

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidráttal tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

254,5 mg laktóz-monohidráttal tartalmaz kemény kapszulánként (lásd 4.4 pont).

0,0172 mg tartrazint (E 102) tartalmaz a kemény kapszula héja színezőanyagként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Körülbelül 22 mm×8 mm méretű kemény kapszula; fehér alsó rész fekete jelölő festékekkel nyomtatott „100 mg” felirattal és lila felső rész fehér jelölő festékekkel nyomtatott „Niraparib” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zejula javallatai:

- az előrehaladott epithelialis (III. és IV. FIGO-stádiumú) high-grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) az első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára annak befejezése után.
- a platinaszenzitív, relapszáló, high-grade serosus epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) a platinaalapú kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zejula-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Ovarium-carcinoma első vonalbeli fenntartó kezelése

A Zejula javasolt kezdő dózisa 200 mg (két 100 mg-os kapszula) naponta egyszer. Azonban azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 77 kg és a kiindulási trombocitaszámuk $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, a Zejula javasolt kezdő dózisa 300 mg (három 100 mg-os kapszula) naponta egyszer (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Recidiváló ovarium-carcinoma fenntartó kezelése

A Zejula dózisa három 100 mg-os kemény kapszula naponta egyszer, ami 300 mg teljes napi dózist felel meg.

A betegeknél azt kell javasolni, hogy minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegyék be a dózist. A lefekvés kori alkalmazás lehetséges módszer lehet a hányinger kezelésére.

A kezelés folytatása a betegség progressziójáig vagy toxicitás megjelenéséig javasolt.

Kihagyott dózis

Ha a betegek kihagynak egy dózist, akkor a következő dózist annak szokásos tervezett időpontjában kell bevenniük.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat az 1., 2. és 3. táblázat mutatja.

Általánosságban javasolt először megszakítani a kezelést (28 egymást követő napnál azonban nem hosszabb ideig) annak érdekében, hogy a beteg felépüljön a mellékhatásból, majd újratekinteni a kezelést, ugyanolyan dózissal. A mellékhatás kiújulása esetén javasolt a kezelés megszakítása, majd újratekintése alacsonyabb dózissal. Ha a mellékhatások az adagolás 28 napig tartó megszakítása után is fennállnak, javasolt a Zejula alkalmazásának leállítása. Ha a mellékhatások nem kezelhetők ezzel az adagolásmegszakítási és dóziscsökkentési stratégiával, akkor javasolt a Zejula alkalmazásának leállítása.

1. táblázat: Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

Kezdő dózis	200 mg	300 mg
Első dózismódosítás	100 mg/nap	200 mg/nap (két 100 mg-os kapszula)
Második dózismódosítás	A Zejula alkalmazását le kell állítani.	100 mg/nap ^a (egy 100 mg-os kapszula)

^a Amennyiben további módosításra, 100 mg/nap dózisonál alacsonyabb dózissal lenne szükség, a Zejula-kezelést le kell állítani.

2. táblázat: Dózismódosítások nem hematológiai mellékhatások esetén

Nem hematológiai, CTCAE ≥ 3 . fokú, kezeléssel összefüggő mellékhatás, amennyiben a profilaxis nem tekinthető lehetségesnek, vagy a mellékhatás annak kezelése ellenére fennmarad	Első előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra, vagy a mellékhatás rendeződéséig fel kell függeszteni. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekinteni az 1. táblázatnak megfelelően.
	Második előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra, vagy a mellékhatás rendeződéséig fel kell függeszteni. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekinteni vagy a kezelést leállítani, az 1. táblázatnak megfelelően.
CTCAE ≥ 3 . fokú, kezeléssel összefüggő mellékhatás, amely több mint 28 napig tart, miközben a beteg naponta 100 mg Zejula-t kap	A kezelést le kell állítani.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai)

3. táblázat: Dózismódosítások hematológiai mellékhatások esetén

Hematológiai mellékhatásokat figyeltek meg a Zejula-kezelés alatt, különösen a kezelés kezdeti szakaszában. Ezért javasolt a teljes vérkép vizsgálata hetente a kezelés első hónapjában és a dózis módosítása szükség szerint. Az első hónap után javasolt a teljes vérkép vizsgálata havonta, majd utána időszakosan (lásd 4.4 pont). Az egyéni laboratóriumi értékek alapján indokolt lehet a heti vérképvizsgálat a második hónapban.	
Transzfúziót vagy hemopoetikus növekedési faktoros támogatást igénylő hematológiai mellékhatás	- Mérlegelni kell a trombocitátranszfúziót azoknál a betegeknél, akiknél a trombocitaszám $\leq 10\,000/\mu\text{l}$. Egyéb vérzési rizikófaktorok fennállása, például véralvadásgátló vagy trombocitagátló gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása esetén meg kell fontolni ezeknek a szereknek a leállítását és/vagy a magasabb trombocitaszámmal végzett transzfúziót. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázat szerint.
Trombocitaszám $< 100\,000/\mu\text{l}$	Első előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a trombocitaszám vissza nem tér $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ értékre. - A Zejula szedését a klinikai értékelés alapján ugyanazzal a dózissal vagy csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - Ha a trombocitaszám bármikor $< 75\,000/\mu\text{l}$, a Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően.
	Második előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a trombocitaszám vissza nem tér $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ értékre. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a trombocitaszám nem tért vissza elfogadható szintre a 28 napos adagolásmegszakítási időszakon belül, vagy ha a betegnél már csökkentették a dózist naponta egyszeri 100 mg-ra.
Neutrofilszám $< 1000/\mu\text{l}$ vagy hemoglobinszint $< 8\text{ g/dl}$	- A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a neutrofilszám vissza nem tér $\geq 1500/\mu\text{l}$ értékre, illetve a hemoglobinszint vissza nem tér $\geq 9\text{ g/dl}$ értékre. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a neutrofilszám és/vagy a hemoglobinszint nem tért vissza elfogadható szintre a 28 napos adagolásmegszakítási időszakon belül, vagy ha a betegnél már csökkentették a dózist naponta egyszeri 100 mg-ra.
Myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy akut myeloid leukémia (AML) igazolt diagnóza	A Zejula alkalmazását végleg le kell állítani.

Recidiváló ovarium-carcinoma elleni fenntartó kezelésben részesülő, alacsony testtömegű betegek
A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 25%-ának 58 kg-nál kisebb, míg a betegek körülbelül 25%-ának 77 kg-nál nagyobb volt a testtömege. A kis testtömegű betegek körében a 3. vagy 4. fokú mellékhatások előfordulási gyakorisága nagyobb volt (78%), mint a nagy testtömegű betegek körében (53%). A kis testtömegű betegek csupán 13%-ánál alkalmazták tovább a 300 mg-os dózist a 3. cikluson túl. 58 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél megfontolandó a 200 mg-os kezdő dózis alkalmazása.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. 75 évesek és idősebbek esetében a klinikai adatok mennyisége korlátozott.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok; a Zejula körültekintően alkalmazandó ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (a glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT] $>$ normálérték felső határa [ULN, *upper limit of normal*] és az összbilirubin [TB] $\leq$ ULN, vagy bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 1,0–1,5-szerese) a dózis módosítása nem szükséges. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 1,5-3-szorosa) a Zejula ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 200 mg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 3-szorosa) nincsenek adatok; a Zejula körültekintően alkalmazandó ezeknél a betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2-4-es teljesítménystátuszú betegek

ECOG 2-4-es teljesítménystátuszú betegekre vonatkozóan nincsenek klinikai adatok.

Gyermekek és serdülők

A Zejula biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. A Zejula-t az engedélyezett javallatokon kívül doszta-*lim*abbal kombinálva vizsgálták 5 és <18 éves kor közötti, kiújuló vagy refrakter szolid tumorban – beleértve az osteosarcomát és a neuroblastomát – szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is, azonban a vizsgálati adatok korlátozottak voltak, és a vizsgálat eredményei nem tették lehetővé annak megállapítását, hogy az ilyen alkalmazás előnyei meghaladják a kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pontok ismertetik.

Az alkalmazás módja

A Zejula szájon át alkalmazandó. A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni vagy összetörni.

A Zejula kapszulák étkezéstől függetlenül bevehetők (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai mellékhatások

A Zejula-val kezelt betegeknél hematológiai mellékhatásokat (thrombocytopenia, anaemia,

neutropenia) jelentettek (lásd 4.8 pont). Az alacsonyabb testtömegű vagy alacsonyabb kiindulási trombocitaszámú betegeknél fokozottabb lehet a 3+ súlyossági fokozatú thrombocytopenia kockázata (lásd 4.2 pont).

A kezelés alatt bármelyik hematológiai paraméterben bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében javasolt a teljes vérkép vizsgálata az első hónapban hetente, majd a kezelés következő 10 hónapjában havonta, azután pedig rendszeres időközönként (lásd 4.2 pont).

A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a betegnél súlyos, tartós hematológiai toxicitás alakul ki, beleértve a pancytopeniát is, amely nem rendeződik a kezelés megszakítását követő 28 napon belül.

A thrombocytopenia kockázata miatt a vérárvadásgátlókat és a trombocitaszámot ismerten csökkentő gyógyszereket körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia

A Zejula-t monoterápiában vagy kombinációs kezelésben kapó betegek körében myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia- (MDS/AML) eseteket, ideértve halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban az MDS/AML kialakulása előtt a betegek Zejula-kezelésének időtartama 0,5 hónap és több mint 4,9 év között mozgott. Az esetek szekunder, rákbetegséggel összefüggő MDS/AML jellemzőit mutatták. Az összes beteg többször kapott korábban platinatartalmú kemoterápiát, és sokuk egyéb, DNS-t károsító szereket és sugárkezelést is kapott. Néhány beteg kórtörténetében csontvelő-szuppresszió szerepelt. A NOVA vizsgálatban az MDS/AML gyakorisága magasabb volt a *gBRCA* mutációt hordozók alcsoportjában (7,4%), mint a *gBRCA* mutációt nem hordozók alcsoportjában (1,7%)

MDS/AML gyanúja esetén, illetve tartós hematológiai toxicitás esetén a beteget hematológushoz kell utalni további kivizsgálás céljából. Ha MDS és/vagy AML igazolódik, a Zejula alkalmazását le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Hypertonia, beleértve a hypertóniás krízist

A Zejula alkalmazásával összefüggésben hypertóniáról számoltak be, beleértve a hypertóniás krízist is (lásd 4.8 pont).

A Zejula-kezelés elkezdése előtt megfelelően kontrollálni kell a korábbi fennálló hypertóniát. A Zejula-kezelés ideje alatt a vérnyomást két hónapon át legalább hetente, majd azt követően havonta kell mérni az első évben, azután pedig rendszeres időközönként kell ellenőrizni. Erre alkalmas betegek esetén mérlegelhető az otthoni vérnyomásmérés azzal az utasítással, hogy értesítsék az őket gondozó egészségügyi szakembert, ha vérnyomásuk megemelkedik.

A hypertóniát orvosilag kezelni kell vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, valamint a Zejula dózisának módosításával (lásd 4.2 pont), ha szükséges. A klinikai programban a vérnyomást mindegyik 28 napos ciklus 1. napján megmérték, amíg a beteg Zejula-kezelésben részesült. Az esetek többségében a hypertóniát megfelelően kontrollálni tudták standard vérnyomáscsökkentő kezeléssel, a Zejula dózisának módosítása mellett vagy a nélkül (lásd 4.2 pont). A Zejula alkalmazását le kell állítani hypertóniás krízis esetén, illetve abban az esetben, ha az orvosilag jelentős hypertonia megfelelően nem kontrollálható vérnyomáscsökkentő terápiával.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Jelentések számolnak be PRES kialakulásáról Zejula-kezelésben részesült betegeknél (lásd 4.8 pont). A PRES egy ritka, reverzibilis neurológiai rendellenesség, amely gyorsan kialakuló tünetekkel jelentkezhet, köztük görcsrohamokkal, fejfájással, megváltozott mentális állapottal, látászavarral vagy kortikális vaksággal, hypertóniával társulva vagy anélkül. A PRES diagnózisa agyi képalkotó eljárással, preferábilisan mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal (MR) való megerősítést igényel.

PRES esetén ajánlott a Zejula-kezelés abbahagyása és a specifikus tünetek kezelése, beleértve a hypertóniát. A Zejula-kezelés újrakezdésének biztonságossága nem ismeretes azon betegek esetében, akiknél korábban észlelték a PRES-t.

Terhesség/fogamzásgátlás

A Zejula alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, valamint azoknál a fogamzóképes nőknél, akik elzárkoznak a nagyon hatékony fogamzásgátló alkalmazásától a kezelés ideje alatt, illetve a Zejula utolsó dózisának bevétele után még 6 hónapig (lásd 4.6 pont). A kezelés előtt minden fogamzóképes nőnél terhességi tesztet kell végezni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél magasabb lehet a niraparib-expozíció, ezért ezt gondosan monitorozni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Laktóz

A Zejula kemény kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Tartrazin (E 102)

Ez a gyógyszer tartrazint (E 102) tartalmaz, ami allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A niraparib vakcinákkal vagy immunszuppresszív szerekkel való kombinációját nem vizsgálták.

A niraparib és citotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazásával kapcsolatos adatok korlátozottak. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a niraparibot vakcinákkal, immunszuppresszív szerekkel vagy más citotoxikus gyógyszerekkel együtt adják.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A niraparibbal klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A niraparib hatása más gyógyszerekre

A CYP1A2 indukálása

In vitro a niraparib indukálja a CYP1A2-t. Ezért körültekintően kell eljárni, amikor a niraparibot együtt alkalmazzák olyan hatóanyagokkal, amelyeknek a metabolizmusa CYP1A2-függő, különösen azokkal, amelyeknek szűk a terápiás tartománya (pl. klozapin, teofillin és ropinirol).

Az efflux-transzporterek (P-glikoprotein [P-gp], emlőcarcinoma-rezisztenciafehérje [BCRP] és MATE1/2K) gátlása

In vitro a niraparib a P-gp inhibitora. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, ezért nem zárható ki, hogy a niraparib növelheti a P-gp által szállított egyéb, a intestinalis P-gp-gátlásra érzékeny gyógyszerek (pl. dabigatrán-etexilát) szisztémás expozícióját.

In vitro a niraparib a BCRP inhibitora. Nem zárható ki klinikailag releváns kölcsönhatás a BCRP-szubsztrátokkal. Ezért a fokozott szisztémás expozíció kockázata miatt elővigyázatosság ajánlott, ha a

niraparibot BCRP-szubsztrátokkal (pl. irinotekán, rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin és metotrexát) kombinálják.

In vitro a niraparib a MATE1 és -2K inhibitora. Niraparibbal történő egyidejű alkalmazás esetén megnövekedhet a metformin plazmakoncentrációja. A metformint kapó betegek esetén a niraparib-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor a vércukorszint szoros monitorozása ajánlott. A metformin dózisának módosítására lehet szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/Fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korú nőknek nem szabad teherbe esniük a kezelés ideje alatt, és nem lehetnek terhesek a kezelés kezdetekor. A kezelés előtt minden fogamzóképes korú nőnél terhességi tesztet kell végezni.

Fogamzóképes korban lévő nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 6 hónapig a Zejula utolsó dózisának bevétele után.

Terhesség

A niraparib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Reprodukív és fejlődési toxicitási állatkísérleteket nem végeztek. Hatásmechanizmusa alapján azonban a niraparib ártalmas lehet az embrióra vagy a magzatra, így magzatelhalást vagy fejlődési rendellenességeket is okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák.

A Zejula alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a niraparib vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A szoptatás ellenjavallt a Zejula alkalmazásának ideje alatt és még 1 hónapig az utolsó dózis bevétele után (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A termékenység tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A spermatogenezis visszafordítható csökkenését figyelték meg patkányoknál és kutyáknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zejula közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Zejula-t szedő betegek astheniát, fáradékonyságot, szédülést vagy koncentrációs nehézséget tapasztalhatnak. Azok a betegek, akik ezeket a tüneteket tapasztalják, legyenek óvatosak gépjárművezetés vagy a gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A következő, bármilyen súlyossági fokozatú mellékhatások fordultak elő összesítve, a PRIMA (200 mg vagy 300 mg kezdő dózis) és a NOVA vizsgálatok keretében a Zejula-monoterápiában részesülő 851 beteg legalább 10%-ánál: nausea, anaemia, thrombocytopenia, kimerültség, obstipatio, vomitus, fejfájás, insomnia, trombocitaszám-csökkenés, neutropenia, abdominalis fájdalom, csökkent étvágy, hasmenés, nehézlégzés, hypertensio, asthenia, szédülés, neutrofilszám-csökkenés, köhögés, arthralgia, hátfájás, fehérvérsejtszám-csökkenés és hőhullám.

A leggyakoribb súlyos mellékhatások (> 1%) (kezeléssel összefüggő gyakoriságok) a következők voltak: thrombocytopenia és anaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zejula-monoterápiában részesülő betegeknél az alábbi mellékhatásokat azonosították a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni mellékhatásfigyelés során (4. táblázat).

A nemkívánatos hatások előfordulási gyakorisága a PRIMA és NOVA klinikai vizsgálatokból (300 mg/nap fix kezdő dózis) származó összesített adatok alapján került megállapításra, ahol a betegek expozíciója ismert, és a meghatározásuk:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva.

4. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Szervrendszeri kategória	A CTCAE szerinti összes súlyossági fok gyakorisága	A CTCAE szerinti 3. vagy 4. súlyossági fok gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Húgyúti fertőzés Gyakori Bronchitis, conjunctivitis	Nem gyakori Húgyúti fertőzés, bronchitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia ^a	Gyakori Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, leukopenia Nem gyakori Pancytopenia, lázas neutropenia	Nagyon gyakori Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia Gyakori Leukopenia Nem gyakori Pancytopenia, lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Túlérzékenység ^b	Nem gyakori Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Csökkent étvágy Gyakori Hypokalemia	Gyakori Hypokalemia Nem gyakori Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori Insomnia Gyakori Szorongás, depresszió, a kognitív működés romlása ^c Nem gyakori Zavart tudatállapot	Nem gyakori Insomnia, szorongás, depresszió, zavart tudatállapot

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Fejfájás, szédülés Gyakori Az ízérzés zavara (dysgeusia) Ritka Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) ^a	Nem gyakori Fejfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori Szívdobogásérzés (palpitatio) Gyakori Tachycardia	
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypertensio Ritka Hypertoniás krízis	Gyakori Hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nehézlégzés, köhögés, nasopharyngitis Gyakori Epistaxis Nem gyakori Pneumonitis	Nem gyakori Nehézlégzés, epistaxis, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nausea, obstipatio, vomitus, abdominalis fájdalom, hasmenés, dyspepsia Gyakori Száraz száj, abdominalis distensio, nyálkahártya-gyulladás, stomatitis	Gyakori Hányinger, hányás, hasi fájdalom Nem gyakori Hasmenés, obstipatio, nyálkahártya-gyulladás, stomatitis, száraz száj
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Photosensitivitas, bőrkiütés	Nem gyakori Photosensitivitas, bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Hátfájás, arthralgia Gyakori Myalgia	Nem gyakori Hátfájás, arthralgia, myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Kimerültség, asthenia Gyakori Peripheriás oedema	Gyakori Kimerültség, asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Gamma-glutamil-transzferáz emelkedett, GOT (ASAT) emelkedett, kreatinin-vérszint emelkedett, GPT (ALAT) emelkedett, alkalikusfoszfatáz-vérszint emelkedett, testtömeg csökkent	Gyakori Gamma-glutamil-transzferáz emelkedett, GPT (ALAT) emelkedett Nem gyakori GOT (ASAT) emelkedett, alkalikusfoszfatáz-vérszint emelkedett

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02 (a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia)

^a A niraparib klinikai vizsgálati adatok alapján. Ez nem korlátozódik a pivotális ENGOT-OV16 monoterápiás vizsgálatra.

