti ili smrti.

Primarna analiza djelotvornosti za PFS bila je određena slijepom središnjom nezavisnom procjenom (engl. *independent review committee*, IRC) i bila je prospektivno definirana i procijenjena posebno za skupinu *gBRCA*mut i skupinu non-*gBRCA*mut. Analize ukupnog preživljenja (OS) bile su sekundarne mjere ishoda.

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su razdoblje bez kemoterapije (engl. *chemotherapy free interval*, CFI), vrijeme do prve sljedeće terapije (engl. *time to first subsequent therapy*, TFST), PFS nakon prve sljedeće terapije (PFS2) i OS.

Demografske karakteristike, početne karakteristike bolesti i povijest prethodnog liječenja bile su općenito ujednačene u skupinama *gBRCA*mut (n = 203) i non-*gBRCA*mut (n = 350) za niraparib i placebo granu. Medijan dobi bio je u rasponu od 57 do 63 godine po vrstama liječenja i skupinama. Mjesto primarnog tumora u većine je bolesnika ($> 80\%$) u svakoj skupini bio jajnik; većina bolesnika ($> 84\%$) imala je, histološki gledano, serozni tumor. Velik udio bolesnika u obje terapijske grane i u obje skupine prethodno je primio 3 ili više linija kemoterapije, uključujući 49% bolesnika u skupini *gBRCA*mut i 34% bolesnika u skupini non-*gBRCA*mut koji su primali niraparib. Većina bolesnika bila je u dobi od 18 do 64 godine (78%), bili su bijelci (86%) i imali su funkcionalni status 0 prema ECOG ljestvici (68%).

U *gBRCA*mut skupini je medijan broja ciklusa liječenja bio veći u skupini s niraparibom (14 ciklusa) nego u skupini s placeboom (7 ciklusa). Više je bolesnika nastavilo liječenje dulje od 12 mjeseci u skupini s niraparibom (54,4%) nego u skupini s placeboom (16,9%).

U cijeloj non-*gBRCA*mut skupini je medijan broja ciklusa liječenja bio veći u skupini s niraparibom (8 ciklusa) nego u skupini s placeboom (5 ciklusa). Više je bolesnika nastavilo liječenje dulje od 12 mjeseci u skupini s niraparibom (34,2%) nego u skupini s placeboom (21,1%).

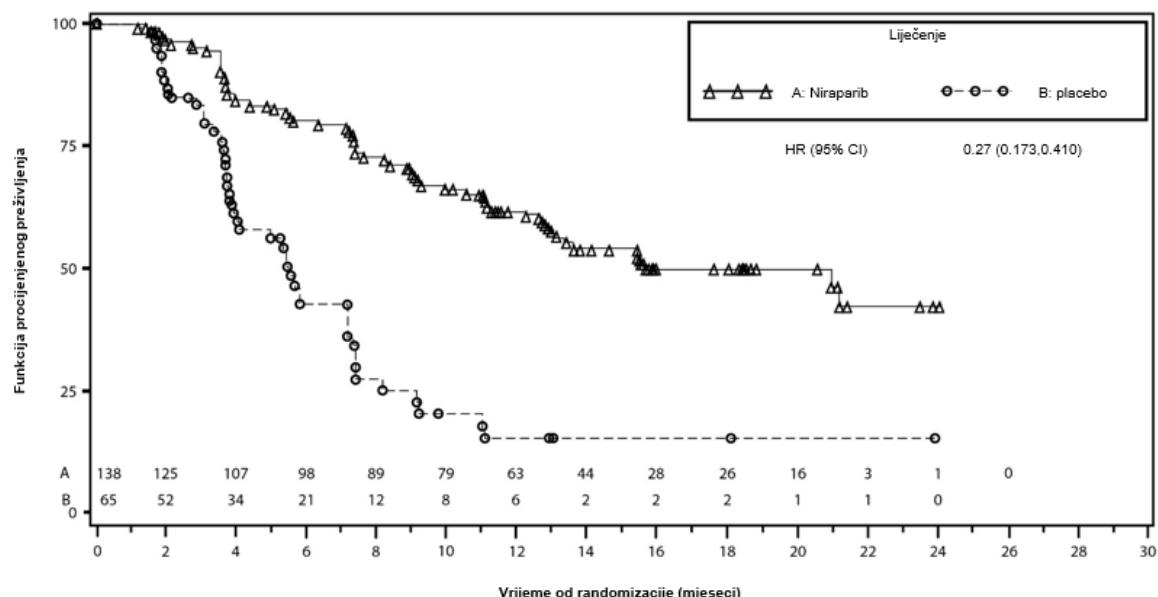
Ispitivanje je ostvarilo primarni cilj statistički značajnog poboljšanja PFS-a pri terapiji održavanja niraparibom u monoterapiji u usporedbi s placeboom u *gBRCA*mut skupini kao i u cijeloj non-*gBRCA*mut skupini. Tablica 6 te Slike 3 i 4 prikazuju rezultate PFS-a kao mjere primarnog ishoda u populacijama u kojima je provedena primarna analiza djelotvornosti (*gBRCA*mut skupina i cijela non-*gBRCA*mut skupina).