^b Beleértve a túlérzékenységet, gyógyszerallergiát, anaphylaxiás reakciót, gyógyszerkiütést, angio-oedemát és urticariát.

^c Beleértve a memória, valamint a koncentrálókéesség romlását.

A kiindulási testtömegük vagy trombocitaszámuk alapján 200 mg Zejula kezdő dózist kapó betegek csoportjában jelentett mellékhatások hasonló vagy kisebb gyakoriságúak voltak, összehasonlítva a fix 300 mg Zejula kezdő dózist kapó betegek csoportjával (4. táblázat).

Lásd lentebb a thrombocytopenia, anaemia és neutropenia gyakoriságára vonatkozó konkrét információkat.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia), köztük klinikailag diagnosztizált mellékhatások és/vagy laboratóriumi eredmények általában előfordultak a niraparib-kezelés korai szakaszában, de előfordulási gyakoriságuk csökkent az idő múlásával.

A NOVA és a PRIMA vizsgálatokban a Zejula-kezelésre beválasztott betegek a következő kiindulási hematológiai paraméterekkel rendelkeztek a kezelés előtt: abszolút neutrofilszám (ANC): ≥ 1500 sejt/ μ l, trombocitaszám: $\geq 100\,000$ sejt/ μ l és hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) vagy ≥ 10 g/dl (PRIMA). A klinikai programban a hematológiai mellékhatásokat laboratóriumi ellenőrzésekkel és dózismódosítással kezelték (lásd 4.2 pont).

A PRIMA vizsgálatban, a kiindulási testtömegük vagy trombocitaszámuk alapján megállapított Zejula kezdő dózist kapó betegek esetében a ≥ 3 . súlyossági fokozatú thrombocytopenia, anaemia, illetve neutropenia gyakorisága csökkent 48%-ról 21%-ra, 36%-ról 23%-ra, illetve 24%-ról 15%-ra a fenti sorrend alapján, a fix, 300 mg-os Zejula kezdő dózist kapó csoporthoz képest. A kezelést thrombocytopenia, anaemia, illetve neutropenia fellépése miatt a betegek 3%-ánál, 3%-ánál, illetve 2%-ánál állították le.

Thrombocytopenia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 39%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú thrombocytopeniát, szemben a placeboval kezelt betegeknel tapasztalt 0,4%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 22 nap volt (15–335 nap tartományban), a medián időtartama pedig 6 nap volt (1–374 nap tartományban). Thrombocytopenia miatt a niraparibot szedő betegek 4%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 60%-a tapasztalt bármilyen fokú thrombocytopeniát, illetve 34%-uk 3/4. fokú thrombocytopeniát. A 180×10^9 /l kiindulási trombocitaszámnál kevesebbel rendelkező betegek esetében bármilyen fokú vagy 3/4. fokú thrombocytopenia fordult elő a betegek 76%-ánál, illetve 45%-ánál. A bármilyen fokú vagy 3/4. fokú thrombocytopenia megjelenéséig eltelt medián idő 22, illetve 23 nap volt. A 4. ciklustól kezdődő kezelés első két hónapja alatt végzett intenzív dózismódosítások után újonnan kialakult thrombocytopenia aránya 1,2% volt. A bármilyen fokú thrombocytopeniás események medián időtartama 23 nap, míg a 3/4. fokú thrombocytopenia medián időtartama 10 nap volt. Vérzés fokozott kockázata állhat fenn azoknál a Zejula-val kezelt betegeknel, akiknel thrombocytopenia alakul ki. A klinikai programban a thrombocytopeniát laboratóriumi monitorozással, dózismódosítással és adott esetben trombocitánszfúzióval kezelték (lásd 4.2 pont). Thrombocytopeniás események (thrombocytopenia és csökkent trombocitaszám) miatt a betegek körülbelül 3%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek 13%-ánál (367-ből 48-nál) lépett fel vérzés egyidejű thrombocytopenia mellett, az összes, thrombocytopeniával egyidejűleg észlelt vérzéses esemény 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt, egyet kivéve, ahol 3. súlyossági fokozatú petechiát és haematomát észleltek súlyos pancytopenia mellékhatással egyidejűleg. A thrombocytopenia gyakoribb volt azoknál a betegeknel, akik kiindulási trombocitaszáma kevesebb volt 180×10^9 /l-nél. Az alacsonyabb kiindulási trombocitaszámmal rendelkező, Zejula-t kapó betegek körülbelül 76%-ánál jelent meg bármilyen súlyossági fokozatú thrombocytopenia, míg 3/4. fokozatú thrombocytopenia a betegek 45%-ánál lépett fel. A niraparibot kapó betegek < 1%-ánál figyeltek meg pancytopeniát.

Anaemia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 31%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú

anaemiát, szemben a placebóval kezelt betegeknel tapasztalt 2%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 80 nap volt (15–533 nap tartományban), a medián időtartama pedig 7 nap volt (1–374 nap tartományban). Anaemia miatt a niraparibot szedő betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 50%-a tapasztalt bármilyen fokú anaemiát, illetve 25%-uk 3/4. fokú anaemiát. A bármilyen fokú anaemia megjelenéséig eltelt medián idő 42 nap, míg a 3/4. fokú események megjelenéséig eltelt medián idő 85 nap volt. A bármilyen fokú anaemia medián időtartama 63 nap, míg a 3/4. fokú események medián időtartama 8 nap volt. A bármilyen fokú anaemia tartósan fennállhat a Zejula-kezelés ideje alatt. A klinikai programban az anaemiát laboratóriumi monitorozással, dózismódosítással (lásd 4.2 pont) és adott esetben vörösvértest-transzfúzióval kezelték. Anaemia miatt a betegek 1%-ánál állították le a kezelést.

Neutropenia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 21%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú neutropeniát, szemben a placebóval kezelt betegeknel tapasztalt 1%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 29 nap volt (15–421 nap tartományban), a medián időtartama pedig 8 nap volt (1–42 nap tartományban). Neutropenia miatt a niraparibot szedő betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 30%-a tapasztalt bármilyen fokú neutropeniát, illetve 20%-uk 3/4. fokú neutropeniát. A bármilyen fokú neutropenia megjelenéséig eltelt medián idő 27 nap, míg a 3/4. fokú események megjelenéséig eltelt medián idő 29 nap volt. A bármilyen fokú neutropenia medián időtartama 26 nap, míg a 3/4. fokú események medián időtartama 13 nap volt. Továbbá, a niraparibbal kezelt betegek körülbelül 6%-ának granulocitakolónia-stimuláló faktort (G-CSF) adtak egyidejű kezelésként a neutropeniára. Neutropeniás események miatt a betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia

A klinikai vizsgálatokban a Zejula-val kezelt betegek 1%-ánál alakult ki MDS/AML, és az esetek 41%-a halálos kimenetelű volt. Az előfordulás gyakorisága magasabb volt azoknál a relapszáló ovariumcarcinomában szenvedő betegeknel, akik korábban 2 vagy több vonalbeli, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelést kaptak, és 75 hónapos túlélési utánkövetés után hordozták a *gBRCA* mutációt. Minden betegnél volt olyan tényező, ami potenciálisan hozzájárulhatott az MDS/AML kialakulásához, mivel korábban mindannyian kaptak platinát tartalmazó kemoterápiát. Sokan kaptak egyéb DNS-károsító gyógyszereket és sugárkezelést is. A jelentett esetek többsége *gBRCA* mutációt hordozóknál fordult elő. Néhány beteg anamnézisében korábbi daganatos betegség vagy csontvelő-szuppresszió szerepelt.

A PRIMA vizsgálatban az MDS/AML gyakorisága 2,3% volt a Zejula-val kezelt betegeknel, és 1,6% a placebót kapóknál a 74 hónapos utánkövetés során.

A NOVA vizsgálatban azoknál a relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegeknel, akik korábban legalább két vonalbeli, platina tartalmú kemoterápiás kezelést kaptak, az MDS/AML teljes incidenciája 3,8% volt a Zejula-t kapó betegeknel, és 1,7% a placebocsoportban a 75 hónapos utánkövetés során. A *gBRCA* mutációt hordozó és a *gBRCA* mutációt nem hordozó alcsoportokban az MDS/AML incidenciája 7,4%, illetve 1,7% volt a Zejula-val kezelt betegeknel, míg a placebocsoportban 3,1%, illetve 0,9%.

Hypertonia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 6%-ánál fordult elő 3/4. súlyossági fokozatú hypertonia, szemben a placebóval kezelt betegeknel tapasztalt 1%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 50 nap volt (1–589 nap tartományban), a medián időtartama pedig 12 nap volt (1–61 nap tartományban). Hypertonia miatt egy betegnél sem állították le a Zejula-kezelést.

A NOVA vizsgálatban, bármilyen fokú hypertonia a Zejula-val kezelt betegek 19,3%-ánál lépett fel. 3/4. fokú hypertonia a betegek 8,2%-ánál fordult elő. A hypertoniát vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

azonnali adásával kezelték. Hypertonia miatt a betegek kevesebb mint 1%-ánál állították le a kezelést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Zejula túlادagolása esetén nincs specifikus kezelés, és a túlادagolás tüneteit nem állapították meg. Túlادagolás esetén az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell foganatosítaniuk, és tüneti kezelést kell végezniük.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XK02.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A niraparib a DNS-javításban szerepet játszó poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimek, a PARP-1 és a PARP-2 inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a niraparib által kiváltott citotoxicitás a PARP enzimatisz aktivitásának gátlásával és PARP-DNS komplexek fokozott képződésével járhat, ami a DNS károsodásához, apoptosishoz és sejthalálhoz vezet. A niraparib által kiváltott citotoxicitás fokozódását figyelték meg daganatos sejtvonalakban az emlörák (*BRCA*) 1 és 2 tumorszuppresszor gének hiányával vagy anélkül. Egerekben tenyésztett, orthotopicus high-grade serous ovarium carcinomás betegekből származó xenograft tumorokban (PDX) a niraparib csökkentette a daganat növekedését a *BRCA* 1 és 2 mutánsban, *BRCA* vad típusban, de homológ rekombinációs (HR) hiányos, és *BRCA* vad típusú, kimutatható HR-hiány nélküli daganatokban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ovarium carcinoma első vonalbeli fenntartó kezelése

A PRIMA vizsgálat egy 3. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára teljes vagy részleges választ mutató betegeket (n=733) randomizáltak 2:1 arányban niraparibot vagy azzal külsőleg megegyező placebót kapó csoportba. A PRIMA vizsgálatot napi 300 mg kezdő dózissal kezdték meg 475 beteggel (közülük 317-et randomizáltak a niraparib-karra, 158-at a placebokarra) folyamatos 28 napos ciklusokban szedve. A PRIMA vizsgálati protokolljának 2. módosításában a kezdő dózis módosításra került. Ettől az időponttól kezdve a ≥ 77 kg testtömegű és $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ trombocitaszámú betegek 300 mg niraparibot (n=34) vagy placebót (n=21) kaptak, míg a <77 kg testtömegű vagy $<150\,000/\mu\text{l}$ trombocitaszámú betegek 200 mg niraparibot (n=122) vagy placebót (n=61), naponta egyszer.

A betegeket a műtéti kezeléssel együtt vagy anélkül elvégzett első vonalbeli platinaalapú kemoterápia befejezése után randomizálták. A betegeket az utolsó kemoterápiás kezelési ciklus első napjától számított 12 héten belül randomizálták. A betegek ≥ 6 , de ≤ 9 platinaalapú kezelési ciklusban részesültek. A daganateltávolító intervallum-műtétben részesült betegek ≥ 2 posztoperatív platinaalapú kezelési ciklust kaptak. Nem zárták ki azokat a betegeket a vizsgálatból, akik bevacizumabot is tartalmazó kemoterápiás kezelést kaptak, de fenntartó kezelésként nem kaphattak bevacizumabot. A betegek nem kaphattak előzetesen PARP-gátlóval (PARPi) végzett kezelést, a niraparibot is beleértve. A neoadjuváns kemoterápiát követően daganateltávolító intervallum-műtétben részesült betegek között lehetett reziduális daganattal rendelkező vagy nem rendelkező egyaránt. Azokat a III. stádiumú

betegeket kizárták, akiknél az elsődleges daganateltávolító műtétet követően teljes citoredukciót értek el (azaz nem volt észlelhető reziduális betegség). A randomizálást az első vonalbeli platinaalapú kezelésre adott legjobb válasz (teljes válasz versus részleges válasz), neoadjuváns kemoterápia (NACT) (igen versus nem) és a homológ rekombinációhiány- (HRD) státusza [pozitív (HR-deficiens) versus negatív (HR-proficiens) versus nem ismert] alapján rétegezték. A homológ rekombinációhiány felmérését a kezdeti diagnózis idején végezték a tumorszövet HRD-tesztelésével. A CA-125-szinteknek a normál tartományban kellett lenniük (vagy a CA-125-szint csökkenése nem érthette el a 90%-ot) a beteg első vonalbeli kezelése alatt, és legalább 7 napon át stabilnak kellett lennie.

A betegek kezelését az 1. ciklus 1. napján (C1/D1) 200 mg vagy 300 mg niraparib-dózissal vagy azzal külsőleg megegyező placebóval kezdték el, amelyet a betegek naponta egyszer, folyamatos 28 napos ciklusokban szedtek. Mindegyik ciklusban klinikai vizitekre került sor (4 hét $\pm$ 3 nap).

Az elsődleges végpont az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR – blinded independent central review) által a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A PFS-t hierarchikusan mérték: először a HR-deficiens populációnál, majd a teljes populációnál. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az első további kezelés utáni PFS (PFS2) és az OS (teljes túlélés) (5. táblázat). A medián életkor 62 év (tartomány: 32–85 év) volt a niraparib-csoportba randomizált betegeknél, illetve medián 62 év (tartomány: 33–88 év) volt a placebocsoportba randomizált betegeknél. Az összes beteg 89%-a volt fehérbőrű. A vizsgálat indulásakor a niraparib-csoportba randomizált betegek 69%-ának, illetve a placebocsoportba randomizált betegek 71%-ának volt 0 az ECOG-státusza. A teljes populációban a betegek 65%-ának a betegsége III. stádiumú, illetve 35%-uké IV. stádiumú volt. A teljes populációt tekintve, a primer daganat helye a legtöbb beteg esetében ($\geq 80\%$) az ovarium volt, valamint a legtöbb beteg daganata ($>90\%$) szövettanilag serosus típusú volt. A betegek 67%-a kapott NACT-kezelést. A betegek 69%-a adott teljes választ az első vonalbeli platinaalapú kezelésre. A Zejula-csoportban összesen 6 beteg kapott bevacizumabot korábban az ovarium carcinomájának kezelésére.

A PRIMA vizsgálat a placebóhoz képest a PFS (progressziómentes túlélés) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a niraparib-csoportba randomizált betegek esetében, a HR-deficiens és a teljes populáció vonatkozásában (5. táblázat és 1., 2. ábra). Az OS-adatok végső elemzésén alapuló hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Hatásossági eredmények – PRIMA

	HR-hiányos populáció		Teljes populáció	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Elsődleges végpont (a BICR alapján)				
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	21,9 (19,3; NÉ)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Másodlagos végpontok ^{a,b,c}				
Medián PFS2, hónap (95%-os CI)	43,4 (37,2; 54,1)	39,3 (30,3; 55,7)	30,1 (27,1; 33,1)	27,6 (24,2; 33,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Medián OS, hónap ^d (95%-os CI)	71,9 (55,5; NÉ)	69,8 (51,6; NÉ)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = progressziómentes túlélés; NÉ = nem értékelhető; CI = konfidenciaintervallum; PFS2: az első további kezelés utáni PFS; OS = teljes túlélés.

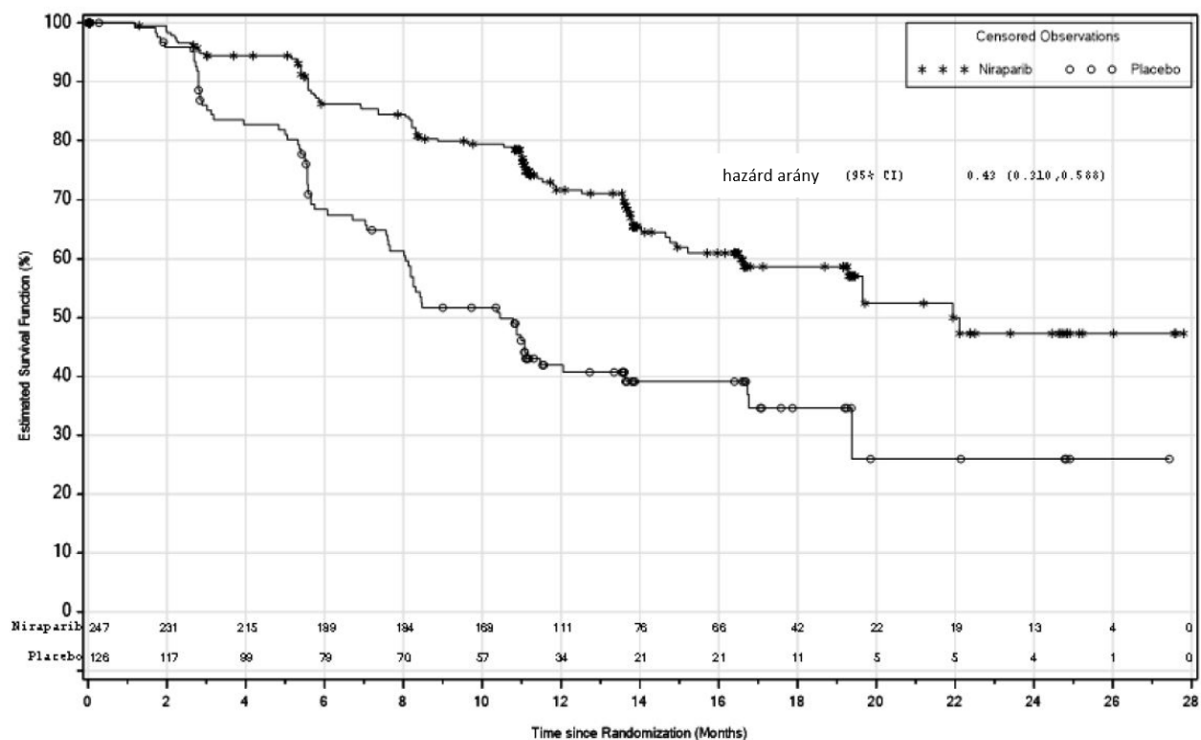
^a Végső elemzésen alapuló adatok.

^b A HR-hiányos populációban és a teljes populációban a Zejula-karon a betegek 15,8%-a, illetve 11,7%-a kapott további kezelésként PARPi-t.