Tablica 6: Sažetak ishoda primarnog cilja u ispitivanju NOVA

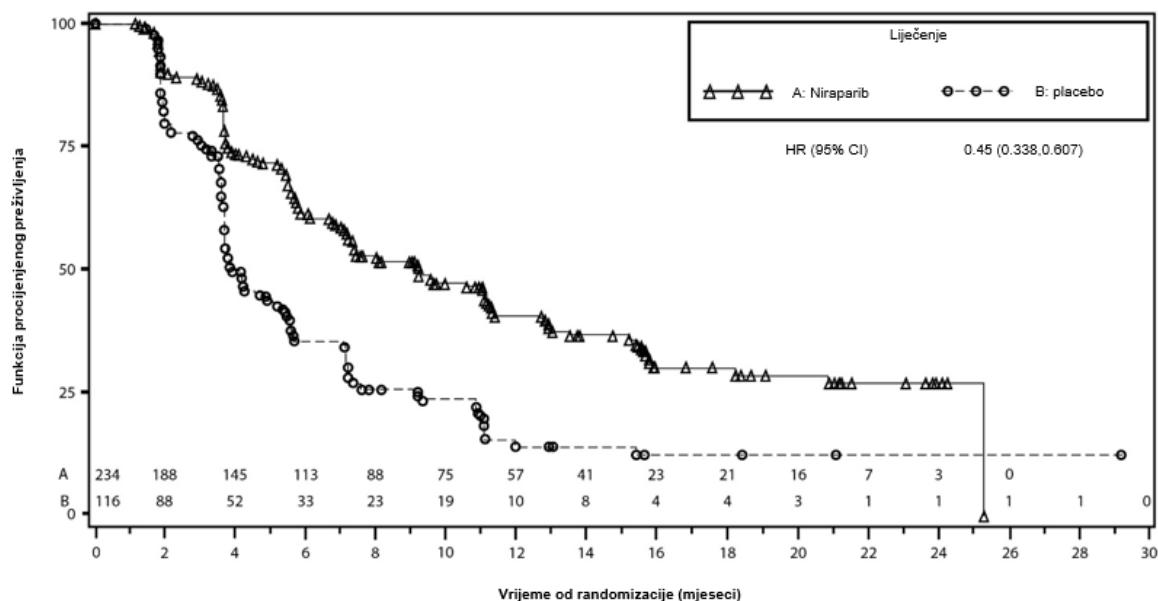
	skupina gBRCAmut		skupina non-gBRCAmut	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
medijan PFS-a (95% CI)	21,0 (12,9; NP)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
omjer hazarda (nir : plac) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

Slika 3: Kaplan-Meierov grafikon preživljjenja bez progresije bolesti u skupini gBRCAmut na temelju procjene IRC-a - NOVA (ITT populacija, N = 203)



Slika 4: Kaplan-Meierov grafikon preživljjenja bez progresije bolesti u cijeloj skupini non-gBRCAmut na temelju procjene IRC-a - NOVA (ITT populacija, N = 350)



Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u ispitivanju NOVA

U završnoj je analizi medijan PFS2 u gBRCAmut skupini iznosio 29,9 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 22,7 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). Medijan PFS2 u non-gBRCAmut skupini iznosio je 19,5 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 16,1 mjesec u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

U završnoj analizi ukupnog preživljjenja medijan OS-a u gBRCAmut skupini (n = 203) iznosio je 40,9 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 38,1 mjesec u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Zrelost podataka u gBRCAmut skupini iznosila je 76%. Medijan OS-a u non-gBRCAmut skupini (n = 350) iznosio je 31,0 mjeseci u bolesnika liječenih niraparibom u odnosu na 34,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Zrelost podataka u non-gBRCAmut skupini iznosila je 79%.

Podaci o ishodu koje su prijavili bolesnici na temelju validiranih istraživačkih alata (FOSI i EQ-5D) pokazuju da nije bilo razlike između bolesnika liječenih niraparibom i bolesnika koji su primali placebo u mjerama povezanim s kvalitetom života.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zejula u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom jajnika (isključujući rabdomiosarkom i tumore zametnih stanica).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne doze od 300 mg nirapariba natašte, niraparib je bio mjerljiv u plazmi unutar 30 minuta, a srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) nirapariba dosegnuta je za otprilike 3 sata [804 ng/ml (% CV:50,2%)]. Nakon višekratnih oralnih doza nirapariba od 30 do 400 mg jednom dnevno, akumulacija nirapariba bila je otprilike dvostruka do trostruka.

Sistemska izloženost (C_{max} i AUC) niraparibu porasla je proporcionalno dozi kada je doza nirapariba povećana s 30 mg na 400 mg. Apsolutna bioraspoloživost nirapariba je približno 73% što upućuje na minimalan učinak prvog prolaska kroz jetru. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nirapariba koeficijent varijacije (CV) za interindividualnu varijabilnost bioraspoloživosti procijenjen je na 31%.

Nakon primjene niraparib tableta uz obrok s visokim udjelom masnoća u bolesnika sa solidnim tumorima, C_{max} i AUC_{inf} nirapariba porasli su za 11% odnosno 28% u odnosu na primjenu natašte (vidjeti dio 4.2).

Dokazano je da su formulacije tableta i kapsula bioekvivalentne. Nakon primjene jedne tablete od 300 mg ili tri kapsule od 100 mg nirapariba natašte u 108 bolesnika sa solidnim tumorima, interval pouzdanosti od 90% za omjere geometrijskih srednjih vrijednosti C_{max} , AUC_{last} i AUC_{∞} za tablete u odnosu na kapsule bio je unutar granica bioekvivalentnosti (0,80 do 1,25).

Distribucija

Niraparib se umjereni vezao za proteine plazme (83%), uglavnom za serumski albumin. U analizi populacijske farmakokinetike nirapariba, prividni volumen distribucije (V_d/F) iznosio je 1311 l (na temelju tjelesne težine 70 kg) u bolesnika s rakom (CV 116%), što upućuje na opsežnu tkivnu distribuciju nirapariba.

Biotransformacija

Niraparib se metabolizira primarno karboksilesterazama u glavni inaktivni metabolit, M1. U ispitivanju masene bilance glavni metaboliti u cirkulaciji bili su M1 i M10 (glukuronidi M1 koji nastaju kasnije).

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne oralne doze od 300 mg nirapariba, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) nirapariba bila je u rasponu od 48 do 51 sata (približno 2 dana). U analizi populacijske farmakokinetike prividni ukupni klirens (CL/F) nirapariba bio je 16,5 l/h u bolesnika s rakom (CV 23,4%).

Niraparib se uglavnom eliminira putem jetre i žući te bubrega. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 300 mg [^{14}C]-nirapariba, prosječno je 86,2% (raspon 71% do 91%) doze pronađeno u urinu i fecesu tijekom 21 dana. Radioaktivnost pronađena u urinu iznosila je 47,5% (raspon 33,4% do 60,2%), a u fecesu 38,8% (raspon 28,3% do 47%) doze. U zbirnim uzorcima, prikupljanima tijekom 6 dana, u urinu je pronađeno 40% doze i to primarno u obliku metabolita, a 31,6% doze pronađeno je u fecesu, primarno kao nepromijenjeni niraparib.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prema analizi populacijske farmakokinetike, klirens nirapariba u bolesnika s blagim (klirens kreatinina: 60 - 90 ml/min) i umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bio je blago snižen u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega (7 - 17% veća izloženost kod blagog oštećenja funkcije bubrega te 17 - 38% veća izloženost kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega). Ne smatra se da ta razlika u izloženosti iziskuje prilagodbu doze. U kliničkim ispitivanjima nije bilo bolesnika s prethodno postojećim teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bubrežne bolesti koji se podvrgavaju hemodializi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U analizi populacijske farmakokinetike prema podacima iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima, prethodno postojeće blago oštećenje funkcije jetre ($n = 155$) nije utjecalo na klirens nirapariba. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom, u kojem su se za klasifikaciju stupnja oštećenja funkcije jetre koristčili kriteriji Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za

rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG), AUC_{inf} nirapariba u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ($n = 8$) bio je 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) puta veći nego AUC_{inf} nirapariba u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ($n = 9$) nakon primjene jedne doze od 300 mg. Preporučuje se prilagoditi dozu nirapariba za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Umjerno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na C_{max} nirapariba ni na njegovo vezivanje za proteine. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre farmakokinetika nirapariba nije bila procijenjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tjelesna težina, dob i rasa

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se volumen distribucije nirapariba povećava s porastom tjelesne težine. Nije utvrđen ikakav utjecaj tjelesne težine na klirens nirapariba ni na cjelokupnu izloženost. S farmakokinetičkog stajališta nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se klirens nirapariba smanjuje s dobi. Predviđa se da će prosječna izloženost u 91-godišnje osobe biti 23% veća nego u 30-godišnje osobe. Ne smatra se da utjecaj dobi iziskuje prilagodbu doze.