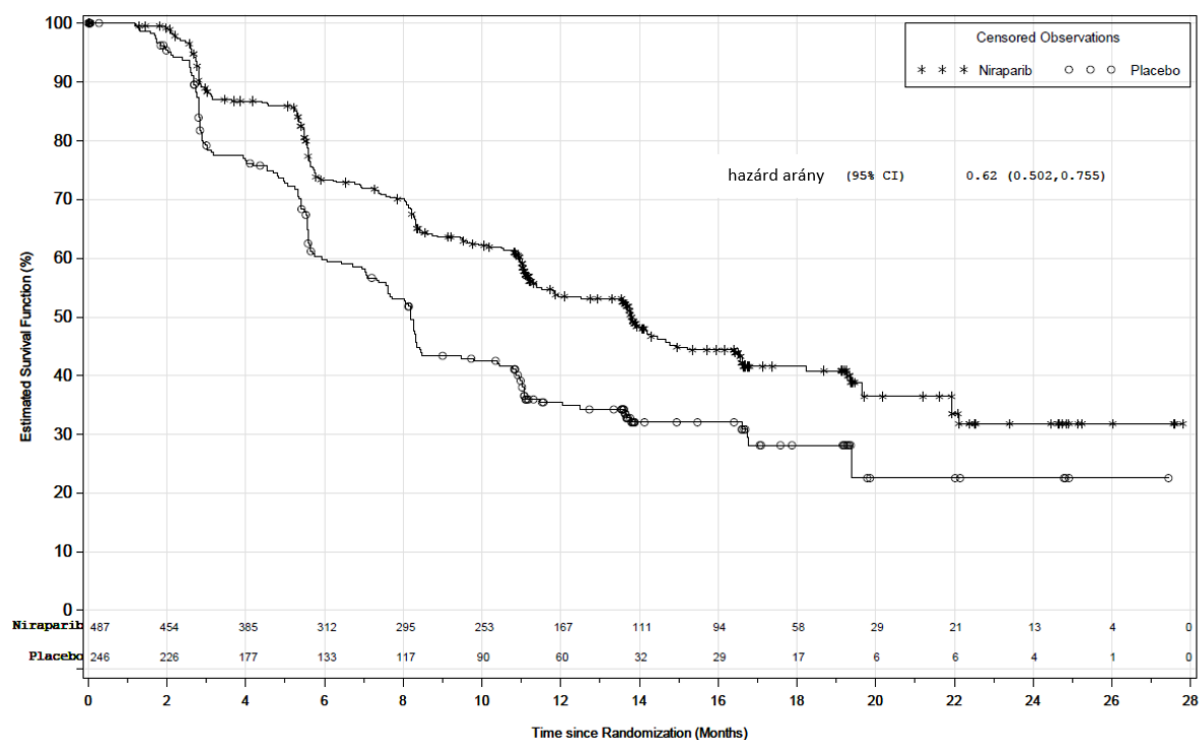
^c A HR-hiányos populációban és a teljes populációban a placebót kapó betegek 48,4%-a, illetve 37,8%-a kapott további kezelésként PARPi-t.

^d A teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatok a HR-hiányos populációban és a teljes populációban 49,6%-os, illetve 62,5%-os adatérettség mellett végzett elemzésből származnak.

1. ábra: Progressziómentes túlélés a HR-deficiens populációban – PRIMA (ITT)



2. ábra: Progressziómentes túlélés a teljes populációban – PRIMA (ITT)



Alcsoportok PFS-analízise

A HR-deficiens populáción belül, a *BRCA* mutációt hordozó ovarium carcinomával rendelkező betegek alcsoportjában (n = 223) a PFS-re vonatkozóan 0,40 (95%-os CI: 0,27; 0,62) relatív hazárdot figyeltek meg. A HR-deficiens populáción belül, a *BRCA* mutációt nem hordozó betegek alcsoportjában (n = 150) 0,50 (95%-os CI: 0,31; 0,83) relatív hazárdot figyeltek meg.

A HR-proficiens populációban (n = 249) a medián PFS 8,1 hónap volt a Zejula-csoportba randomizált betegeknel, míg a placebót kapóknál 5,4 hónap, 0,68 (95%-os CI: 0,49; 0,94) relatív hazard mellett.

A kiindulási testtömeg vagy trombocitaszám alapján 200 mg-os vagy 300 mg-os Zejula dózist kapó betegek vonatkozó feltáró alcsoport-analízisek alapján hasonló mértékű hatásosságot (vizsgáló által értékelt PFS) figyeltek meg a HR-hiányos populációban a PFS-re vonatkozó 0,54 (95%-os CI: 0,33; 0,91) relatív hazard mellett, illetve a teljes populációban 0,68 (95%-os CI: 0,49; 0,94) relatív hazard mellett. A HR-proficiens alcsoportban, a feltáró analízisek alapján a 200 mg-os dózis alacsonyabb terápiás hatást látszik nyújtani, mint a 300 mg-os dózis.

Alcsoportok OS-analízise

A HR-deficiens, *BRCA* mutációt hordozó ovarium-carcinomás betegek alcsoportjában (n = 223) az OS-re vonatkozóan 0,94 (95%-os CI: 0,63; 1,41) relatív hazardot figyeltek meg. A HR-deficiens, *BRCA* mutációt nem hordozó betegek alcsoportjában (n = 149) 0,97 (95%-os CI: 0,62; 1,53) relatív hazardot figyeltek meg.

A HR-proficiens populációban (n = 249) a medián OS 36,6 hónap volt a Zejula-csoportba randomizált betegeknel, míg a placebót kapók esetében 32,2 hónap, 0,93 (95%-os CI: 0,69; 1,26) relatív hazard mellett.

Platina-szenzitív, recidiváló ovariumcarcinoma fenntartó kezelése

A fenntartó terápiaként alkalmazott niraparib biztonságosságát és hatásosságát egy 3. fázisú randomizált, kettős vak, placebokontrollos nemzetközi vizsgálatban (NOVA) tanulmányozták, amelyet relapszusos, többnyire high-grade serosus epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinómában szenvedő, az utolsó előtti platinaalapú kezelésükre több mint hat hónapig adott teljes válasz (CR) vagy részleges válasz (PR) alapján platínára érzékeny betegeknel végeztek. Ahhoz, hogy a niraparib-kezelésre alkalmas legyen, a betegnek terápiás választ kell mutatnia (CR vagy PR) az utolsó platinaalapú kemoterápia befejezését követően. A CA-125 szintjének normálisnak kell lennie (vagy > 90%-os csökkenés a CA-125 szintjében a kiinduláshoz képest) az utolsó platinakezelésüket követően, és legalább 7 napig stabilnak kell lennie. A betegek nem kaphattak korábban PARPi-terápiát, így Zejula-t sem. A részvételre alkalmas betegeket két kohorsz egyikébe sorolták egy csírvonal *BRCA* (*gBRCA*) mutációs teszt eredményei alapján. Mindkét kohorszban belül a betegeket 2:1 arányban randomizálták niraparibra, illetve placebóra. A betegeket a *gBRCA*mut kohorszba a *gBRCA*-elemzéshez levett vérminták alapján jelölték ki, amelyeket a randomizálás előtt vettek le. A tumor *BRCA* (*tBRCA*) mutáció és a HRD tesztelését a HRD-teszt segítségével végezték el a kezdeti diagnózis vagy a kiújulás időpontjában vett tumorszöveten.

Mindkét kohorszban belül a randomizálást a következők szerint rétegezték: a betegség progressziójáig eltelt idő a vizsgálatba történő bevonás előtt végzett utolsó előtti platinaalapú terápia után (6 – < 12 hónap, illetve ≥ 12 hónap); bevacizumab alkalmazása, illetve nem alkalmazása az utolsó előtti vagy utolsó platinaalapú terápiával együtt; legjobb válasz a legutóbbi platinaterápia során (teljes válasz, illetve részleges válasz).

A kezelést az 1. ciklus 1. napján (C1/D1) 300 mg niraparibbal vagy azzal külsőleg megegyező placebóval kezdték el, amelyet a betegek naponta egyszer, folyamatos 28 napos ciklusokban szedtek. Mindegyik ciklusban klinikai vizitekre került sor (4 hét ± 3 nap).

A NOVA vizsgálatban a betegek 48%-ánál megszakították az adagolást az 1. ciklusban. A betegek körülbelül 47%-a újramezde a kezelést a 2. ciklusban, csökkentett dózis alkalmazásával.

A NOVA vizsgálatban a niraparibbal kezelt betegeknel leggyakrabban 200 mg-os dózist alkalmaztak.

A progressziómentes túlélést (PFS) a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknel, 1.1 sz. változat) vagy klinikai jelek és

tünetek, valamint az emelkedett CA-125-szint alapján állapították meg. A PFS-t a randomizálástól (amelyre legkésőbb 8 héttel a kemoterápiás kúra befejezése után került sor) a betegség progressziójáig, illetve a halálozásig mérték.

A PFS-re vonatkozóan az elsődleges hatásossági elemzést titkosított központi független értékeléssel és prospektíven határozták meg és értékelték külön-külön a *gBRCA*mut kohorszra és a nem *gBRCA*mut kohorszra vonatkozóan. A teljes túlélés (OS) másodlagos végpontnak számított.

A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a kemoterápia-mentes időszak (CFI), az első rákövetkező terápiáig eltelt idő (TFST), az első rákövetkező terápia utáni PFS (PFS2) és a teljes túlélés (OS).

A demográfiai jellemzők, a kiindulási betegségjellemzők és a kezelési előzmények általánosságban megfelelő egyensúlyban voltak a niraparib- és a placebokezelési csoport között a *gBRCA*mut kohorszban (n=203) és a nem *gBRCA*mut kohorszban (n=350). A medián életkor 57 és 63 év között volt a kezelési csoportokon és a kohorszokon belül. A tumor elsődleges helye a betegek többségénél (> 80%) az ovarium volt mindkét kohorszban; a legtöbb betegnél (> 84%) a tumor szövettanilag serosus volt. Mindkét kohorszban mindkét kezelési csoportban a betegek nagy része 3 vagy több kemoterápiás kúrában részesült korábban – a niraparibbal kezelt betegek 49%-a a *gBRCA*mut kohorszban, illetve 34%-a a nem *gBRCA*mut kohorszban. A betegek többsége (78%) 18 és 64 év közötti, fehér (86%), és 0-s ECOG-teljesítményszű (68%) volt.

A *gBRCA*mut kohorszban a kezelési ciklusok medián száma nagyobb volt a niraparib-csoportban, mint a placebo-csoportban (14, illetve 7 ciklus). A niraparib-csoportban több beteg folytatta a kezelést 12 hónapnál hosszabb ideig, mint a placebo-csoportban (54,4%, illetve 16,9%). A teljes nem *gBRCA*mut kohorszban a kezelési ciklusok medián száma nagyobb volt a niraparib-csoportban, mint a placebo-csoportban (8, illetve 5 ciklus). A niraparib-csoportban több beteg folytatta a kezelést 12 hónapnál hosszabb ideig, mint a placebo-csoportban (34,2%, illetve 21,1%).

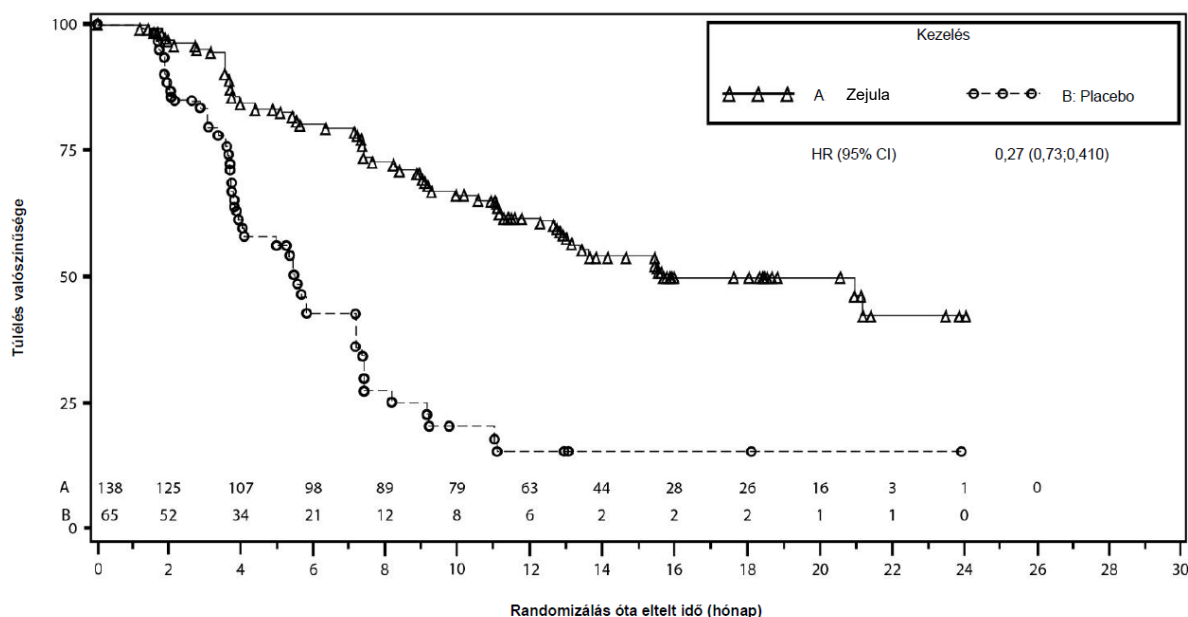
A vizsgálatban teljesítették az elsődleges célkitűzést, vagyis a statisztikailag szignifikáns mértékben javult PFS-t a fenntartó niraparib-monoterápiával a placebokezeléshez képest a *gBRCA* mutációt hordozó alcsoportban, valamint a teljes, *gBRCA* mutációt nem hordozó alcsoportban. A 6. táblázat és a 3. és 4. ábra tartalmazza a PFS elsődleges végpontra vonatkozóan az elsődleges hatásossági populációknál (*gBRCA*mut kohorsz és teljes, nem *gBRCA*mut kohorsz) kapott eredményeket.

6. táblázat: A NOVA vizsgálatban az elsődleges célkitűzéssel kapcsolatos kimenetek összefoglalása

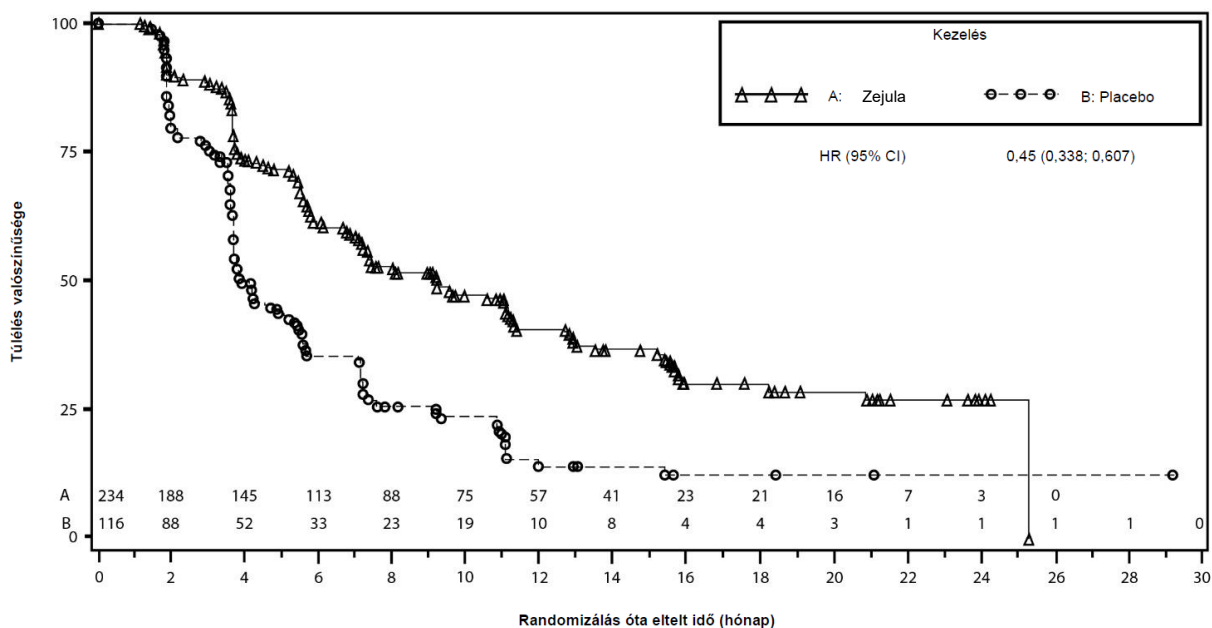
	<i>gBRCA</i>mut kohorsz		Nem <i>gBRCA</i>mut kohorsz	
	Zejula (N=138)	Placebo (N=65)	Zejula (N=234)	Placebo (N=116)
Medián PFS (95%-os CI)	21,0 (12,9; NÉ)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Relatív hazard (Zejula:placebo) (95%-os CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; NÉ = nem értékelhető;

3. ábra: Progressziómentes túlélés a gBRCAmut kohorszban az IRC által végzett értékelés alapján – NOVA (ITT)



4. ábra: Progressziómentes túlélés a teljes nem gBRCAmut kohorszban az IRC által végzett értékelés alapján – NOVA (ITT)



Másodlagos hatásossági végpontok a NOVA vizsgálatban

A végső elemzéskor a medián PFS2 a gBRCAmut kohorszban 29,9 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 22,7 hónap a placebocsoportban (HR=0,70; 95%-os CI: 0,50; 0,97). A medián PFS2 a nem gBRCAmut kohorszban 19,5 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 16,1 hónap a placebocsoportban (HR=0,80; 95%-os CI: 0,63; 1,02).

A teljes túlélés végső elemzésekor a medián OS a gBRCAmut kohorszban (n=203) 40,9 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, míg 38,1 hónap a placebocsoportban (HR=0,85; 95%-os CI: 0,61; 1,20). A gBRCAmut kohorsz feldolgozottsága 76% volt. A medián OS a nem gBRCAmut kohorszban (n=350) 31,0 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 34,8 hónap a placebocsoportban

(HR=1,06; 95%-os CI: 0,81; 1,37). A nem gBRCAmut kohorsz feldolgozottsága 79% volt.

Beteg által jelentett kimenetek

A validált értékelő kérdőívekből (FOSI és EQ-5D) származó, beteg által jelentett kimeneteli adatok arra utalnak, hogy az életminőséggel kapcsolatos eredmények tekintetében a niraparibbal kezelt betegek nem jelentettek mást, mint a placebót kapó betegek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Zejula vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ovarium carcinomában, a rhabdomyosarcoma és a csírasejttumorkok kivételével (a gyermekgyógyászati alkalmazással kapcsolatos információkat lásd a 4.2 pontban). Azonban gyermekgyógyászati fejlesztést végeztek más onkológiai betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében.

A Zejula és a dosztarlimab kombinációjának biztonságosságát, farmakokinetikáját és daganatellenes aktivitását egy 47, kiújuló vagy refrakter szolid tumorokban, köztük osteosarcomában és neuroblastomában szenvedő gyermek és serdülő részvételével végzett, I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. Az 5 és <18 éves kor közötti betegek naponta 75–200 mg Zejula-t kaptak.

A vizsgálatot a megfigyelt toxicitás és a nem kielégítő hatásosság miatt idő előtt leállították. A vizsgálat kiterjesztett szakaszába bevont 17 osteosarcomás vagy neuroblastomás betegnél nem figyeltek meg hatásosságot igazoló választ. A kombináció gyermek- és serdülő korú populációra vonatkozó biztonságossági profilja a korlátozott számú, korlátozott expozíciójú értékelt gyermekgyógyászati beteg miatt nem tekinthető megalapozottnak. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen dózis 300 mg niraparib alkalmazása után a niraparib 30 percen belül mérhető volt a plazmában, és a niraparib átlagos plazma-csúcskoncentrációja (C_{max}) 3–5 órán belül alakult ki (508–875 ng/ml tartományban a vizsgálatokban). Naponta egyszer 30 mg és 400 mg közötti dózis többszöri, szájon át történő alkalmazása után a niraparib akkumulációja 2-3-szoros volt.