Nema dovoljno podataka o primjeni kod različitih rasa da bi se donijeli zaključci o utjecaju rase na farmakokinetiku nirapariba.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kako bi se istražila farmakokinetika nirapariba u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

Niraparib je *in vitro* inhibirao prijenosnik dopamina DAT pri koncentracijama nižima od razina izloženosti u ljudi. U miševa su jednokratne doze nirapariba povećale unutarstanične razine dopamina i metabolita u korteksu. U jednom od dva ispitivanja jednokratnih doza u miševa zapažena je smanjena lokomotorna aktivnost. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nisu bili uočeni učinci na bihevioralne i/ili neurološke parametre u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa pri procijenjenim razinama izloženosti SŽS-a sličima ili nižima od očekivanih terapijskih razina izloženosti.

Toksičnost ponovljenih doza

Uočena je smanjena spermatogeneza kod štakora i pasa pri razinama izloženosti ispod onih kliničkih te je velikim dijelom bila reverzibilna unutar 4 tjedna od prestanka primanja doze.

Genotoksičnost

Niraparib nije bio mutagen u testu reverzije mutacije u bakterija (Amesov test), ali je bio klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija u sisavaca i u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži štakora. Klastogenost je u skladu s nestabilnošću genoma koja je posljedica primarne farmakologije nirapariba i upućuje na moguću genotoksičnost u ljudi.

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti za niraparib nisu provedena.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti za niraparib nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

krospovidon
laktoza hidrat
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza (E 460)
povidon (E 1201)
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani

Ovojnica tablete

poli(vinilni) alkohol (E 1203)
titanijski dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)
željezov oksid crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite tableta od apsorpcije vode u uvjetima visoke vlažnosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/aluminij/PVC/aluminij/vinil/akril blisteri u kutijama s 84 i 56 filmom obloženih tableta ili OPA/aluminij/PVC/aluminij/vinil/akril/papir blisteri sigurni za djecu u kutijama od 84 i 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenog 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Tvrde kapsule i filmom obložene tablete:

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

Filmom obložene tablete:

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

ILI

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-evi za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objasnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Radi dodatne ocjene djelotvornosti nirapariba kao terapije održavanja u odraslih bolesnica s uznapredovalim (stadij III i IV prema FIGO klasifikaciji) epitelnim karcinomom jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom koje su ostvarile odgovor (potpun ili djelomičan) nakon završetka prvolinijske kemoterapije koja sadrži platinu, nositelj odobrenja treba predati završnu analizu podataka za OS i ažurirane analize podataka za TFST, PFS-2 i ishode sljedeće protutumorske terapije iz ispitivanja PRIMA.	31. prosinca 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA KAPSULE****1. NAZIV LIJEKA**

Zejula 100 mg tvrde kapsule
niraparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i tartrazin (E 102). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule
84 × 1 tvrda kapsula
56 × 1 tvrda kapsula
28 × 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1235/001 84 tvrde kapsule
EU/1/17/1235/002 56 tvrdih kapsula
EU/1/17/1235/003 28 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

zejula

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Zejula 100 mg kapsule
niraparib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

Zejula 100 mg filmom obložene tablete
niraparib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1235/004 56 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1235/005 84 filmom obložene tablete
EU/1/17/1235/006 56 filmom obloženih tableta u blisterima sigurnima za djecu
EU/1/17/1235/007 84 filmom obložene tablete u blisterima sigurnima za djecu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

zejula tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Zejula 100 mg tablete
niraparib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zejula 100 mg tvrde kapsule niraparib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zejula i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zejula
3. Kako uzimati lijek Zejula
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zejula
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zejula i za što se koristi

Što je Zejula i kako djeluje

Zejula sadrži djelatnu tvar niraparib. Niraparib je vrsta lijeka za rak koji se zove PARP inhibitor. PARP inhibitori blokiraju enzim koji se zove poli(adenozin difosfat riboza) polimeraza (PARP). PARP pomaže stanicama popraviti oštećenu DNA tako da njegova blokada znači da se DNA stanica raka ne može popraviti. To ima za posljedicu smrt stanica raka, što pomaže kontrolirati rak.

Za što se Zejula koristi

Zejula se koristi u odraslih žena za liječenje raka jajnika, jajovoda (dio ženskog spolnog sustava koji povezuje jajnike s maternicom) ili peritoneuma (opna koja obavija organe u trbušnoj šupljini).

Zejula se koristi u sljedećim situacijama:

- nakon što rak odgovori na prvo liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu, ili
- kad se rak vrati (relaps) nakon što je odgovorio na prethodno liječenje standardnom kemoterapijom koja sadrži platinu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zejula

Nemojte uzimati lijek Zejula

- ako ste alergični na niraparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom uzimanja ovog lijeka ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

Nizak broj krvnih stanica

Zejula snižava broj krvnih stanica, kao što su broj crvenih krvnih stanica (anemija), broj bijelih krvnih stanica (neutropenijska) ili broj krvnih pločica (trombocitopenija). Znakovi i simptomi na koje morate

obratiti pažnju uključuju vrućicu ili infekciju i nenormalno nastajanje modrica ili krvarenje (vidjeti dio 4 za više informacija). Vaš će Vam liječnik redovito provjeravati krvnu sliku tijekom liječenja.

Mijelodisplastični sindrom / akutna mijeloična leukemija

Rijetko, nizak broj krvnih stanica može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži kao što su mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML). Vaš će Vam liječnik možda željeti provesti pretrage koštane srži kako bi provjerio imate li te poremećaje.

Visok krvni tlak

Zejula može uzrokovati visok krvni tlak, koji u nekim slučajevima može biti vrlo visok. Vaš će Vam liječnik redovito mjeriti krvni tlak tijekom liječenja, te Vam, ako je potrebno, može dati lijek za liječenje visokog krvnog tlaka i prilagoditi dozu lijeka Zejula. Vaš liječnik Vam može savjetovati da sami pratite krvni tlak kod kuće te Vas uputiti kada mu se, u slučaju porasta krvnog tlaka, trebate javiti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetka neurološka nuspojava koja se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) povezana je s liječenjem lijekom Zejula. Ako imate glavobolju, promjene vida, smetenost ili napadaj, sa ili bez visokog krvnog tlaka, obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Djeci mlađoj od 18 godina ne smije se davati lijek Zejula. Ovaj lijek nije ispitani u ovoj dobroj skupini.

Drugi lijekovi i Zejula

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Zejula se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer može naškoditi Vašem djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu kontracepciju dok uzimate lijek Zejula i morate nastaviti koristiti visokoučinkovitu kontracepciju još 6 mjeseci nakon što ste uzeli zadnju dozu. Vaš će Vas liječnik zamoliti da prije početka liječenja testom na trudnoću potvrdite da niste trudni. Ako zatrudnите tijekom uzimanja lijeka Zejula odmah se obratite liječniku.

Dojenje

Zejula se ne smije uzimati ako dojite jer nije poznato prolazi li u majčino mlijeko. Ako dojite, morate prestati prije početka uzimanja lijeka Zejula i ne smijete ponovo početi dojiti dok ne prođe 1 mjesec od uzimanja posljednje doze. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Uzimanje lijeka Zejula može uzrokovati slabost, nedostatak koncentracije, umor ili omaglicu i zato može utjecati na Vašu sposobnost da upravljate vozilima i strojevima. Budite oprezni kada upravljate vozilima i strojevima.

Zejula sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Zejula sadrži tartrazin (E 102)

Tartrazin može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati lijek Zejula

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za rak jajnika koji je odgovorio na prvo liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu

Preporučena početna doza je 200 mg (dvije kapsule od 100 mg) jednom dnevno. Obje se kapsule uzimaju odjednom, s hranom ili bez nje. Ako prije liječenja težite ≥ 77 kg i imate broj trombocita $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, preporučena početna doza je 300 mg (tri kapsule od 100 mg) jednom dnevno. Pritom se sve tri kapsule uzimaju odjednom, s hranom ili bez nje.

Za rak jajnika koji se vratio (relaps)

Preporučena početna doza je 300 mg (tri kapsule od 100 mg) jednom dnevno. Sve se tri kapsule uzimaju odjednom, s hranom ili bez nje.

Uzimajte lijek Zejula svaki dan u približno isto vrijeme. Uzimanje lijeka Zejula prije spavanja može pomoći u sprečavanju mučnine.

Liječnik će Vam možda prilagoditi početnu dozu ako imate jetrenih tegoba.

Kapsule progutajte cijele s nešto vode. Kapsule nemojte žvakati ili drobiti. To će osigurati da lijek djeluje što je moguće bolje.

Vaš liječnik može preporučiti nižu dozu ako dođe do nuspojava (kao što su mučnina, umor, abnormalno krvarenje/modrice, anemija).

Vaš liječnik će Vas redovito kontrolirati, a Vi ćete nastaviti uzimati lijek Zejula dok god budete imali koristi od njega ili dok se ne razviju neprihvatljive nuspojave.