A niraparib szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) dóziszfüggően emelkedett, amikor a niraparib dózisait 30 mg-ról 400 mg-ra emelték. A niraparib abszolút biológiai hasznosulása körülbelül 73%, ami minimális first-pass hatásra utal. Egy, a niraparibot vizsgáló populáció farmakokinetikai elemzés alapján a biohasznosulásra vonatkozó inter-individuális variabilitás tekintetében a becsült szórás együttható (CV) 33,8% volt.

Egyidejűleg fogyasztott, magas zsírtartalmú táplálék nem befolyásolta jelentősen a niraparib farmakokinetikáját 300 mg niraparib-kapszula bevétele után (a C_{max} 22%-kal csökkent, az AUC_{inf} pedig 10%-kal nőtt az éhomi bevételhez képest; lásd 4.2 pont).

A tabletta és a kapszula gyógyszerformák bioegyenértékűségét igazolták. 108 szolid tumorban szenvedő betegnél egy 300 mg-os niraparib-tabletta vagy három 100 mg-os niraparib-kapszula éhgyomorra történő bevitelét követően a tabletta és a kapszula C_{max} , $AUC_{utolsó}$ és AUC_{∞} értékeit összehasonlítva a mértani átlagok arányszámának 90%-os konfidenciaintervalluma a bioekvivalencia határértékein (0,80–1,25) belül voltak.

Eloszlás

A niraparib fehérjekötődése közepes mértékű volt humán plazmában (83%), főleg a szérumalbuminnal. A niraparib populációs farmakokinetikai vizsgálatában a látszólagos megoszlási térfogat (V_d/F) 1206 l

volt (70 kg-os beteggel számolva) rákos betegeknél (18,4% CV), ami a niraparib extenzív szöveti eloszlására utal.

Biotranszformáció

A niraparibot elsősorban karboxilészterázok (CE-k) metabolizálják, és így jön létre a fő inaktív metabolit, az M1. Egy tömegegyensúly-vizsgálatban az M1 és M10 (a később keletkezett M1-glükuronidok) voltak a fő keringő metabolitok.

Elimináció

300 mg niraparib egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően a niraparib átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 44 és 54 óra között mozgott (körülbelül 2 nap) a vizsgálatokban. Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a niraparib látszólagos teljes kiürülése (CL/F) 15,9 l/óra volt rákos betegeknél (CV 24,0%).

A niraparib elsősorban a hepatobiliaris és renalis útvonalakon keresztül ürül. 300 mg [14 C]-niraparib egyszeri, szájon át történő alkalmazása után a dózis átlag 86,2%-a (tartomány: 71–91%) volt visszanyerhető a vizeletből és a székletből 21 nap alatt. A dózis radioaktív visszanyerése a vizeletből 47,5% (tartomány: 33,4–60,2%), a székletből 38,8% (tartomány: 28,3–47%) volt. 6 nap alatt vett, egyesített mintákban a dózis 40%-át nyerték vissza a vizeletből elsősorban metabolitok, 31,6%-át pedig a székletből elsősorban változatlan niraparib formájában.

In vitro vizsgálatok

A niraparib *in vitro* a CYP1A2 induktora (lásd 4.5 pont).

A niraparib a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A niraparib magas permeabilitása és biohasznosulása miatt azonban nem valószínű, hogy klinikailag releváns kölcsönhatások alakulnának ki az ezeket a transzportereket gátló gyógyszerekkel.

A niraparib *in vitro* a P-gp, a BCRP, a MATE1/2K és az organikus kationtranszporter 1 (OCT1) inhibitora (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzése alapján, az enyhe (kreatinin clearance 60–90 ml/perc) és közepesen súlyos (30–60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a niraparib clearance-e kis mértékben csökkent a normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez képest. Az expozícióban észlelt ezen eltérés nem indokolja a dózis módosítását. A klinikai vizsgálatokban nem azonosítottak korábban meglévő, súlyos veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisen áteső betegeket (lásd 4.2. pont).

Májkárosodás

Betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján a korábban meglévő enyhe májkárosodás (n=155) nem volt hatással a niraparib clearance-ére. Egy daganatos betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol a májkárosodás mértékét az NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*) kritériumrendszere alapján határozták meg, egyszeri 300 mg-os niraparib-dózist követően a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (n=8) a niraparib AUC_{inf}-értéke 1,56-szorosa volt (90%-os CI: 1,06; 2,30) a normális májfunkciójú betegek (n=9) AUC_{inf}-értékének. A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont). A közepesen súlyos fokú májkárosodás nem gyakorolt hatást a niraparib C_{max}-értékére, valamint fehérjekötődésére. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a niraparib farmakokinetikáját nem értékelték (lásd 4.2. és 4.4 pont).

Testtömeg, életkor és rassz

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a magasabb testtömeg növelte a niraparib eloszlási térfogatát. A tapasztalatok alapján nem igazolt, hogy a testtömeg hatást gyakorolna a niraparib clearance-ére vagy a teljes expozíciójára.

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a niraparib clearance-e, illetve megoszlási térfogata tekintetében az életkor (tartomány: 26–91 év) nem volt szignifikáns befolyásoló tényező.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a különböző rasszok vonatkozásában annak megállapítására, hogy a rassz befolyásolja-e a niraparib farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A niraparib farmakokinetikáját egy 44, kiújuló vagy refrakter szolid tumoros gyermek és serdülő részvételével végzett I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. A vizsgálat célja a farmakokinetika értékelése volt ebben a betegcsoportban, de vizsgálatot idő előtt leállították, ezért a kapott farmakokinetikai adatok korlátozottak voltak, és nem voltak elegendőek a gyermekgyógyászati betegek esetében az expozíció megbízható elemzéséhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság

In vitro a niraparib gátolta a dopamintranszporter DAT-ot a humán expozíciós szintek alatti koncentrációk mellett. Egereknél a niraparib egyszeri adása után emelkedett a dopamin és a metabolitok intracelluláris szintje az agykéregben. Csökkent mozgásszervi aktivitást észleltek a két egydózis vizsgálat egyikében egereknél. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Nem figyeltek meg viselkedésre és/vagy neurológiai paraméterekre gyakorolt hatásokat ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban patkányok és kutyák esetében a várható terápiás expozíciós szintekhez hasonló vagy azok alatti becsült központi idegrendszeri expozíciós szinteknél.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A spermatogenezis csökkenését figyelték meg patkányoknál és kutyáknál a klinikailag megfigyeltnél alacsonyabb expozíciós szintek mellett, ami az adagolás abbahagyását követő 4 héten belül nagyrészt visszafordítható volt.

Genotoxicitás

A niraparib nem mutatott mutagén hatást egy bakteriális reverz mutációs teszt (Ames) során, de klasztogén hatásának bizonyult egy *in vitro* emlős kromoszóma-aberrációs vizsgálatban és egy *in vivo* patkány-csontvelő mikronukleusz tesztben. Ez a klasztogenitás egybecsengett a niraparib elsődleges farmakológiai jellemzőiből adódó genomikai instabilitással, és potenciális genotoxicitásra utal embernél.

Reprodukciós toxicitás

A niraparibbal reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitás

A niraparibbal karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát

Kapszula héja

titán-dioxid (E 171)
zselatin
brilliantkék FCF (E 133)
eritrozín (E 127)
tartrazin (E 102)

Jelölőfesték

sellak (E 904)
propilén-glikol (E 1520)
kálium-hidroxid (E 525)
fekete vas-oxid (E 172)
nátrium-hidroxid (E 524)
povidon (E 1201)
titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Aclar/PVC/alumínium-fólia adagonként perforált buboréksomagolás 84×1, 56×1 és 28×1 db kemény kapszulát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidráatot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

34,7 mg laktóz-monohidráatot tartalmaz filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Szürke, ovális (12 mm×8 mm) filmtabletta az egyik oldalán „100”, a másik oldalán „Zejula” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zejula javallatai:

- az előrehaladott epithelialis (III. és IV. FIGO-stádiumú) high-grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) az első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára annak befejezése után.
- a platinaszenzitív, relapszáló, high-grade serosus epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) a platinaalapú kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zejula-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Ovarium-carcinoma első vonalbeli fenntartó kezelése

A Zejula javasolt kezdő dózisa 200 mg (két 100 mg-os tablettát) naponta egyszer. Azonban azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 77 kg és a kiindulási trombocitaszámuk $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, a Zejula javasolt kezdő dózisa 300 mg (három 100 mg-os tablettát) naponta egyszer (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Recidiváló ovarium-carcinoma fenntartó kezelése

A Zejula dózisa három 100 mg-os tablettát naponta egyszer, ami 300 mg teljes napi dózissal felel meg.

A betegeknél azt kell javasolni, hogy minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegyék be a dózist. A lefekvés kori alkalmazás lehetséges módszer a hányinger kezelésére.

A kezelés folytatása a betegség progressziójáig vagy toxicitás megjelenéséig javasolt.

Kihagyott dózis

Ha a betegek kihagynak egy dózist, akkor a következő dózist annak szokásos tervezett időpontjában kell bevenniük.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat az 1., 2. és 3. táblázat mutatja.

Általánosságban javasolt először megszakítani a kezelést (28 egymást követő napnál azonban nem hosszabb ideig) annak érdekében, hogy a beteg felépüljön a mellékhatásból, majd újratekinteni a kezelést, ugyanolyan dózissal. A mellékhatás kiújulása esetén javasolt a kezelés megszakítása, majd újratekintése alacsonyabb dózissal. Ha a mellékhatások az adagolás 28 napig tartó megszakítása után is fennállnak, javasolt a Zejula alkalmazásának leállítása. Ha a mellékhatások nem kezelhetők ezzel az adagolásmegszakítási és dóziscsökkentési stratégiával, akkor javasolt a Zejula alkalmazásának leállítása.

1. táblázat: Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

Kezdő dózis	200 mg	300 mg
Első dózismódosítás	100 mg/nap	200 mg/nap (két 100 mg-os tabletta)
Második dózismódosítás	A Zejula alkalmazását le kell állítani.	100 mg/nap ^a (egy 100 mg-os tabletta)

^a Amennyiben további módosításra, 100 mg/nap dózisonál alacsonyabb dózissal lenne szükség, a Zejula-kezelést le kell állítani.

2. táblázat: Dózismódosítások nem hematológiai mellékhatások esetén

Nem hematológiai, CTCAE ≥ 3 . fokú, kezeléssel összefüggő mellékhatás, amennyiben a profilaxis nem tekinthető lehetségesnek, vagy a mellékhatás annak kezelése ellenére fennmarad	Első előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra, vagy a mellékhatás rendeződéséig fel kell függeszteni. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekinteni az 1. táblázatnak megfelelően.
	Második előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra, vagy a mellékhatás rendeződéséig fel kell függeszteni. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekinteni vagy a kezelést leállítani, az 1. táblázatnak megfelelően.
CTCAE ≥ 3 . fokú, kezeléssel összefüggő mellékhatás, amely több mint 28 napig tart, miközben a beteg naponta 100 mg Zejula-t kap	A kezelést le kell állítani.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai)

3. táblázat: Dózismódosítások hematológiai mellékhatások esetén

Hematológiai mellékhatásokat figyeltek meg a Zejula-kezelés alatt, különösen a kezelés kezdeti szakaszában. Ezért javasolt a teljes vérkép vizsgálata hetente a kezelés első hónapjában és a dózis módosítása szükség szerint. Az első hónap után javasolt a teljes vérkép vizsgálata havonta, majd utána időszakosan (lásd 4.4 pont). Az egyéni laboratóriumi értékek alapján indokolt lehet a heti vérképvizsgálat a második hónapban.
--

Transzfúziót vagy hemopoetikus növekedési faktoros támogatást igénylő hematológiai mellékhatás	- Mérlegelni kell a trombocitátranszfúziót azoknál a betegeknél, akiknél a trombocitaszám $\leq 10\,000/\mu\text{l}$. Egyéb vérzési rizikófaktorok fennállása, például véralvadásgátló vagy trombocitagátló gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása esetén meg kell fontolni ezeknek a szereknek a leállítását és/vagy a magasabb trombocitaszámmal végzett transzfúziót. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni az 1. táblázat szerint.
Trombocitaszám $< 100\,000/\mu\text{l}$	Első előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a trombocitaszám vissza nem tér $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ értékre. - A Zejula szedését a klinikai értékelés alapján ugyanazzal a dózissal vagy csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - Ha a trombocitaszám bármikor $< 75\,000/\mu\text{l}$, a Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. Második előfordulás: - A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a trombocitaszám vissza nem tér $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ értékre. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a trombocitaszám nem tért vissza elfogadható szintre a 28 napos adagolásmegszakítási időszakon belül, vagy ha a betegnél már csökkentették a dózist naponta egyszeri 100 mg-ra.
Neutrofilszám $< 1000/\mu\text{l}$ vagy hemoglobinszint $< 8\text{ g/dl}$	- A Zejula szedését legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, és hetente vérképvizsgálatot kell végezni addig, amíg a neutrofilszám vissza nem tér $\geq 1500/\mu\text{l}$ értékre, illetve a hemoglobinszint vissza nem tér $\geq 9\text{ g/dl}$ értékre. - A Zejula szedését csökkentett dózissal kell újratekdeni, az 1. táblázatnak megfelelően. - A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a neutrofilszám és/vagy a hemoglobinszint nem tért vissza elfogadható szintre a 28 napos adagolásmegszakítási időszakon belül, vagy ha a betegnél már csökkentették a dózist naponta egyszeri 100 mg-ra.
Myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy akut myeloid leukémia (AML) igazolt diagnóza	A Zejula alkalmazását végleg le kell állítani.

Recidiváló ovarium-carcinoma elleni fenntartó kezelésben részesülő, alacsony testtömegű betegek
A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 25%-ának 58 kg-nál kisebb, míg a betegek körülbelül 25%-ának 77 kg-nál nagyobb volt a testtömege. A kis testtömegű betegek körében a 3. vagy 4. fokú mellékhatások előfordulási gyakorisága nagyobb volt (78%), mint a nagy testtömegű betegek körében (53%). A kis testtömegű betegek csupán 13%-ánál alkalmazták tovább a 300 mg-os dózist a 3. cikluson túl. 58 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél megfontolandó a 200 mg-os kezdő dózis alkalmazása.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknel nem szükséges a dózis módosítása. 75 évesek és idősebbek esetében a klinikai adatok mennyisége korlátozott.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknel a dózis módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegekkel vonatkozóan nincsenek adatok; a Zejula körütekintően alkalmazandó ezeknel a betegeknel (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel (a glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT] $>$ normálérték felső határa [ULN, *upper limit of normal*] és az összbilirubin [TB] $\leq$ ULN, vagy bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 1,0–1,5-szerese) a dózis módosítása nem szükséges. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel (bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 1,5–3-szorosa) a Zejula ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 200 mg. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel vonatkozóan (bármilyen GOT-szint mellett a TB $>$ ULN 3-szorosa) nincsenek adatok; a Zejula körütekintően alkalmazandó ezeknel a betegeknel (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–4-es teljesítménystátuszú betegek
ECOG 2–4-es teljesítménystátuszú betegekkel vonatkozóan nincsenek klinikai adatok.

Gyermekek és serdülők

A Zejula biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. A Zejula-t az engedélyezett javallatokon kívül dosztaolimabbal kombinálva vizsgálták 5 és <18 éves kor közötti, kiújuló vagy refrakter szolid tumorban – beleértve az osteosarcomát és a neuroblastomát – szenvedő gyermekeknel és serdülőknel is, azonban a vizsgálati adatok korlátozottak voltak, és a vizsgálat eredményei nem tették lehetővé annak megállapítását, hogy az ilyen alkalmazás előnyei meghaladják a kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pontok ismertetik.

Az alkalmazás módja

A Zejula szájon át alkalmazandó.

A Zejula tablettákat étkezéstől függetlenül (legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után) vagy könnyű étkezéssel javasolt bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai mellékhatások

A Zejula-val kezelt betegeknel hematológiai mellékhatásokat (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia) jelentettek (lásd 4.8 pont). Az alacsonyabb testtömegű vagy alacsonyabb kiindulási trombocitaszámú betegeknel fokozottabb lehet a 3+ súlyossági fokozatú thrombocytopenia kockázata (lásd 4.2 pont).

A kezelés alatt bármelyik hematológiai paraméterben bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében javasolt a teljes vérkép vizsgálata az első hónapban hetente, majd a kezelés következő 10 hónapjában havonta, azután pedig rendszeres időközönként (lásd 4.2 pont).

A Zejula alkalmazását le kell állítani, ha a betegnél súlyos, tartós hematológiai toxicitás alakul ki, beleértve a pancytopeniát is, amely nem rendeződik a kezelés megszakítását követő 28 napon belül.

A thrombocytopenia kockázata miatt a véralvadást gátlókat és a trombocitaszámot ismerten csökkentő gyógyszereket körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia

A Zejula-t monoterápiában vagy kombinációs kezelésben kapó betegek körében myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia- (MDS/AML) eseteket, ideértve halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban az MDS/AML kialakulása előtt a betegek Zejula-kezelésének időtartama 0,5 hónap és több mint 4,9 év között mozgott. Az esetek szekunder, rákbetegséggel összefüggő MDS/AML jellemzőit mutatták. Az összes beteg többször kapott korábban platinatartalmú kemoterápiát, és sokuk egyéb, DNS-t károsító szereket és sugárkezelést is kapott. Néhány beteg kórtörténetében csontvelő-szuppresszió szerepelt. A NOVA vizsgálatban az MDS/AML gyakorisága magasabb volt a *gBRCA* mutációt hordozók alcsoportjában (7,4%), mint a *gBRCA* mutációt nem hordozók alcsoportjában (1,7%)

MDS/AML gyanúja esetén, illetve tartós hematológiai toxicitás esetén a beteget hematológushoz kell utalni további kivizsgálás céljából. Ha MDS és/vagy AML igazolódik, a Zejula alkalmazását le kell állítani, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Hypertonia, beleértve a hypertóniás krízist

A Zejula alkalmazásával összefüggésben hypertóniáról számoltak be, beleértve a hypertóniás krízist is (lásd 4.8 pont).

A Zejula-kezelés elkezdése előtt megfelelően kontrollálni kell a korábbi fennálló hypertóniát. A Zejula-kezelés ideje alatt a vérnyomást két hónapon át legalább hetente, majd azt követően havonta kell mérni az első évben, azután pedig rendszeres időközönként kell ellenőrizni. Erre alkalmas betegek esetén mérlegelhető az otthoni vérnyomásmérés azzal az utasítással, hogy értesítsék az őket gondozó egészségügyi szakembert, ha vérnyomásuk megemelkedik.

A hypertóniát orvosilag kezelni kell vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, valamint a Zejula dózisának módosításával (lásd 4.2 pont), ha szükséges. A klinikai programban a vérnyomást mindegyik 28 napos ciklus 1. napján megmérték, amíg a beteg Zejula-kezelésben részesült. Az esetek többségében a hypertóniát megfelelően kontrollálni tudták standard vérnyomáscsökkentő kezeléssel, a Zejula dózisának módosítása mellett vagy a nélkül (lásd 4.2 pont). A Zejula alkalmazását le kell állítani hypertóniás krízis esetén, illetve abban az esetben, ha az orvosilag jelentős hypertonia megfelelően nem kontrollálható vérnyomáscsökkentő terápiával.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Jelentések számolnak be PRES kialakulásáról Zejula-kezelésben részesült betegeknél (lásd 4.8 pont). A PRES egy ritka, reverzibilis neurológiai rendellenesség, amely gyorsan kialakuló tünetekkel jelentkezhet, köztük görcsrohamokkal, fejfájással, megváltozott mentális állapottal, látászavarral vagy kortikális vaksággal, hypertóniával társulva vagy anélkül. A PRES diagnózisa agyi képalkotó eljárással, preferábilisan mágneses rezonancia (MR) vizsgálatral való megerősítést igényel.