Ako uzmete više lijeka Zejula nego što ste trebali

Ako uzmete više od svoje uobičajene doze, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Zejula

Nemojte uzeti dodatnu dozu ako propustite dozu ili povraćate nakon uzimanja lijeka Zejula. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih OZBILJNIH nuspojava, odmah se obratite liječniku jer je moguće da trebate hitno liječenje:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba)

- Nastanak modrica ili krvarenje nakon ozljede koje traje dulje nego uobičajeno - to mogu biti znakovi niskog broja trombocita (trombocitopenije).
- Otežano disanje, jak umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca - to mogu biti znakovi niskog broja crvenih krvnih stanica (anemije).
- Vrućica ili infekcija – nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenijska) može povećati rizik od infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, osjećaj slabosti ili zbušenosti, kašalj, bol ili osjećaj pečenja prilikom mokrenja. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i mogu dovesti do smrti.
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija).

Često (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)

- Alergijska reakcija (uključujući tešku alergijsku reakciju koja može biti opasna po život). Znakovi uključuju osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom i oticanje - ponekad lice ili usta (angioedem), uzrokujući poteškoće u disanju, kolaps ili gubitak svijesti.
- Nizak broj krvnih stanica uslijed problema s koštanom srži ili rak krvi koji počinje u koštanoj srži - mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- vrućica praćena niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (pancitopenija)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Nagli porast krvnog tlaka, koji može biti hitan medicinski slučaj i dovesti do oštećenja organa ili može biti opasan po život.
- Stanje mozga praćeno simptomima koji uključuju epileptičke napadaje (napadaje), glavobolju, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ili PRES). Ovo stanje je hitan medicinski slučaj i može dovesti do oštećenja organa ili biti opasno po život.

Ako Vam se javi bilo koje druge nuspojave obratite se svom liječniku. To može uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjen broj krvnih pločica
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- osjećaj umora
- osjećaj slabosti
- zatvor
- povraćanje
- bol u trbuhu
- nesanici
- glavobolju
- smanjen apetit
- curenje ili začepljenost nosa
- proljev
- nedostatak zraka
- bol u ledima
- bol u zglobovima
- visok krvni tlak
- probavne tegobe (dispepsija)
- omaglicu
- kašalj
- infekciju mokraćnog sustava
- palpitacije (osjećaj kao da Vam srce preskače otkucaje ili kuca jače nego inače)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije nalik opeklinama nakon izlaganja svjetlosti
- oticanje stopala, gležnjeva, nogu i/ili šaka
- niske razine kalija u krvi
- upalu ili oticanje dišnih puteva između usta i nosa i pluća, bronhitis
- nadutost trbuha
- osjećaj zabrinutosti, nervoze ili nelagode
- osjećaj tuge, depresiju
- krvarenje iz nosa
- smanjenje tjelesne težine
- bol u mišićima

- poremećaj koncentracije, razumijevanja, pamćenja i razmišljanja (oštećenje kognitivne funkcije)
- crveno oko
- brze otkucaje srca koji mogu uzrokovati omaglicu, bol u prsnom košu ili nedostatak zraka
- suha usta
- upalu usne šupljine i/ili probavnog sustava
- osip
- povišene nalaze u krvi
- odstupanja u nalazima krvi
- neuobičajen okus u ustima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- stanje smetenosti
- upala pluća koja može uzrokovati nedostatak zraka ili otežano disanje (neinfektivni pneumonitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zejula

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zejula sadrži

- Djelatna tvar je niraparib. Jedna tvrda kapsula sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:
sadržaj kapsule: magnezijev stearat, laktoza hidrat
ovojnica kapsule: titanijev dioksid (E 171), želatina, *brilliant blue FCF* (E 133), eritrozin (E 127), tartrazin (E 102)
tinta za označavanje: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid (E 525), crni željezov oksid (E 172), natrijev hidroksid (E 524), povidon (E 1201) i titanijev dioksid (E 171).

Ovaj lijek sadrži laktozu i tartrazin; za više informacija pogledajte dio 2.

Kako Zejula izgleda i sadržaj pakiranja

Zejula tvrde kapsule imaju neprozirno bijelo tijelo i neprozirnu ljubičastu kapicu. Na neprozirnom bijelom tijelu kapsule je crnom bojom otisnuto „100 mg“, a na ljubičastoj kapici kapsule je bijelom bojom otisnuto „Niraparib“. Kapsule sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Tvrde kapsule su pakirane u blister pakiranja s jediničnim dozama od

- 84 × 1 tvrda kapsula
- 56 × 1 tvrda kapsula
- 28 × 1 tvrda kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvodač

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: ++ 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zejula 100 mg filmom obložene tablete niraparib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zejula i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zejula
3. Kako uzimati lijek Zejula
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zejula
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zejula i za što se koristi

Što je Zejula i kako djeluje

Zejula sadrži djelatnu tvar niraparib. Niraparib je vrsta lijeka za rak koji se zove PARP inhibitor. PARP inhibitori blokiraju enzim koji se zove poli(adenozin difosfat riboza) polimeraza (PARP). PARP pomaže stanicama popraviti oštećenu DNA tako da njegova blokada znači da se DNA stanica raka ne može popraviti. To ima za posljedicu smrt stanica raka, što pomaže kontrolirati rak.

Za što se Zejula koristi

Zejula se koristi u odraslih žena za liječenje raka jajnika, jajovoda (dio ženskog spolnog sustava koji povezuje jajnike s maternicom) ili peritoneuma (opna koja obavija organe u trbušnoj šupljini).

Zejula se koristi u sljedećim situacijama:

- nakon što rak odgovori na prvo liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu, ili
- kad se rak vrati (relaps) nakon što je odgovorio na prethodno liječenje standardnom kemoterapijom koja sadrži platinu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zejula

Nemojte uzimati lijek Zejula

- ako ste alergični na niraparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom uzimanja ovog lijeka ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

Nizak broj krvnih stanica

Zejula snižava broj krvnih stanica, kao što su broj crvenih krvnih stanica (anemija), broj bijelih krvnih stanica (neutropenijska) ili broj krvnih pločica (trombocitopenija). Znakovi i simptomi na koje morate

obratiti pažnju uključuju vrućicu ili infekciju i nenormalno nastajanje modrica ili krvarenje (vidjeti dio 4 za više informacija). Vaš će Vam liječnik redovito provjeravati krvnu sliku tijekom liječenja.

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

Rijetko, nizak broj krvnih stanica može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži kao što su mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML). Vaš će Vam liječnik možda željeti provesti pretrage koštane srži kako bi provjerio imate li te poremećaje.

Visok krvni tlak

Zejula može uzrokovati visok krvni tlak, koji u nekim slučajevima može biti vrlo visok. Vaš će Vam liječnik redovito mjeriti krvni tlak tijekom liječenja, te Vam, ako je potrebno, može dati lijek za liječenje visokog krvnog tlaka i prilagoditi dozu lijeka Zejula. Vaš liječnik Vam može savjetovati da sami pratite krvni tlak kod kuće te Vas uputiti kada mu se, u slučaju porasta krvnog tlaka, trebate javiti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetka neurološka nuspojava koja se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) povezana je s liječenjem lijekom Zejula. Ako imate glavobolju, promjene vida, smetenost ili napadaj, sa ili bez visokog krvnog tlaka, obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Djeci mlađoj od 18 godina ne smije se davati lijek Zejula. Ovaj lijek nije ispitani u ovoj dobroj skupini.

Drugi lijekovi i Zejula

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Zejula se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer može naškoditi Vašem djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu kontracepciju dok uzimate lijek Zejula i morate nastaviti koristiti visokoučinkovitu kontracepciju još 6 mjeseci nakon što ste uzeli zadnju dozu. Vaš će Vas liječnik zamoliti da prije početka liječenja testom na trudnoću potvrdite da niste trudni. Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka Zejula odmah se obratite liječniku.

Dojenje

Zejula se ne smije uzimati ako dojite jer nije poznato prolazi li u majčino mlijeko. Ako dojite, morate prestati prije početka uzimanja lijeka Zejula i ne smijete ponovo početi dojiti dok ne prođe 1 mjesec od uzimanja posljednje doze. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Uzimanje lijeka Zejula može uzrokovati slabost, nedostatak koncentracije, umor ili omaglicu i zato može utjecati na Vašu sposobnost da upravljate vozilima i strojevima. Budite oprezni kada upravljate vozilima i strojevima.

Zejula sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Zejula

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za rak jajnika koji je odgovorio na prvo liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu

Preporučena početna doza je 200 mg (dvije tablete od 100 mg) jednom dnevno. Obje se tablete uzimaju odjednom, bez hrane (najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka) ili uz lagani obrok. Ako prije liječenja težite ≥ 77 kg i imate broj trombocita $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, preporučena početna doza je 300 mg (tri tablete od 100 mg) jednom dnevno. Pritom se sve tri tablete uzimaju odjednom, bez hrane (najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka) ili uz lagani obrok.

Za rak jajnika koji se vratio (relaps)

Preporučena početna doza je 300 mg (tri tablete od 100 mg) jednom dnevno. Sve se tri tablete uzimaju odjednom, bez hrane (najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka) ili uz lagani obrok.

Uzimajte lijek Zejula svaki dan u približno isto vrijeme. Uzimanje lijeka Zejula prije spavanja može pomoći u sprečavanju mučnine.

Liječnik će Vam možda prilagoditi početnu dozu ako imate jetrenih tegoba.

Vaš liječnik može preporučiti nižu dozu ako dođe do nuspojava (kao što su mučnina, umor, abnormalno krvarenje/modrice, anemija).