PRES esetén ajánlott a Zejula-kezelés abbahagyása és a specifikus tünetek kezelése, beleértve a hypertóniát. A Zejula-kezelés újrakezdésének biztonságossága nem ismeretes azon betegek esetében, akiknél korábban észlelték a PRES-t.

Terhesség/fogamzásgátlás

A Zejula alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, valamint azoknál a fogamzóképes nőknél, akik elzárkóznak a nagyon hatékony fogamzásgátló alkalmazásától a kezelés ideje alatt, illetve a Zejula utolsó dózisának bevétele után még 6 hónapig (lásd 4.6 pont). A kezelés előtt minden fogamzóképes nőnél terhességi tesztet kell végezni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél magasabb lehet a niraparib expozíció, ezért ezt gondosan monitorozni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Laktóz

A Zejula filmtabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámias kölcsönhatások

A niraparib vakcinákkal vagy immunszuppresszív szerekkel való kombinációját nem vizsgálták.

A niraparib és citotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazásával kapcsolatos adatok korlátozottak. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a niraparibot vakcinákkal, immunszuppresszív szerekkel vagy más citotoxikus gyógyszerekkel együtt adják.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A niraparibbal klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A niraparib hatása más gyógyszerekre

A CYP1A2 indukálása

In vitro a niraparib indukálja a CYP1A2-t. Ezért körültekintően kell eljárni, amikor a niraparibot együtt alkalmazzák olyan hatóanyagokkal, amelyeknek a metabolizmusa CYP1A2-függő, különösen azokkal, amelyeknek szűk a terápiás tartománya (pl. klozapin, teofillin és ropinirol).

Az efflux-transzporterek (P-glikoprotein [P-gp], emlőcarcinoma-rezisztenciafehérje [BCRP] és MATE1/2K) gátlása

In vitro a niraparib a P-gp inhibitora. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, ezért nem zárható ki, hogy a niraparib növelheti a P-gp által szállított egyéb, a intestinaális P-gp-gátlásra érzékeny gyógyszerek (pl. dabigatrán-etexilát) szisztémás expozícióját.

In vitro a niraparib a BCRP inhibitora. Nem zárható ki klinikailag releváns kölcsönhatás a BCRP szubsztrátokkal. Ezért a fokozott szisztémás expozíció kockázata miatt elővigyázatosság ajánlott, ha a niraparibot BCRP-szubsztrátokkal (pl. irinotekán, rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin és metotrexát) kombinálják.

In vitro a niraparib a MATE1 és -2K inhibitora. Niraparibbal történő egyidejű alkalmazás esetén megnövekedhet a metformin plazmakoncentrációja. A metformint kapó betegek esetén a niraparib-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor a vércukorszint szoros monitorozása ajánlott. A metformin dózisának módosítására lehet szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/Fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korú nőknek nem szabad teherbe esniük a kezelés ideje alatt, és nem lehetnek terhesek a kezelés kezdetekor. A kezelés előtt minden fogamzóképes korú nőnél terhességi tesztet kell végezni.

Fogamzóképes korban lévő nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 6 hónapig a Zejula utolsó dózisának bevétele után.

Terhesség

A niraparib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Reproductív és fejlődési toxicitási állatkísérleteket nem végeztek. Hatásmechanizmusa alapján azonban a niraparib ártalmas lehet az embrióra vagy a magzatra, így magzatelhalást vagy fejlődési rendellenességeket is okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák.

A Zejula alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a niraparib vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A szoptatás ellenjavallt a Zejula alkalmazásának ideje alatt és még 1 hónapig az utolsó dózis bevétele után (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A termékenység tekintetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A spermatogenezis visszafordítható csökkenését figyelték meg patkányoknál és kutyáknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zejula közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Zejula-t szedő betegek astheniát, fáradékonyságot, szédülést vagy koncentrációs nehézséget tapasztalhatnak. Azok a betegek, akik ezeket a tüneteket tapasztalják, legyenek óvatosak gépjárművezetés vagy a gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A következő, bármilyen súlyossági fokozatú mellékhatások fordultak elő összesítve, a PRIMA (200 mg vagy 300 mg kezdő dózis) és a NOVA vizsgálatok keretében a Zejula-monoterápiában részesülő 851 beteg legalább 10%-ánál: nausea, anaemia, thrombocytopenia, kimerültség, obstipatio, vomitus, fejfájás, insomnia, trombocitaszám-csökkenés, neutropenia, abdominalis fájdalom, csökkent étvágy, hasmenés, nehézlégzés, hypertensio, asthenia, szédülés, neutrofilszám-csökkenés, köhögés, arthralgia, hátfájás, fehérvérsejtszám-csökkenés és hőhullám.

A leggyakoribb súlyos mellékhatások (> 1%) (kezeléssel összefüggő gyakoriságok) a következők voltak: thrombocytopenia és anaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Zejula-monoterápiában részesülő betegeknél az alábbi mellékhatásokat azonosították a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni mellékhatásfigyelés során (4. táblázat).

A nemkívánatos hatások előfordulási gyakorisága a PRIMA és NOVA klinikai vizsgálatokból (300 mg/nap fix kezdő dózis) származó összesített adatok alapján került megállapításra, ahol a betegek expozíciója ismert, és a meghatározásuk:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\,000$

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva.

4. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Szervrendszeri kategória	A CTCAE szerinti összes súlyossági fok gyakorisága	A CTCAE szerinti 3. vagy 4. súlyossági fok gyakorisága
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Húgyúti fertőzés Gyakori Bronchitis, conjunctivitis	Nem gyakori Húgyúti fertőzés, bronchitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia ^a	Gyakori Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, leukopenia Nem gyakori Pancytopenia, lázas neutropenia	Nagyon gyakori Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia Gyakori Leukopenia Nem gyakori Pancytopenia, lázas neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Túlérzékenység ^b	Nem gyakori Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Csökkent étvágy Gyakori Hypokalemia	Gyakori Hypokalemia Nem gyakori Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori Insomnia Gyakori Szorongás, depresszió, a kognitív működés romlása ^c Nem gyakori Zavart tudatállapot	Nem gyakori Insomnia, szorongás, depresszió, zavart tudatállapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Fejfájás, szédülés Gyakori Az ízérzés zavara (dysgeusia) Ritka Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) ^a	Nem gyakori Fejfájás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori Szívdobogásérzés (palpitatio) Gyakori Tachycardia	
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypertensio Ritka Hypertoniás krízis	Gyakori Hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nehézlégzés, köhögés, nasopharyngitis Gyakori Epistaxis Nem gyakori Pneumonitis	Nem gyakori Nehézlégzés, epistaxis, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nausea, obstipatio, vomitus, abdominalis fájdalom, hasmenés, dyspepsia Gyakori Száraz száj, abdominalis distensio, nyálkahártya-gyulladás, stomatitis	Gyakori Hányinger, hányás, hasi fájdalom Nem gyakori Hasmenés, obstipatio, nyálkahártya-gyulladás, stomatitis, száraz száj
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Photosensitivitas, bőrkütés	Nem gyakori Photosensitivitas, bőrkütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Hátfájás, arthralgia Gyakori Myalgia	Nem gyakori Hátfájás, arthralgia, myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Kimerültség, asthenia Gyakori Peripheriás oedema	Gyakori Kimerültség, asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Gamma-glutamil-transzferáz emelkedett, GOT (ASAT) emelkedett, kreatinin-vérszint emelkedett, GPT (ALAT) emelkedett, alkalikusfoszfatáz-vérszint emelkedett, testtömeg csökkent	Gyakori Gamma-glutamil-transzferáz emelkedett, GPT (ALAT) emelkedett Nem gyakori GOT (ASAT) emelkedett, alkalikusfoszfatáz-vérszint emelkedett

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02 (a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia)

^a A niraparib klinikai vizsgálati adatok alapján. Ez nem korlátozódik a pivotális ENGOT-OV16 monoterápiás vizsgálatra.

^b Beleértve a túlérzékenységet, gyógyszerallergiát, anaphylaxiás reakciót, gyógyszerkiütést, angio-oedemát és urticariát.

^c Beleértve a memória, valamint a koncentrációképesség romlását.

A kiindulási testtömegük vagy trombocitaszámuk alapján 200 mg Zejula kezdő dózist kapó betegek csoportjában jelentett mellékhatások hasonló vagy kisebb gyakoriságúak voltak, összehasonlítva a fix 300 mg Zejula kezdő dózist kapó betegek csoportjával (4. táblázat).

Lásd lentebb a thrombocytopenia, anaemia és neutropenia gyakoriságára vonatkozó konkrét információkat.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia), köztük klinikailag diagnosztizált mellékhatások és/vagy laboratóriumi eredmények általában előfordultak a niraparib-kezelés korai szakaszában, de előfordulási gyakoriságuk csökkent az idő múlásával.

A NOVA és a PRIMA vizsgálatokban a Zejula-kezelésre beválasztott betegek a következő kiindulási hematológiai paraméterekkel rendelkeztek a kezelés előtt: abszolút neutrofilszám (ANC):

≥ 1500 sejt/ μ l, trombocitaszám: $\geq 100\,000$ sejt/ μ l és hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) vagy ≥ 10 g/dl (PRIMA). A klinikai programban a hematológiai mellékhatásokat laboratóriumi ellenőrzésekkel és dózismódosítással kezelték (lásd 4.2 pont).

A PRIMA vizsgálatban, a kiindulási testtömegük vagy trombocitaszámuk alapján megállapított Zejula kezdő dózist kapó betegek esetében a ≥ 3 . súlyossági fokozatú thrombocytopenia, anaemia, illetve neutropenia gyakorisága csökkent 48%-ról 21%-ra, 36%-ról 23%-ra, illetve 24%-ról 15%-ra a fenti sorrend alapján, a fix, 300 mg-os Zejula kezdő dózist kapó csoporthoz képest. A kezelést thrombocytopenia, anaemia, illetve neutropenia fellépése miatt a betegek 3%-ánál, 3%-ánál, illetve 2%-ánál állították le.

Thrombocytopenia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 39%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú thrombocytopeniát, szemben a placebóval kezelt betegekénél tapasztalt 0,4%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 22 nap volt (15–335 nap tartományban), a medián időtartama pedig 6 nap volt (1–374 nap tartományban). Thrombocytopenia miatt a niraparibot szedő betegek 4%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 60%-a tapasztalt bármilyen fokú thrombocytopeniát, illetve 34%-uk 3/4. fokú thrombocytopeniát. A $180 \times 10^9/l$ kiindulási trombocitaszámnál kevesebbrel rendelkező betegek esetében bármilyen fokú vagy 3/4. fokú thrombocytopenia fordult elő a betegek 76%-ánál, illetve 45%-ánál. A bármilyen fokú vagy 3/4. fokú thrombocytopenia megjelenéséig eltelt medián idő 22, illetve 23 nap volt. A 4. ciklustól kezdődő kezelés első két hónapja alatt végzett intenzív dózismódosítások után újonnan kialakult thrombocytopenia aránya 1,2% volt. A bármilyen fokú thrombocytopeniás események medián időtartama 23 nap, míg a 3/4. fokú thrombocytopenia medián időtartama 10 nap volt. Vérzés fokozott kockázata állhat fenn azoknál a Zejula-val kezelt betegekénél, akiknél thrombocytopenia alakul ki. A klinikai programban a thrombocytopeniát laboratóriumi monitorozással, dózismódosítással és adott esetben trombocitátranszfúzióval kezelték (lásd 4.2 pont). Thrombocytopeniás események (thrombocytopenia és csökkent trombocitaszám) miatt a betegek körülbelül 3%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek 13%-ánál (367-ből 48-nál) lépett fel vérzés egyidejű thrombocytopenia mellett, az összes, thrombocytopeniával egyidejűleg észlelt vérzéses esemény 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt, egyet kivéve, ahol 3. súlyossági fokozatú petechiát és haematomát észleltek súlyos pancytopenia mellékhatással egyidejűleg. A thrombocytopenia gyakoribb volt azoknál a betegekénél, akik kiindulási trombocitaszáma kevesebb volt $180 \times 10^9/l$ -nél. Az alacsonyabb kiindulási trombocitaszámmal rendelkező, Zejula-t kapó betegek körülbelül 76%-ánál jelent meg bármilyen súlyossági fokozatú thrombocytopenia, míg 3/4. fokozatú thrombocytopenia a betegek 45%-ánál lépett fel. A niraparibot kapó betegek < 1%-ánál figyeltek meg pancytopeniát.

Anaemia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 31%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú anaemiát, szemben a placebóval kezelt betegekénél tapasztalt 2%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 80 nap volt (15–533 nap tartományban), a medián időtartama pedig 7 nap volt (1–374 nap tartományban). Anaemia miatt a niraparibot szedő betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 50%-a tapasztalt bármilyen fokú anaemiát, illetve 25%-uk 3/4. fokú anaemiát. A bármilyen fokú anaemia megjelenéséig eltelt medián idő 42 nap, míg a 3/4. fokú

események megjelenéséig eltelt medián idő 85 nap volt. A bármilyen fokú anaemia medián időtartama 63 nap, míg a 3/4. fokú események medián időtartama 8 nap volt. A bármilyen fokú anaemia tartósan fennállhat a Zejula-kezelés ideje alatt. A klinikai programban az anaemiát laboratóriumi monitorozással, dózismódosítással (lásd 4.2 pont) és adott esetben vörösvértest-transzfúzióval kezelték. Anaemia miatt a betegek 1%-ánál állították le a kezelést.

Neutropenia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 21%-ánál tapasztaltak 3/4. súlyossági fokozatú neutropeniát, szemben a placebóval kezelt betegeknel tapasztalt 1%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 29 nap volt (15–421 nap tartományban), a medián időtartama pedig 8 nap volt (1–42 nap tartományban). Neutropenia miatt a niraparibot szedő betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

A NOVA vizsgálatban a betegek körülbelül 30%-a tapasztalt bármilyen fokú neutropeniát, illetve 20%-uk 3/4. fokú neutropeniát. A bármilyen fokú neutropenia megjelenéséig eltelt medián idő 27 nap, míg a 3/4. fokú események megjelenéséig eltelt medián idő 29 nap volt. A bármilyen fokú neutropenia medián időtartama 26 nap, míg a 3/4. fokú események medián időtartama 13 nap volt. Továbbá, a niraparibbal kezelt betegek körülbelül 6%-ának granulocitakolónia-stimuláló faktort (G-CSF) adtak egyidejű kezelésként a neutropeniára. Neutropeniás események miatt a betegek 2%-ánál állították le a kezelést.

Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukémia

A klinikai vizsgálatokban a Zejula-val kezelt betegek 1%-ánál alakult ki MDS/AML és az esetek 41%-a halálos kimenetelű volt. Az előfordulás gyakorisága magasabb volt azoknál a relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegeknel, akik korábban 2 vagy több vonalbeli, platinát tartalmazó kemoterápiás kezelést kaptak, és 75 hónapos túlélési utánkövetés után hordozták a *gBRCA* mutációt. Minden betegnél volt olyan tényező, ami potenciálisan hozzájárulhatott az MDS/AML kialakulásához, mivel korábban mindannyian kaptak platinát tartalmazó kemoterápiát. Sokan kaptak egyéb DNS-károsító gyógyszereket és sugárkezelést is. A jelentett esetek többsége a *gBRCA* mutációt hordozóknak fordult elő. Néhány beteg anamnézisében korábbi daganatos betegség vagy csontvelő-szuppresszió szerepelt.

A PRIMA vizsgálatban az MDS/AML gyakorisága 2,3% volt a Zejula-val kezelt betegeknel, és 1,6% a placebót kapóknál a 74 hónapos utánkövetés során.

A NOVA vizsgálatban azoknál a relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegeknel, akik korábban legalább két vonalbeli, platina tartalmú kemoterápiás kezelést kaptak, az MDS/AML teljes incidenciája 3,8% volt a Zejula-t kapó betegeknel, és 1,7% a placebocsoportban a 75 hónapos utánkövetés során. A *gBRCA* mutációt hordozó és a *gBRCA* mutációt nem hordozó alcsoportokban az MDS/AML incidenciája 7,4%, illetve 1,7% volt a Zejula-val kezelt betegeknel, míg a placebocsoportban 3,1%, illetve 0,9%.

Hypertonia

A PRIMA vizsgálatban a Zejulával kezelt betegek 6%-ánál fordult elő 3/4. súlyossági fokozatú hypertonia, szemben a placebóval kezelt betegeknel tapasztalt 1%-kal, miközben az első dózistól a megjelenéséig eltelt medián idő 50 nap volt (1–589 nap tartományban), a medián időtartama pedig 12 nap volt (1–61 nap tartományban). Hypertonia miatt egy betegnél sem állították le a Zejula-kezelést.

A NOVA vizsgálatban, bármilyen fokú hypertonia a Zejula-val kezelt betegek 19,3%-ánál lépett fel. 3/4. fokú hypertonia a betegek 8,2%-ánál fordult elő. A hypertoniát vérnyomáscsökkentő gyógyszerek azonnali adásával kezelték. Hypertonia miatt a betegek kevesebb, mint 1%-ánál állították le a kezelést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a

hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Zejula túlادagolása esetén nincs specifikus kezelés, és a túlادagolás tüneteit nem állapították meg. Túlادagolás esetén az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell foganatosítaniuk, és tüneti kezelést kell végezniük.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XK02.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A niraparib a DNS-javításban szerepet játszó poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimek, a PARP-1 és a PARP-2 inhibitora. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a niraparib által kiváltott citotoxicitás a PARP enzimatisz aktivitásának gátlásával és PARP-DNS komplexek fokozott képződésével járhat, ami a DNS károsodáshoz, apoptosishoz és sejthalálhoz vezet. A niraparib által kiváltott citotoxicitás fokozódását figyelték meg daganatos sejtvonalakban az emlőrák (*BRCA*) 1 és 2 tumorszuppresszor gének hiányával vagy anélkül. Egerekben tenyésztett, orthotopicus high-grade serosus ovarium carcinomás betegekből származó xenograft tumorokban (PDX) a niraparib csökkentette a daganat növekedését a *BRCA* 1 és 2 mutánsban, *BRCA* vad típusban, de homológ rekombinációs (HR) hiányos, és *BRCA* vad típusú, kimutatható HR-hiány nélküli daganatokban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ovarium carcinoma első vonalbeli fenntartó kezelése

A PRIMA vizsgálat egy 3. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára teljes vagy részleges választ mutató betegeket (n=733) randomizáltak 2:1 arányban niraparibot vagy azzal külsőleg megegyező placebót kapó csoportba. A PRIMA vizsgálatot napi 300 mg kezdő dózissal kezdték meg 475 beteggel (közülük 317-et randomizáltak a niraparib-karra, 158-at a placebokarra) folyamatos 28 napos ciklusokban szedve. A PRIMA vizsgálati protokolljának 2. módosításában a kezdő dózis módosításra került. Ettől az időponttól kezdve a ≥ 77 kg testtömegű és $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ trombocitaszámú betegek 300 mg niraparibot (n=34) vagy placebót (n=21) kaptak, míg a <77 kg testtömegű vagy $<150\ 000/\mu\text{l}$ trombocitaszámú betegek 200 mg niraparibot (n=122) vagy placebót (n=61), naponta egyszer.