Vaš liječnik će Vas redovito kontrolirati, a Vi ćete nastaviti uzimati lijek Zejula dok god budete imali koristi od njega ili dok se ne razviju neprihvatljive nuspojave.

Ako uzmete više lijeka Zejula nego što ste trebali

Ako uzmete više od svoje uobičajene doze, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Zejula

Nemojte uzeti dodatnu dozu ako propustite dozu ili povraćate nakon uzimanja lijeka Zejula. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih OZBILJNIH nuspojava, odmah se obratite liječniku jer je moguće da trebate hitno liječenje:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba)

- Nastanak modrica ili krvarenje nakon ozljede koje traje dulje nego uobičajeno - to mogu biti znakovi niskog broja trombocita (trombocitopenije).
- Otežano disanje, jak umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca - to mogu biti znakovi niskog broja crvenih krvnih stanica (anemije).
- Vrućica ili infekcija – nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenijska) može povećati rizik od infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, osjećaj slabosti ili zbušenosti, kašalj, bol ili osjećaj pečenja prilikom mokrenja. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i mogu dovesti do smrti.
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija).

Često (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)

- Alergijska reakcija (uključujući tešku alergijsku reakciju koja može biti opasna po život). Znakovi uključuju osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom (koprivnjaka) i oticanje - ponekad lice ili usta (angioedem), uzrokujući poteškoće u disanju, kolaps ili gubitak svijesti.

- Nizak broj krvnih stanica uslijed problema s koštanom srži ili rak krvi koji počinje u koštanoj srži - mijelodisplastični sindrom (MDS) ili akutna mijeloična leukemija (AML).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- vrućica praćena niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (pancitopenija)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Nagli porast krvnog tlaka, koji može biti hitan medicinski slučaj i dovesti do oštećenja organa ili može biti opasan po život.
- Stanje mozga praćeno simptomima koji uključuju epileptičke napadaje (napadaje), glavobolju, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ili PRES). Ovo stanje je hitan medicinski slučaj i može dovesti do oštećenja organa ili biti opasno po život.

Ako Vam se javi bilo koje druge nuspojave obratite se svom liječniku. To može uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjen broj krvnih pločica
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- osjećaj umora
- osjećaj slabosti
- zatvor
- povraćanje
- bol u trbuhi
- nesanici
- glavobolju
- smanjen apetit
- curenje ili začepljenost nosa
- proljev
- nedostatak zraka
- bol u ledima
- bol u zglobovima
- visok krvni tlak
- probavne tegobe (dispepsijska)
- omaglicu
- kašalj
- infekciju mokraćnog sustava
- palpitacije (osjećaj kao da Vam srce preskače otkucaje ili kuca jače nego inače)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije nalik opeklinama nakon izlaganja svjetlosti
- oticanje stopala, gležnjeva, nogu i/ili šaka
- niske razine kalija u krvi
- upalu ili oticanje dišnih puteva između usta i nosa i pluća, bronhitis
- nadutost trbuha
- osjećaj zabrinutosti, nervoze ili nelagode
- osjećaj tuge, depresiju
- krvarenje iz nosa
- smanjenje tjelesne težine
- bol u mišićima
- poremećaj koncentracije, razumijevanja, pamćenja i razmišljanja (oštećenje kognitivne funkcije)
- crveno oko
- brze otkucaje srca koji mogu uzrokovati omaglicu, bol u prsnom košu ili nedostatak zraka
- suha usta
- upalu usne šupljine i/ili probavnog sustava

- osip
- povišene nalaze u krvi
- odstupanja u nalazima krvi
- neuobičajen okus u ustima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- stanje smetenosti
- upala pluća koja može uzrokovati nedostatak zraka ili otežano disanje (neinfektivni pneumonitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zejula

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite tableta od apsorpcije vode u uvjetima visoke vlažnosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zejula sadrži

- Dijelatna tvar je niraparib. Jedna filmom obložena tableteta sadrži niraparibtosilat hidrat u količini koja odgovara 100 mg nirapariba.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:
 - jezgra tablete: krospovidon, laktosa hidrat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza (E 460), povidon (E 1201), koloidni hidratizirani silicijev dioksid.
 - ovojnica tablete: poli(vinilni) alkohol (E 1203), titanijev dioksid (E 171), makrogol (E 1521), talk (E 553b), crni željezov oksid (E 172).

Ovaj lijek sadrži laktuzu; za više informacija pogledajte dio 2.

Kako Zejula izgleda i sadržaj pakiranja

Zejula 100 mg filmom obložene tablete su sive, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani i „Zejula“ na drugoj strani.

Filmom obložene tablete pakirane su u blister pakiranja ili blister pakiranja sigurna za djecu od

- 84 filmom obložene tablete
- 56 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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: + 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.