A betegeket a műtéti kezeléssel együtt vagy anélkül elvégzett első vonalbeli platinaalapú kemoterápia befejezése után randomizálták. A betegeket az utolsó kemoterápiás kezelési ciklus első napjától számított 12 héten belül randomizálták. A betegek ≥ 6 , de ≤ 9 platinaalapú kezelési ciklusban részesültek. A daganateltávolító intervallum-műtétben részesült betegek ≥ 2 posztoperatív platinaalapú kezelési ciklust kaptak. Nem zárták ki azokat a betegeket a vizsgálatból, akik bevacizumabot is tartalmazó kemoterápiás kezelést kaptak, de fenntartó kezelésként nem kaphattak bevacizumabot. A betegek nem kaphattak előzetesen PARP-gátlóval (PARPi) végzett kezelést, a niraparibot is beleértve. A neoadjuváns kemoterápiát követően daganateltávolító intervallum-műtétben részesült betegek között lehetett reziduális daganattal rendelkező vagy nem rendelkező egyaránt. Azokat a III. stádiumú betegeket kizárták, akiknél az elsődleges daganateltávolító műtétet követően teljes citoredukciót értek el (azaz nem volt észlelhető reziduális betegség). A randomizálást az első vonalbeli platinaalapú kezelésre adott legjobb válasz (teljes válasz versus részleges válasz), neoadjuváns kemoterápia (NACT) (igen versus nem) és a homológ rekombináció hiány (HRD) státusza [pozitív (HR-deficiens) versus negatív (HR-proficiens) versus nem ismert] alapján rétegezték. A homológ rekombinációhiány felmérését a kezdeti diagnózis idején végezték a tumorszövet HRD-tesztelésével. A CA-125-szinteknek a normál tartományban kellett lenniük (vagy a CA-125-szint csökkenése nem érte el a

90%-ot) a beteg első vonalbeli kezelése alatt, és legalább 7 napon át stabilnak kellett lennie.

A betegek kezelését az 1. ciklus 1. napján (C1/D1) 200 mg vagy 300 mg niraparib-dózissal vagy azzal külsőleg megegyező placebóval kezdték el, amelyet a betegek naponta egyszer, folyamatos 28 napos ciklusokban szedtek. Mindegyik ciklusban klinikai vizitekre került sor (4 hét $\pm$ 3 nap).

Az elsődleges végpont az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR – blinded independent central review) által a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A PFS-t hierarchikusan mérték: először a HR-deficiens populációnál, majd a teljes populációnál. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az első további kezelés utáni PFS (PFS2) és az OS (teljes túlélés) (5. táblázat). A medián életkor 62 év (tartomány: 32–85 év) volt a niraparib-csoportba randomizált betegeknél, illetve medián 62 év (tartomány: 33–88 év) volt a placebocsoportba randomizált betegeknél. Az összes beteg 89%-a volt fehérbőrű. A vizsgálat indulásakor a niraparib-csoportba randomizált betegek 69 százalékának, illetve a placebocsoportba randomizált betegek 71%-ának volt 0 az ECOG-státusza. A teljes populációban a betegek 65%-ának a betegsége III. stádiumú, illetve 35%-uké IV. stádiumú volt. A teljes populációt tekintve, a primer daganat helye a legtöbb beteg esetében ($\geq 80\%$) az ovarium volt, valamint a legtöbb beteg daganata (>90%) szövettanilag serosus típusú volt. A betegek 67%-a kapott NACT-kezelést. A betegek 69%-a adott teljes választ az első vonalbeli platinaalapú kezelésre. A Zejula-csoportban összesen 6 beteg kapott bevacicumabot korábban az ovarium carcinomájának kezelésére.

A PRIMA vizsgálat a placebóhoz képest a PFS (progressziómentes túlélés) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a niraparib-csoportba randomizált betegek esetében, a HR-deficiens és a teljes populáció vonatkozásában (5. táblázat és 1., 2. ábra). Az OS-adatok végső elemzésén alapuló hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Hatásossági eredmények – PRIMA

	HR-hiányos populáció		Teljes populáció	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Elsődleges végpont (a BICR alapján)				
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	21,9 (19,3; NÉ)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Másodlagos végpontok ^{a,b,c}				
Medián PFS2, hónap (95%-os CI)	43,4 (37,2; 54,1)	39,3 (30,3; 55,7)	30,1 (27,1; 33,1)	27,6 (24,2; 33,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Medián OS, hónap ^d (95%-os CI)	71,9 (55,5; NÉ)	69,8 (51,6; NÉ)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = progressziómentes túlélés; NÉ = nem értékelhető; CI = konfidenciaintervallum; PFS2: az első további kezelés utáni PFS; OS = teljes túlélés.

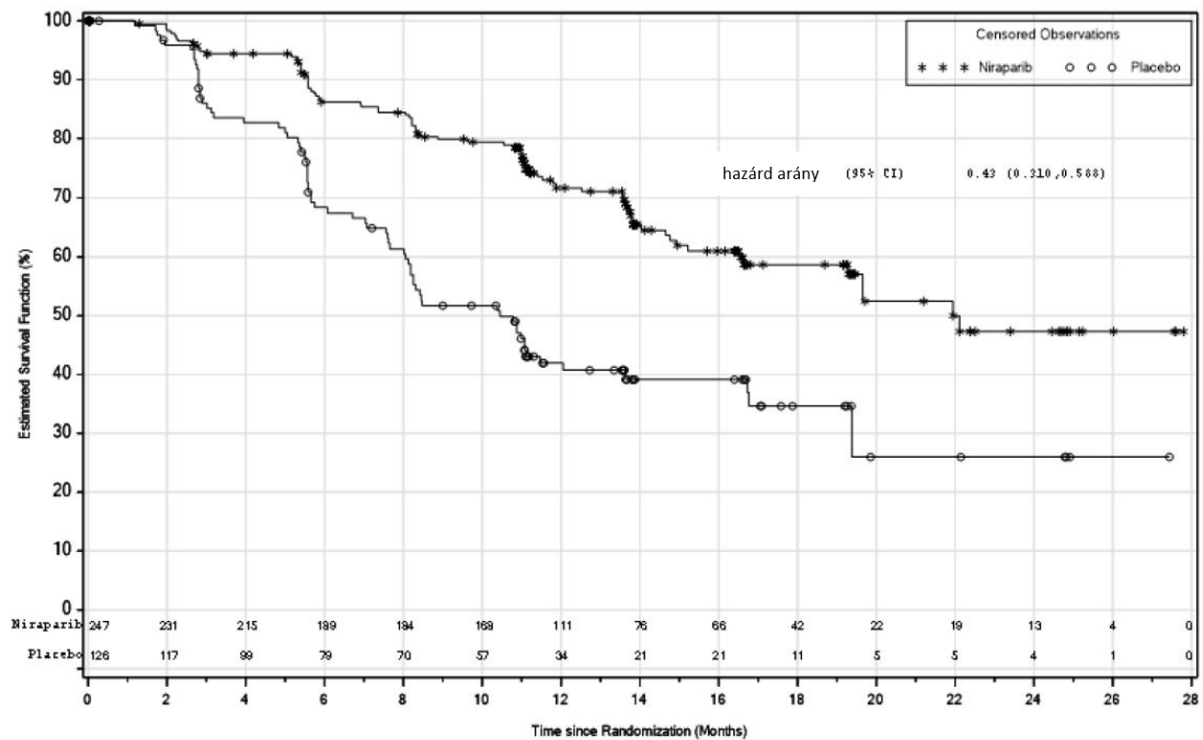
^a Végső elemzésen alapuló adatok.

^b A HR-hiányos populációban és a teljes populációban a Zejula-karon a betegek 15,8%-a, illetve 11,7%-a kapott további kezelésként PARPi-t.

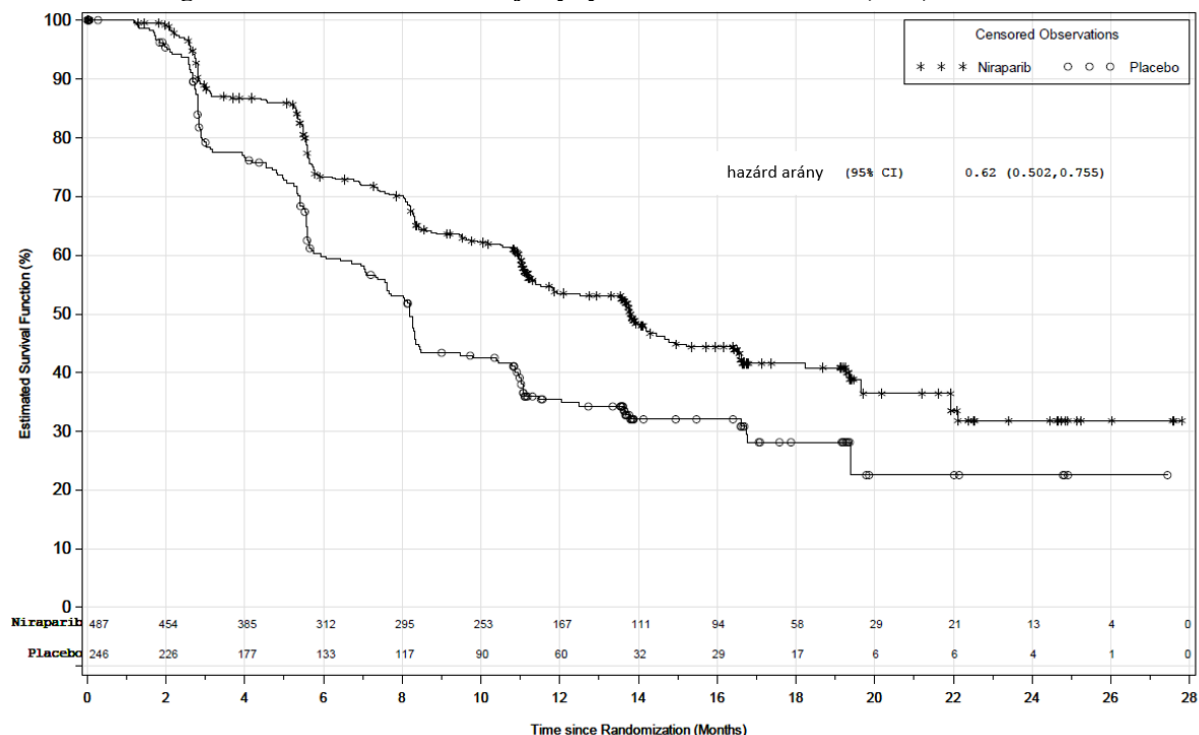
^c A HR-hiányos populációban és a teljes populációban a placebót kapó betegek 48,4%-a, illetve 37,8%-a kapott további kezelésként PARPi-t.

^d A teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatok a HR-hiányos populációban és a teljes populációban 49,6%-os, illetve 62,5%-os adatérettség mellett végzett elemzésből származnak.

1. ábra Progressziómentes túlélés a HR-deficiens populációban – PRIMA (ITT)



2. ábra Progressziómentes túlélés a teljes populációban – PRIMA (ITT)



Alcsoportok PFS-analízise

A HR-deficiens populáción belül, a *BRCA* mutációt hordozó ovarium carcinomával rendelkező betegek alcsoportjában (n = 223) a PFS-re vonatkozóan 0,40 (95%-os CI: 0,27; 0,62) relatív hazárdot figyeltek meg. A HR-deficiens populáción belül, a *BRCA* mutációt nem hordozó betegek alcsoportjában (n = 150) 0,50 (95%-os CI: 0,31; 0,83) relatív hazárdot figyeltek meg.

A HR-proficiens populációban (n = 249) a medián PFS 8,1 hónap volt a Zejula-csoportba randomizált betegeknél, míg a placebót kapóknál 5,4 hónap, 0,68 (95%-os CI: 0,49; 0,94) relatív hazárd mellett.

A kiindulási testtömeg vagy trombocitaszám alapján 200 mg-os vagy 300 mg-os Zejula dózist kapó betegekre vonatkozó feltáró alcsoport-analízisek alapján hasonló mértékű hatásosságot (vizsgáló által értékelt PFS) figyeltek meg a HR-hiányos populációban a PFS-re vonatkozó 0,54 (95%-os CI: 0,33; 0,91) relatív hazárd mellett, illetve a teljes populációban 0,68 (95%-os CI: 0,49; 0,94) relatív hazárd mellett. A HR-proficiens alcsoportban, a feltáró analízisek alapján a 200 mg-os dózis alacsonyabb terápiás hatást látszik nyújtani, mint a 300 mg-os dózis.

Alcsoportok OS-analízise

A HR-deficiens, *BRCA* mutációt hordozó ovarium-carcinomás betegek alcsoportjában (n = 223) az OS-re vonatkozóan 0,94 (95%-os CI: 0,63; 1,41) relatív hazárdot figyeltek meg. A HR-deficiens, *BRCA* mutációt nem hordozó betegek alcsoportjában (n = 149) 0,97 (95%-os CI: 0,62; 1,53) relatív hazárdot figyeltek meg.

A HR-proficiens populációban (n = 249) a medián OS 36,6 hónap volt a Zejula-csoportba randomizált betegeknél, míg a placebót kapók esetében 32,2 hónap, 0,93 (95%-os CI: 0,69; 1,26) relatív hazárd mellett.

Platina-szenzitív, recidiváló ovarium-carcinoma fenntartó kezelése

A fenntartó terápiaként alkalmazott niraparib biztonságosságát és hatásosságát egy 3. fázisú randomizált, kettős vak, placebokontrollos nemzetközi vizsgálatban (NOVA) tanulmányozták, amelyet

relapszusos, többnyire high-grade serous epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinómában szenvedő, az utolsó előtti platinaalapú kezelésükre több mint hat hónapig adott teljes válasz (CR) vagy részleges válasz (PR) alapján platínára érzékeny betegeknél végeztek. Ahhoz, hogy a niraparib-kezelésre alkalmas legyen, a betegnek terápiás választ kell mutatnia (CR vagy PR) az utolsó platinaalapú kemoterápia befejezését követően. A CA-125 szintjének normálisnak kell lennie (vagy > 90%-os csökkenés a CA-125 szintjében a kiinduláshoz képest) az utolsó platinakezelésüket követően, és legalább 7 napig stabilnak kell lennie. A betegek nem kaphattak korábban PARPi-terápiát, így Zejula-t sem. A részvételre alkalmas betegeket két kohorsz egyikébe sorolták egy csírvonal *BRCA* (*gBRCA*) mutációs teszt eredményei alapján. Mindkét kohorszban belül a betegeket 2:1 arányban randomizálták niraparibra, illetve placebóra. A betegeket a *gBRCA* mut kohorszba a *gBRCA*-elemzéshez levett vérminták alapján jelölték ki, amelyeket a randomizálás előtt vettek le. A tumor *BRCA* (*tBRCA*) mutáció és a HRD tesztelését a HRD-teszt segítségével végezték el a kezdeti diagnózis vagy a kiújulás időpontjában vett tumorszöveten.

Mindkét kohorszban belül a randomizálást a következők szerint rétegezték: a betegség progressziójáig eltelt idő a vizsgálatba történő bevonás előtt végzett utolsó előtti platinaalapú terápia után (6 – < 12 hónap, illetve ≥ 12 hónap); bevacizumab alkalmazása, illetve nem alkalmazása az utolsó előtti vagy utolsó platinaalapú terápiával együtt; legjobb válasz a legutóbbi platinaterápia során (teljes válasz, illetve részleges válasz).

A kezelést az 1. ciklus 1. napján (C1/D1) 300 mg niraparibbal vagy azzal külsőleg megegyező placebóval kezdték el, amelyet a betegek naponta egyszer, folyamatos 28 napos ciklusokban szedtek. Mindegyik ciklusban klinikai vizitekre került sor (4 hét±3 nap).

A NOVA vizsgálatban a betegek 48%-ánál megszakították az adagolást az 1. ciklusban. A betegek körülbelül 47%-a újraindította a kezelést a 2. ciklusban, csökkentett dózis alkalmazásával.

A NOVA vizsgálatban a niraparibbal kezelt betegeknél leggyakrabban 200 mg-os dózist alkalmaztak.

A progressziómentes túlélést (PFS) a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – válaszadási értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél, 1.1 sz. változat) vagy klinikai jelek és tünetek, valamint az emelkedett CA-125-szint alapján állapították meg. A PFS-t a randomizálástól (amelyre legkésőbb 8 héttel a kemoterápiás kúra befejezése után került sor) a betegség progressziójáig, illetve a halálozásig mérték.

A PFS-re vonatkozóan az elsődleges hatásossági elemzést titkosított központi független értékeléssel és prospektíven határozták meg és értékelték külön-külön a *gBRCA* mut kohorszra és a nem *gBRCA* mut kohorszra vonatkozóan. A teljes túlélés (OS) másodlagos végpontnak számított.

A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a kemoterápia-mentes időszak (CFI), az első rákövetkező terápiáig eltelt idő (TFST), az első rákövetkező terápia utáni PFS (PFS2) és a teljes túlélés (OS).

A demográfiai jellemzők, a kiindulási betegségjellemzők és a kezelési előzmények általánosságban megfelelő egyensúlyban voltak a niraparib- és a placebokezelési csoport között a *gBRCA* mut kohorszban (n=203) és a nem *gBRCA* mut kohorszban (n=350). A medián életkor 57 és 63 év között volt a kezelési csoportokon és a kohorszokon belül. A tumor elsődleges helye a betegek többségénél (> 80%) az ovarium volt mindkét kohorszban belül; a legtöbb betegnél (> 84%) a tumor szövettanilag serous volt. Mindkét kohorszban belül mindkét kezelési csoportban a betegek nagy része 3 vagy több kemoterápiás kúrában részesült korábban – a niraparibbal kezelt betegek 49%-a a *gBRCA* mut kohorszban, illetve 34%-a a nem *gBRCA* mut kohorszban. A betegek többsége (78%) 18 és 64 év közötti, fehér (86%), és 0-s ECOG-teljesítményszűz (68%) volt.

A *gBRCA* mut kohorszban a kezelési ciklusok medián száma nagyobb volt a niraparib-csoportban, mint a placebo-csoportban (14, illetve 7 ciklus). A niraparib-csoportban több beteg folytatta a kezelést 12 hónapnál hosszabb ideig, mint a placebo-csoportban (54,4%, illetve 16,9%). A teljes nem *gBRCA* mut kohorszban a kezelési ciklusok medián száma nagyobb volt a niraparib-csoportban, mint a

placebocsoportban (8, illetve 5 ciklus). A niraparib-csoportban több beteg folytatta a kezelést 12 hónapnál hosszabb ideig, mint a placebocsoportban (34,2%, illetve 21,1%).

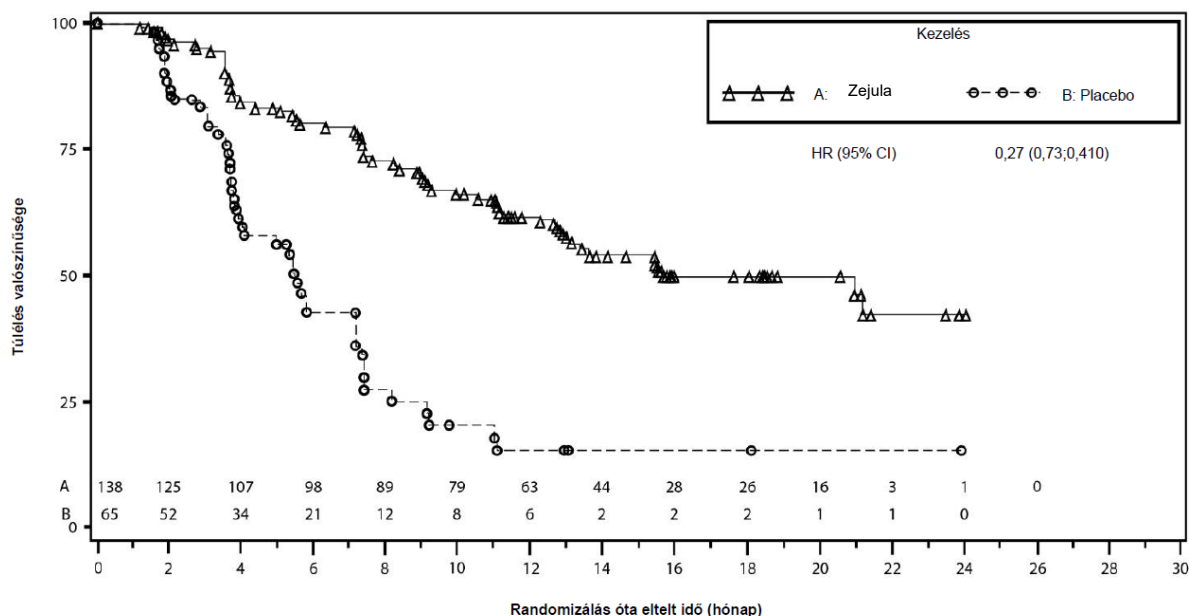
A vizsgálatban teljesítették az elsődleges célkitűzést, vagyis a statisztikailag szignifikáns mértékben javult PFS-t a fenntartó niraparib-monoterápiával a placebokezeléshez képest a *gBRCA* mutációt hordozó alcsoportban, valamint a teljes, *gBRCA* mutációt nem hordozó alcsoportban. A 6. táblázat és a 3. és 4. ábra tartalmazza a PFS elsődleges végpontra vonatkozóan az elsődleges hatásossági populációknál (*gBRCA*mut kohorsz és teljes nem *gBRCA*mut kohorsz) kapott eredményeket.

6. táblázat: A NOVA vizsgálatban az elsődleges célkitűzéssel kapcsolatos kimenetek összefoglalása

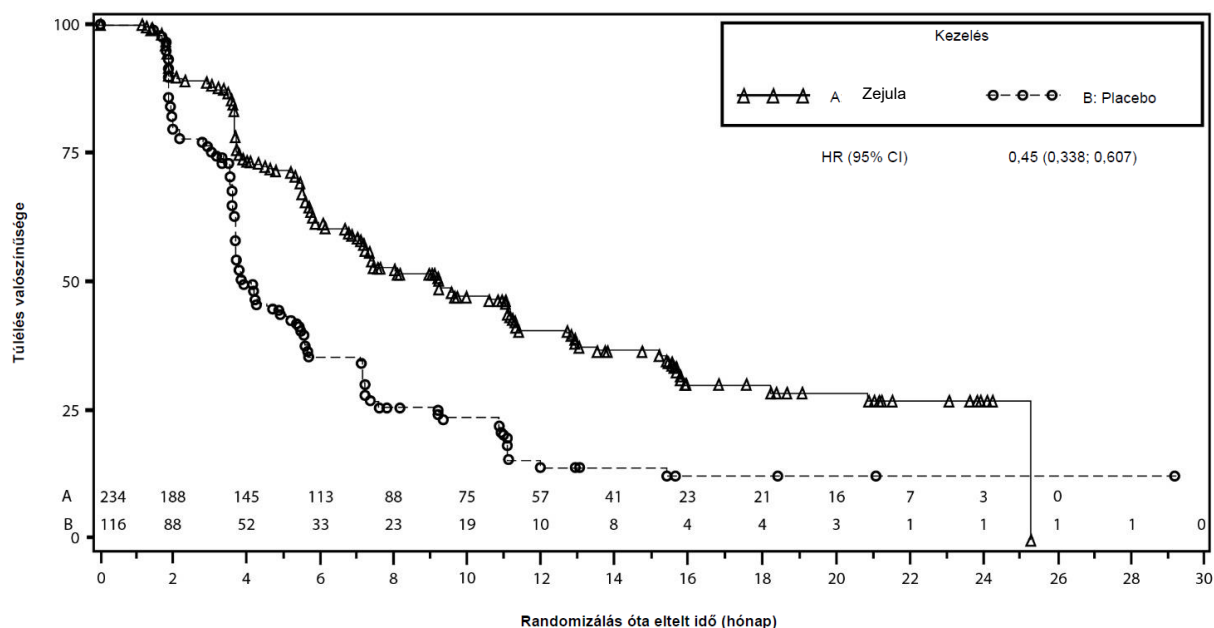
	<i>gBRCA</i> mut kohorsz		Nem <i>gBRCA</i> mut kohorsz	
	Zejula (N=138)	Placebo (N=65)	Zejula (N=234)	Placebo (N=116)
Medián PFS (95%-os CI)	21,0 (12,9; NÉ)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Relatív hazard (Zejula:placebo) (95%-os CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; NÉ = nem értékelhető;

3. ábra: Progressziómentes túlélés a *gBRCA*mut kohorszban az IRC által végzett értékelés alapján – NOVA (ITT)



4. ábra: Progressziómentes túlélés a teljes nem gBRCAmut kohorszban az IRC által végzett értékelés alapján – NOVA (ITT)



Másodlagos hatásossági végpontok a NOVA vizsgálatban

A végső elemzéskor a medián PFS2 a gBRCAmut kohorszban 29,9 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 22,7 hónap a placebocsoportban (HR=0,70; 95%-os CI: 0,50; 0,97). A medián PFS2 a nem gBRCAmut kohorszban 19,5 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 16,1 hónap a placebocsoportban (HR=0,80; 95%-os CI: 0,63; 1,02).

A teljes túlélés végső elemzésekor a medián OS a gBRCAmut kohorszban (n=203) 40,9 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, míg 38,1 hónap a placebocsoportban (HR=0,85; 95%-os CI: 0,61; 1,20). A gBRCAmut kohorsz feldolgozottsága 76% volt. A medián OS a nem gBRCAmut kohorszban (n=350) 31,0 hónap volt a niraparibbal kezelt betegeknél, és 34,8 hónap a placebocsoportban (HR=1,06; 95%-os CI: 0,81; 1,37). A nem gBRCAmut kohorsz feldolgozottsága 79% volt.

Beteg által jelentett kimenetek

A validált értékelő kérdőívekből (FOSI és EQ-5D) származó, beteg által jelentett kimeneteli adatok arra utalnak, hogy az életminőséggel kapcsolatos eredmények tekintetében a niraparibbal kezelt betegek nem jelentettek mást, mint a placebót kapó betegek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a ZeJula vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ovarium carcinomában, a rhabdomyosarcoma és a csírasejtumorkok kivételével (a gyermekgyógyászati alkalmazással kapcsolatos információkat lásd a 4.2 pontban). Azonban gyermekgyógyászati fejlesztést végeztek más onkológiai betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében is.

A ZeJula és a dosztarlimab kombinációjának biztonságosságát, farmakokinetikáját és daganatellenes aktivitását egy 47, kiújuló vagy refrakter szolid tumorokban, köztük osteosarcomában és neuroblastomában szenvedő gyermek és serdülő részvételével végzett, I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. Az 5 és <18 éves kor közötti betegek naponta 75–200 mg ZeJula-t kaptak.

A vizsgálatot a megfigyelt toxicitás és a nem kielégítő hatásosság miatt idő előtt leállították. A vizsgálat kiterjesztett szakaszába bevont 17 osteosarcomás vagy neuroblastomás betegnél nem figyeltek meg hatásosságot igazoló választ. A kombináció gyermek- és serdülő korú populációra

vonatkozó biztonságossági profilja a korlátozott számú, korlátozott expozíciójú értékelt gyermekgyógyászati beteg miatt nem tekinthető megalapozottnak. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen dózis 300 mg niraparib éhomi állapotban történő alkalmazása után a niraparib 30 percen belül mérhető volt a plazmában, és a niraparib átlagos plazma-csúcskoncentrációja (C_{max}) 3–5 órán belül alakult ki (508–875 ng/ml tartományban a vizsgálatokban). Naponta egyszer 30 mg és 400 mg közötti dózis többszöri, szájon át történő alkalmazása után a niraparib akkumulációja 2-3-szoros volt.

A niraparib szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) dóziszfüggően emelkedett, amikor a niraparib dózisát 30 mg-ról 400 mg-ra emelték. A niraparib abszolút biológiai hasznosulása körülbelül 73%, ami minimális first-pass hatásra utal. Egy, a niraparibot vizsgáló populáció farmakokinetikai elemzés alapján a biohasznosulásra vonatkozó inter-individuális variabilitás tekintetében a becsült szórás együttható (CV) 33,8% volt.

Szolid tumorban szenvedő betegeknél magas zsírtartalmú étkezést követően a niraparib-tabletták C_{max} -értéke 11%-kal, AUC_{∞} -értéke pedig 28%-kal nőtt az éhomi bevételhez képest (lásd 4.2 pont).

A tabletta és a kapszula gyógyszerformák bioegyenértékűségét igazolták. 108 szolid tumorban szenvedő betegnél egy 300 mg-os niraparib tabletta vagy három 100 mg-os niraparib-kapszula éhgyomorra történő bevételét követően a tabletta és a kapszula C_{max} -, $AUC_{utolsó}$ - és AUC_{∞} -értékeit összehasonlítva a mértani átlagok arányszámának 90%-os konfidenciaintervalluma a bioekvivalencia határértékein (0,80–1,25) belül voltak.

Eloszlás

A niraparib fehérjekötődése közepes mértékű volt humán plazmában (83%), főleg a szérumalbuminnal. A niraparib populációs farmakokinetikai vizsgálatában a látszólagos megoszlási térfogat (V_d/F) 1206 l volt (70 kg-os beteggel számolva) rákos betegeknél (18,4% CV), ami a niraparib extenzív szöveti eloszlására utal.

Biotranszformáció

A niraparibot elsősorban karboxilészterázok (CE-k) metabolizálják, és így jön létre a fő inaktív metabolit, az M1. Egy tömegegyensúly-vizsgálatban az M1 és M10 (a később keletkezett M1-glükuronidok) voltak a fő keringő metabolitok.

Elimináció

300 mg niraparib egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően a niraparib átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 44 és 54 óra között mozgott (köülbelül 2 nap) a vizsgálatokban. Egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a niraparib látszólagos teljes kiürülése (CL/F) 15,9 l/óra volt rákos betegeknél (CV 24,0%).

A niraparib elsősorban a hepatobiliaris és renalis útvonalakon keresztül ürül. 300 mg [^{14}C]-niraparib egyszeri, szájon át történő alkalmazása után a dózis átlag 86,2%-a (tartomány: 71–91%) volt visszanyerhető a vizeletből és a székletből 21 nap alatt. A dózis radioaktív visszanyerése a vizeletből 47,5% (tartomány: 33,4–60,2%), a székletből 38,8% (tartomány: 28,3–47%) volt. 6 nap alatt vett, egyesített mintákban a dózis 40%-át nyerték vissza a vizeletből elsősorban metabolitok, 31,6%-át pedig a székletből elsősorban változatlan niraparib formájában.

In vitro vizsgálatok

A niraparib *in vitro* a CYP1A2 induktora (lásd 4.5 pont).

A niraparib a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A niraparib magas permeabilitása és biohasznosulása miatt azonban nem valószínű, hogy klinikailag releváns kölcsönhatások alakulnának ki az ezeket a transzportereket gátló gyógyszerekkel.

A niraparib *in vitro* a P-gp, a BCRP, a MATE1/2K és az organikus kationtranszporter 1 (OCT1) inhibitora (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzése alapján, az enyhe (kreatinin clearance 60–90 ml/perc) és közepesen súlyos (30–60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a niraparib clearance-e kis mértékben csökkent a normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez képest. Az expozícióban észlelt ezen eltérés nem indokolja a dózis módosítását. A klinikai vizsgálatokban nem azonosítottak korábban meglévő, súlyos veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisen áteső betegeket (lásd 4.2. pont).

Májkárosodás

Betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján a korábban meglévő enyhe májkárosodás (n=155) nem volt hatással a niraparib clearance-ére. Egy daganatos betegekkel végzett klinikai vizsgálatban, ahol a májkárosodás mértékét az NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*) kritériumrendszere alapján határozták meg, egyszeri 300 mg-os niraparib-dózist követően a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (n=8) a niraparib AUC_{inf}-értéke 1,56-szorosa volt (90%-os CI: 1,06; 2,30) a normális májfunkciójú betegek (n=9) AUC_{inf}-értékének. A közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont). A közepesen súlyos fokú májkárosodás nem gyakorolt hatást a niraparib C_{max}-értékére, valamint fehérjekötődésére. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a niraparib farmakokinetikáját nem értékelték (lásd 4.2. és 4.4 pont).

Testtömeg, életkor és rassz

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a magasabb testtömeg növelte a niraparib eloszlási térfogatát. A tapasztalatok alapján nem igazolt, hogy a testtömeg hatást gyakorolna a niraparib clearance-ére vagy a teljes expozíciójára.

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a niraparib clearance-e, illetve megoszlási térfogata tekintetében az életkor (tartomány: 26–91 év) nem volt szignifikáns befolyásoló tényező.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a különböző rasszok vonatkozásában annak megállapítására, hogy a rassz befolyásolja-e a niraparib farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A niraparib farmakokinetikáját egy 44, kiújuló vagy refrakter szolid tumoros gyermek és serdülő részvételével végzett I. fázisú vizsgálatban (SCOOP) értékelték. A vizsgálat célja a farmakokinetika értékelése volt ebben a betegcsoportban, de vizsgálatot idő előtt leállították. ezért a kapott farmakokinetikai adatok korlátozottak voltak, és nem voltak elegendőek a gyermekgyógyászati betegek esetében az expozíció megbízható elemzéséhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság

In vitro a niraparib gátolta a dopamintranszporter DAT-ot a humán expozíciós szintek alatti koncentrációk mellett. Egereknél a niraparib egyszeri adása után emelkedett a dopamin és a metabolitok intracelluláris szintje az agykéregben. Csökkent mozgásszervi aktivitást észleltek a két

egy dózis vizsgálat egyikében egereknél. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Nem figyeltek meg viselkedésre és/vagy neurológiai paraméterekre gyakorolt hatásokat ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban patkányok és kutyák esetében a várható terápiás expozíciós szintekhez hasonló vagy azok alatti becsült központi idegrendszeri expozíciós szinteknél.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A spermatogenezis csökkenését figyelték meg patkányoknál és kutyáknál a klinikailag megfigyeltnél alacsonyabb expozíciós szintek mellett, ami az adagolás abbahagyását követő 4 héten belül nagyrészt visszafordítható volt.

Genotoxicitás

A niraparib nem mutatott mutagén hatást egy bakteriális reverz mutációs teszt (Ames) során, de klasztogén hatásának bizonyult egy *in vitro* emlős kromoszóma-aberrációs vizsgálatban és egy *in vivo* patkány-csontvelő mikronukleusz tesztben. Ez a klasztogenitás egybecsengett a niraparib elsődleges farmakológiai jellemzőiből adódó genomikai instabilitással, és potenciális genotoxicitásra utal embernél.

Reprodukciós toxicitás

A niraparibbal reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitás

A niraparibbal karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

krospovidon
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mikrokristályos cellulóz (E 460)
povidon (E 1201)
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevoat

Poli(vinil-alkohol) (E 1203)
titán-dioxid (E 171)
makrogol (E 1521)
talkum (E 553b)
fekete vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Az eredeti csomagolásban tárolandó, hogy magas páratartalom mellett megvédje a tablettákat a nedvesség megkötésétől.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

OPA/alumínium/PVC/alumínium/vinil/akril buboréksomagolás, 84 vagy 56 filmtablettát tartalmazó dobozokban, vagy OPA/alumínium/PVC/alumínium/vinil/akril/papír gyermekbiztos buboréksomagolás 84 db vagy 56 db filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Kemény kapszula és filmtabletta:
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

Filmtabletta:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Írország

VAGY

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KAPSZULA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg kemény kapszula
niraparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és tartrazint (E 102) is tartalmaz. A további információkat lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

84 × 1 db kemény kapszula

56 × 1 db kemény kapszula

28 × 1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1235/001 84 × 1 db kemény kapszula
EU/1/17/1235/002 56 × 1 db kemény kapszula
EU/1/17/1235/003 28 × 1 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zejula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg kapszula
niraparib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg filmdoboz
niraparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidrátot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

56 × 1 db filmdoboz

84 × 1 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1235/004 56 db filmdoboz
EU/1/17/1235/005 84 db filmdoboz
EU/1/17/1235/006 56 db filmdoboz gyermekbiztos buboréksomagolásban
EU/1/17/1235/007 84 db filmdoboz gyermekbiztos buboréksomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

zejula tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

TABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zejula 100 mg tabletta
niraparib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zejula 100 mg kemény kapszula

niraparib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zejula szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zejula-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zejula-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és hogyan hat?

A Zejula niraparib nevű hatóanyagot tartalmaz. A niraparib egy PARP-gátlónak nevezett daganatellenes gyógyszer. A PARP-gátlók gátolják a poli-[adenozin-difoszfát-ribóz] polimeráz (PARP) nevű enzimet. A PARP segít a sejteknek kijavítani a károsodott DNS-t, tehát a gátlásuk azt jelenti, hogy a daganatos sejtek DNS-e nem javítható ki. Ennek következtében a daganatos sejtek elpusztulnak, ezáltal segítenek a daganatos kezelésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zejula?

A Zejula felnőtt nőknél alkalmazható a petefészek, a petefészeket és a méhet összekötő petevezeték, illetve a hashártya daganatos betegségének kezelésére.

A Zejula olyan daganatos betegség esetén alkalmazható,

- amely reagált az első, platinaalapú kemoterápiával végzett kezelésre, vagy
- visszatért (kiújult), miután az első, szokásos platinaalapú kemoterápiás kezelésre reagált a daganat.

2. Tudnivalók a Zejula szedése előtt

Ne szedje a Zejula-t

- ha allergiás a niraparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zejula szedése előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike vonatkozhat Önre:

Alacsony vörösvérsejtszámok

A Zejula csökkenti a vörösvérsejtek számát, például a vörösvértestek számát (vérszegénység), a fehérvérsejtek számát (neutropénia) vagy a vérlemezkék számát (trombocitopénia). Figyelnie kell bizonyos jeleket és tüneteket, például: láz vagy fertőzés, rendellenes véraláfutás vagy vérzés (a további információkat lásd a 4. pontban). Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni Önnél végig a kezelés ideje alatt.

Mielodiszpláziás szindróma/akut mieloid leukémia

Ritka esetben az alacsony vörösvérsejtszámok súlyosabb csontvelőproblémák, például „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) vagy „akut mieloid leukémia” (AML) tünetei lehetnek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa csontvelővizsgálatot szeretne végezni Önnél ezeknek a problémáknak a kivizsgálása érdekében.

Magas vérnyomás

A Zejula magas vérnyomást okozhat, ami bizonyos esetekben súlyos lehet. Kezelőorvosa rendszeresen mérni fogja az Ön vérnyomását végig a kezelés ideje alatt. Lehet, hogy gyógyszert is fog adni Önnél a magas vérnyomás kezelésére, és módosítja a Zejula adagját, ha szükséges. Kezelőorvosa rendszeres otthoni vérnyomásmérést javasolhat Önnél, és útmutatást adhat arról, hogy vérnyomásemelkedése esetén mikor értesítse őt.

Poszterior reverzibilis encephalopátia tünetegyüttes (PRES)

Egy ritka idegrendszeri mellékhatás, a poszterior reverzibilis encephalopátia tünetegyüttesnek (angol rövidítéssel: PRES) kialakulását jelentették a Zejula-kezeléssel összefüggésben. Ha Önnél fejfájás, látászavarok, zavartság vagy görcsrohamok jelentkeznek magas vérnyomással kísérve vagy a nélkül, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekek és serdülők nem kaphatnak Zejula-t. A Zejula biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Zejula

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Zejula hatással lehet néhány egyéb gyógyszer működésére. Különösen fontos, hogy kezelőorvosának megemlítsse, ha metformin hatóanyagú (a vércukorszint csökkentésére szolgál) gyógyszert szed, mivel lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell a metformin adagját.

Terhesség

Ne szedje a Zejula-t terhesség alatt, mert árthat a magzatnak. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes nő, nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Zejula szedésének ideje alatt, valamint további 6 hónapig az utolsó adag bevétele után. A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa meg fogja kérni Önt, hogy terhességi teszttel igazolja, hogy nem terhes. Ha a Zejula szedésének ideje alatt teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Szoptatás

Ne szedje a Zejula-t, ha szoptat, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. Ha szoptat, abba kell hagynia a szoptatást a Zejula szedésének elkezdése előtt, és nem kezdheti újra addig, amíg 1 hónap nem telik el az utolsó adag bevétele után. A gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zejula szedésének ideje alatt gyengének, szédülhetnek, fáradtnak érezheti magát, illetve szédülhet, tehát a gyógyszer befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Legyen körültekintő gépjárművezetés vagy gépek kezelése közben.

A Zejula laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Zejula tartrazint (E 102) tartalmaz

Allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Zejula-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Olyan petefészek-daganat esetében, amely reagált az első platinaalapú kemoterápiás kezelésre

Az ajánlott kezdő adag 200 mg (kettő darab 100 mg-os kapszula) egyszerre bevéve, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül. Ha az Ön testtömege 77 kg vagy ennél nagyobb, valamint a vérlemezkeszáma 150 000 darab/mikroliter vagy ennél nagyobb, az ajánlott kezdő adag 300 mg (három darab 100 mg-os kapszula), egyszerre bevéve, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Olyan petefészek-daganat esetében, amelyik visszatért (kiújult)

Az ajánlott kezdő adag 300 mg (3 darab 100 mg-os kapszula) egyszerre bevéve, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül.

A Zejula-t minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni. Ha a Zejula-t lefekvéskor veszi be, az segíthet a hányinger kezelésében.

A kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszer kezdő adagját, amennyiben Önnek problémái vannak a májával.

A kapszulát egészben, vízzel nyelje le. A kapszulát ne rágja szét és ne törje össze. Ezzel biztosítható, hogy a gyógyszer elérje a legkedvezőbb hatást.

Kezelőorvosa kisebb adagot is javasolhat, ha mellékhatások (például hányinger, fáradtság, rendellenes vérzés/véraláfutás, vérszegénység) jelentkeznek Önnél.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és addig kell szednie a Zejula-t, ameddig az előnyös az Ön számára, és nem jelentkeznek elfogadhatatlan mellékhatások.

Ha az előírtnál több Zejula-t vett be

Ha a szokásos adagnál többet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Zejula-t

Ne vegyen be újabb adagot, ha kihagyott egyet, vagy ha hányt a Zejula bevétele után. A következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amik azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat észleli, mert lehet, hogy

sürgős orvosi kezelésre szorul:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A szokásosnál hosszabb ideig tartó véraláfutás vagy vérzés, ha megsérül – ez az alacsony vérlemezkesszám (trombocitopénia) jele lehet.
- Légszomj, nagyfokú fáradtság, sápadt bőr vagy szapora szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) jelei lehetnek.
- Láz vagy fertőzés – az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) fokozhatja Önnél a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ennek jelei lehetnek a következők: láz, hidegrázás, gyengeség érzése vagy zavartság, köhögés, fájdalom vagy vizeletürítéskor jelentkező égő érzés. Bizonyos fertőzések súlyosak lehetnek és halálhoz vezethetnek.
- A vérben a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók (beleértve az életet veszélyeztető súlyos allergiás reakciókat). Ezek tünetei közé tartozik a kiemelkedő és viszkető kiütés (csalánkiütés) és duzzanat – időnként az arcon vagy a szájban (angioödéma), ami légzési nehézséget, és ájulást vagy eszméletvesztést okozhat.
- Alacsony vérsejtszám csontvelőprobléma miatt vagy a csontvelőből kiinduló vérképzőszervi rosszindulatú betegségek – mielodiszpláziás szindróma (MDS) vagy akut mieloid leukémia (AML) – miatt.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Lázzal kísért alacsony fehérvérsejtszám (lázas neutropénia)
- A vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése (páncitopénia)

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Hirtelen vérnyomásemelkedés, amely orvosi vészhelyzetet jelenthet és szervkárosodáshoz vezethet vagy életveszélyes lehet.
- Az agy működését érintő állapot, beleértve olyan tüneteket, mint rohamok (görcs), fejfájás, zavarodottság és látászavarok (poszterior reverzibilis enkefalopátia tünetegyüttes, más néven PRES), amely orvosi vészhelyzet és szervkárosodáshoz vezethet vagy életveszélyes lehet.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen más mellékhatást észlel. Ezek közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Émelygés
- A fehérvérsejtek számának csökkenése a vérben
- A vérlemezkék (trombociták) számának csökkenése a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (anémia)
- Fáradtság
- Gyengeség
- Székrekedés
- Hányás
- Gyomorfájás
- Álmatlanság
- Fejfájás
- Csökkent étvágy
- Orrfolyás vagy orrdugulás
- Hasmenés
- Légszomj
- Hátfájás
- Ízületi fájdalom
- Magas vérnyomás
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Szédülés

- Köhögés
- Húgyúti fertőzés
- Szívdobogásérzés (olyan érzés, mintha a szívverése kihagyna vagy a szokásosnál gyorsabban verne)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Napégés-szerű reakciók fény hatására
- A lábfej, boka, lábszár és/vagy kézfej duzzanata
- Alacsony káliumszint a vérben
- A légutak gyulladása vagy duzzanata a száj és az orr, valamint a tüdő között, hörghurut
- Haspuffadás
- Nyugtalanág, idegesség vagy szorongás
- Szomorúságérzés, depresszió
- Orrvérzés
- Testsúlycsökkenés
- Izomfájdalom
- A koncentrációképesség, a felfogóképeség, a memória és a gondolkodás romlása (*kognitív zavar*)
- Vörös szem
- A szapora szívverés szédülést, mellkasi fájdalmat vagy légszomjat okozhat
- Szájszárazság
- Gyulladás a szájban és/vagy a tápcsatornában
- Kiütés
- Emelkedett vérvizsgálati értékek
- Rendellenes vérvizsgálati eredmények
- Rendellenes ízérzés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Zavart tudatállapot
- A tüdő gyulladása, ami légszomjat és nehézlégzést okozhat (nem fertőzőeses eredetű tüdőgyulladás)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zejula-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zejula?

- A készítmény hatóanyaga a niraparib. 100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidráttal tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok):
Kapszula tartalom: magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát
Kapszulahéj: titán-dioxid (E 171), zselatin, brillantkék FCF (E 133), eritrozín (E 127), tartrazin (E 102)
Jelölőanyag: sellak (E 904), propilén-glikol (E 1520), kálium-hidroxid (E 525), fekete vas-oxid (E 172), nátrium-hidroxid (E 524) és povidon (E 1201) és titán-dioxid (E 171).

Ez a gyógyszer laktózt és tartrazint tartalmaz (a további információkat lásd a 2. pontban).

Milyen a Zejula külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zejula kemény kapszulának átlátszatlan fehér alsó része és átlátszatlan lila felső része van. A kapszula átlátszatlan fehér alsó részén fekete jelölő festékkel nyomtatott „100 mg” felirat, a lila felső részén fehér jelölő festékkel nyomtatott „Niraparib” felirat látható. A kapszula fehér vagy törtfehér színű port tartalmaz.

A kemény kapszulák adagonként perforált buborékfóliába vannak csomagolva, amelynek tartalma:

- 84×1 db kemény kapszula
- 56×1 db kemény kapszula
- 28×1 db kemény kapszula

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

Gyártó

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services 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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Tel: + 371 80205045

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zejula 100 mg filmtabletta

niraparib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zejula szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zejula-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zejula-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Zejula, és hogyan hat?

A Zejula niraparib nevű hatóanyagot tartalmaz. A niraparib egy PARP-gátlónak nevezett daganatellenes gyógyszer. A PARP-gátlók gátolják a poli-[adenozin-difoszfát-ribóz] polimeráz (PARP) nevű enzimet. A PARP segít a sejteknek kijavítani a károsodott DNS-t, tehát a gátlásuk azt jelenti, hogy a daganatos sejtek DNS-e nem javítható ki. Ennek következtében a daganatos sejtek elpusztulnak, ezáltal segítenek a daganatos betegség kezelésében.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zejula?

A Zejula felnőtt nőknél alkalmazható a petefészek, a petefészeket és a méhet összekötő petevezeték, illetve a hashártya daganatos betegségének kezelésére.

A Zejula olyan daganatos betegség esetén alkalmazható,

- amely reagált az első, platinaalapú kemoterápiával végzett kezelésre, vagy
- visszatért (kiújult), miután az első, szokásos platinaalapú kemoterápiás kezelésre reagált a daganat.

2. Tudnivalók a Zejula szedése előtt

Ne szedje a Zejula-t

- ha allergiás a niraparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zejula szedése előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike vonatkozhat Önre:

Alacsony vörösvérsejtszámok

A Zejula csökkenti a vörösvérsejtek számát, például a vörösvértestek számát (vérszegénység), a fehérvérsejtek számát (neutropénia) vagy a vérlemezkék számát (trombocitopénia). Figyelnie kell bizonyos jeleket és tüneteket, például: láz vagy fertőzés, rendellenes vérálfutás vagy vérzés (a további információkat lásd a 4. pontban). Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni Önnél végig a kezelés ideje alatt.

Mielodiszpláziás szindróma/akut mieloid leukémia

Ritka esetben az alacsony vörösvérsejtszámok súlyosabb csontvelőproblémák, például „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) vagy „akut mieloid leukémia” (AML) tünetei lehetnek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa csontvelővizsgálatot szeretne végezni Önnél ezeknek a problémáknak a kivizsgálása érdekében.

Magas vérnyomás

A Zejula magas vérnyomást okozhat, ami bizonyos esetekben súlyos lehet. Kezelőorvosa rendszeresen mérni fogja az Ön vérnyomását végig a kezelés ideje alatt. Lehet, hogy gyógyszert is fog adni Önnél a magas vérnyomás kezelésére, és módosítja a Zejula adagját, ha szükséges. Kezelőorvosa rendszeres otthoni vérnyomásmérést javasolhat Önnél, és útmutatást adhat arról, hogy vérnyomásemelkedése esetén mikor értesítse őt.

Poszterior reverzibilis encephalopátia tünetegyüttes (PRES)

Egy ritka idegrendszeri mellékhatás, a poszterior reverzibilis encephalopátia tünetegyüttes (angol rövidítéssel: PRES) kialakulását jelentették a Zejula-kezeléssel összefüggésben. Ha Önnél fejfájás, látászavarok, zavartság vagy görcsrohamok jelentkeznek magas vérnyomással kísérvé vagy a nélkül, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

18 éves kor alatti gyermekek és serdülők nem kaphatnak Zejula-t. A Zejula biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Zejula

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Zejula hatással lehet néhány egyéb gyógyszer működésére. Különösen fontos, hogy kezelőorvosának megemlítsse, ha metformin hatóanyagú (a vércukorszint csökkentésére szolgál) gyógyszert szed, mivel lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell a metformin adagját.

Terhesség

Ne szedje a Zejula-t terhesség alatt, mert árthat a magzatnak. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes nő, nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Zejula szedésének ideje alatt, valamint további 6 hónapig az utolsó adag bevétele után. A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa meg fogja kérni Önt, hogy terhességi teszttel igazolja, hogy nem terhes. Ha a Zejula szedésének ideje alatt teherbe esik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Szoptatás

Ne szedje a Zejula-t, ha szoptat, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. Ha szoptat, abba kell hagynia a szoptatást a Zejula szedésének elkezdése előtt, és nem kezdheti újra addig, amíg 1 hónap nem telik el az utolsó adag bevétele után. A gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zejula szedésének ideje alatt gyengének, szédülhetnek, fáradtnak érezheti magát, illetve szédülhet, tehát a gyógyszer befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Legyen körültekintő gépjárművezetés vagy gépek kezelése közben.

A Zejula laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Zejula-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Olyan petefészek-daganat esetében, amely reagált az első platinaalapú kemoterápiás kezelésre

Az ajánlott kezdő adag 200 mg (kettő darab 100 mg-os tablettá) egyszerre bevéve, naponta egyszer, étkezéstől függetlenül (legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után) vagy könnyű étkezéssel. Ha az Ön testtömege 77 kg vagy ennél nagyobb, valamint a vérlemezkeszáma 150 000 darab/mikroliter vagy ennél nagyobb, az ajánlott kezdő adag 300 mg (három darab 100 mg-os tablettá), egyszerre bevéve, étkezéstől függetlenül (legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után) vagy könnyű étkezéssel.

Olyan petefészek-daganat esetében, amelyik visszatért (kiújult)

Az ajánlott kezdő adag 300 mg (3 darab 100 mg-os tablettá) egyszerre bevéve, naponta egyszer, étkezéstől függetlenül (legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után) vagy könnyű étkezéssel.

A Zejula-t minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni. Ha a Zejula-t lefekvéskor veszi be, az segíthet a hányinger kezelésében.

A kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszer kezdő adagját, amennyiben Önnek problémái vannak a májával.

Kezelőorvosa kisebb adagot is javasolhat, ha mellékhatások (például hányinger, fáradtság, rendellenes vérzés/véraláfutás, vérszegénység) jelentkeznek Önnél.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és addig kell szednie a Zejula-t, ameddig az előnyös az Ön számára, és nem jelentkeznek elfogadhatatlan mellékhatások.

Ha az előírtnál több Zejula-t vett be

Ha a szokásos adagnál többet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Zejula-t

Ne vegyen be újabb adagot, ha kihagyott egyet, vagy ha hányt a Zejula bevétele után. A következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amik azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat észleli, mert lehet, hogy

sürgős orvosi kezelésre szorul:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A szokásosnál hosszabb ideig tartó véraláfutás vagy vérzés, ha megsérül – ez az alacsony vérlemezkesszám (trombocitopénia) jele lehet.
- Légszomj, nagyfokú fáradtság, sápadt bőr vagy szapora szívverés – ezek az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) jelei lehetnek.
- Láz vagy fertőzés – az alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) fokozhatja Önnél a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ennek jelei lehetnek a következők: láz, hidegrázás, gyengeség érzése vagy zavartság, köhögés, fájdalom vagy vizeletürítéskor jelentkező égő érzés. Bizonyos fertőzések súlyosak lehetnek és halálhoz vezethetnek.
- A vérben a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók (beleértve az életet veszélyeztető súlyos allergiás reakciókat). Ezek tünetei közé tartozik a kiemelkedő és viszkető kiütés (csalánkiütés) és duzzanat – időnként az arcon vagy a szájban (angioödéma), ami légzési nehézséget, és ájulást vagy eszméletvesztést okozhat.
- Alacsony vérsejtszámok csontvelőprobléma miatt vagy a csontvelőből kiinduló vérképzőszervi rosszindulatú betegségek – mielodiszpláziás szindróma (MDS) vagy akut mieloid leukémia (AML) – miatt.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Lázzal kísért alacsony fehérvérsejtszám (lázas neutropénia)
- A vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése (pánцитopénia)

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Hirtelen vérnyomásemelkedés, amely orvosi vészhelyzetet jelenthet és szervkárosodáshoz vezethet vagy életveszélyes lehet.
- Az agy működését érintő állapot, beleértve olyan tüneteket, mint rohamok (görcs), fejfájás, zavarodottság és látászavarok (poszterior reverzibilis enkefalopátia tünetegyüttes, más néven PRES), amely orvosi vészhelyzet és szervkárosodáshoz vezethet vagy életveszélyes lehet.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen más mellékhatást észlel. Ezek közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Émelygés
- A fehérvérsejtek számának csökkenése a vérben
- A vérlemezkék (trombociták) számának csökkenése a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (anémia)
- Fáradtság
- Gyengeség
- Székrekedés
- Hányás
- Gyomorfájás
- Álmatlanság
- Fejfájás
- Csökkent étvágy
- Orrfolyás vagy orrdugulás
- Hasmenés
- Légszomj
- Hátfájás
- Ízületi fájdalom
- Magas vérnyomás
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Szédülés

- Köhögés
- Húgyúti fertőzés
- Szívdobogásérzés (olyan érzés, mintha a szívverése kihagyna vagy a szokásosnál gyorsabban verne)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Napégés-szerű reakciók fény hatására
- A lábfej, boka, lábszár és/vagy kézfej duzzanata
- Alacsony káliumszint a vérben
- A légutak gyulladása vagy duzzanata a száj és az orr, valamint a tüdő között, hörghurut
- Haspuffadás
- Nyugtalanág, idegesség vagy szorongás
- Szomorúságérzés, depresszió
- Orrvérzés
- Testsúlycsökkenés
- Izomfájdalom
- A koncentrációképesség, a felfogóképeség, a memória és a gondolkodás romlása (*kognitív zavar*)
- Vörös szem
- A szapora szívverés szédülést, mellkasi fájdalmat vagy légszomjat okozhat
- Szájszárazság
- Gyulladás a szájban és/vagy a tápcsatornában
- Kiütés
- Emelkedett vérvizsgálati értékek
- Rendellenes vérvizsgálati eredmények
- Rendellenes ízérzés

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Zavart tudatállapot
- A tüdő gyulladása, ami légszomjat és nehézlégzést okozhat (nem fertőzőes eredetű tüdőgyulladás)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zejula-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az eredeti csomagolásban tárolandó, hogy magas páratartalom mellett megvédje a tablettákat a nedvesség megkötésétől.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zejula?

- A készítmény hatóanyaga a niraparib. 100 mg niraparibnak megfelelő niraparib-tozilát-monohidráttal tartalmaz filmtablettaként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok):
Tablettamag: kroszpovidon, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz (E 460), povidon (E 1201), víztartalmú kolloid szilícium-dioxid.
Tabletta bevonat: poli(vinil-alkohol) (E 1203), titán-dioxid (E 171), makrogol (E 1521), talkum (E 553b) fekete vas-oxid (E 172).

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (a további információkat lásd a 2. pontban).

Milyen a Zejula külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zejula 100 mg filmtabletta szürke, ovális filmtabletta az egyik oldalán „100”, a másik oldalán „Zejula” mélynyomású jelzéssel.

A filmtabletták adagonként perforált buborékfóliába, vagy gyermekbiztos buborékfóliába vannak csomagolva, amelynek tartalma:

- 84 db filmtabletta
- 56 db filmtabletta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

Gyártó

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írország
D24 YK11

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services 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
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services 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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.