

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 254,5 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Hver skel utan um hart hylki inniheldur einnig 0,0172 mg af litarefninu tartrasín (E 102).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hart hylki sem er u.þ.b. 22 mm × 8 mm; hvítur meginhluti áletraður „100 mg“ með svörtu bleki og fjólublátt lok áletrað „Niraparib“ með hvítu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zejula er ætlað til:

- einlyfjameðferðar sem viðhaldsmeðferð, eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið krabbamein á háu stigi (FIGO stig III og IV) í þekjuvef í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem höfuð svarað (fyllilega eða að hluta til) meðferðinni með platínulyfinu.
- einlyfjameðferðar sem viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið platínunæmt krabbamein á háu stigi í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem hafa svarað (fyllilega eða að hluta til) krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zejula skal hafin af og fara fram í umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við krabbameini í eggjastokkum

Ráðlagður upphafsskammtur Zejula er 200 mg (tvö 100 mg hylki) einu sinni á dag. Fyrir sjúklinga sem vega ≥ 77 kg og með blóðflagnafjölda í upphafi $\geq 150.000/\mu\text{l}$ er ráðlagður upphafsskammtur Zejula 300 mg (þrjú 100 mg hylki) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Viðhaldsmeðferð við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum

Skammturinn er þrjú 100 mg hörð hylki einu sinni á dag, sem jafngildir heildardagskammti sem nemur 300 mg.

Hvetja skal sjúklinga til að taka skammtinn nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Það að taka

lyfið fyrir svefn getur hjálpað til við að draga úr ógleði.

Ráðlagt er að halda meðferð áfram þar til sjúkdómur versnar eða eituhrif koma fram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti skal taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana er að finna í töflum 1, 2 og 3.

Almennt er mælt með því að gera fyrst hlé á meðferð (en ekki lengur en 28 daga í röð) til þess að gera sjúklingi kleift að jafna sig á aukaverkuninni og hefja síðan meðferðina að nýju með sama skammti. Ef aukaverkunin kemur fram að nýju er ráðlagt að gera hlé á meðferð og hefja síðan notkun á ný með minni skammtinum. Ef aukaverkunin er enn viðvarandi eftir að meira en 28 daga hlé hefur verið gert á skömmtun er mælt með því að hætta notkun Zejula. Ef ekki er unnt að meðhöndla aukaverkanir með því að gera hlé á skömmtun eða minnka þá er mælt með því að hætta notkun Zejula.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Skammtastærð í upphafi	200 mg	300 mg
Fyrri skammtaminnkun	100 mg/dag	200 mg/dag (tvö 100 mg hylki)
Seinni skammtaminnkun	Hætta skal notkun Zejula.	100 mg/dag ^a (eitt 100 mg hylki)

^a Ef þörf er á frekar minnkun undir 100 mg/dag skal hætta notkun Zejula.

Tafla 2: Breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana en á blóð

Aðrar meðferðartengdar aukaverkanir en á blóð á CTCAE $\geq$ stigi 3, þegar forvarnarmeðferð er ekki talin möguleg eða aukaverkanir eru viðvarandi þrátt fyrir meðferð	Fyrsta skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga eða þar til aukaverkun hefur gengið til baka. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við skammtastærð í töflu 1.
	Annað skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga eða þar til aukaverkun hefur gengið til baka. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti eða hætta notkun í samræmi við töflu 1.
Meðferðartengdar aukaverkanir á CTCAE $\geq$ stigi 3, sem vara lengur en 28 daga meðan sjúklingur fær Zejula 100 mg/dag	Hætta skal meðferð.

CTCAE= skilgreind fræðiheiti fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Tafla 3: Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana á blóð

Vart hefur orðið við aukaverkanir á blóð meðan á meðferð stendur með Zejula, einkum á upphafsstigi meðferðar. Því er mælt með því að hafa eftirlit með heildar blóðfrumnatalningu (CBC) vikulega á fyrstu mánuðum meðferðar og breyta skammtinum eftir þörfum. Eftir fyrsta mánuðinn er mælt með því að hafa eftirlit með heildar blóðfrumnatalningu mánaðarlega og með reglulegu millibili eftir það (sjá kafla 4.4). Það veltur á rannsóknargildum hvers sjúklings hvort hafa þarf vikulegt eftirlit meðan á öðrum mánuði stendur.	
Aukaverkanir á blóð sem kalla á blóðgjöf eða aðstoð við blóðmyndun með vaxtarþætti	Hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda sem nemur $\leq 10.000/\mu\text{l}$, skal íhuga blóðflagnagjöf. Ef aðrir áhættuþættir varðandi blæðingu eru fyrir hendi, svo sem samhliða gjöf segavarnarlyfja eða blóðflöguhemjandi lyfja, skal íhuga að gera hlé á

	notkun þessara lyfja og/eða veita blóðgjöf með meira magni blóðflagna. Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1.
Blóðflagnatalning < 100.000/μl	Fyrsta skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til blóðflagnafjöldi er á ný $\geq 100.000/\mu\text{l}$. - Hefja skal notkun Zejula á ný með sama eða minni skammti í samræmi við töflu 1 samkvæmt klínísku mati. - Ef blóðflagnafjöldi verður < 75.000/μl á einhverjum tímapunkti skal hefja notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. Annað skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til blóðflagnafjöldi verður á ný $\geq 100.000/\mu\text{l}$. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. - Hætta skal notkun Zejula ef blóðflagnafjöldi hefur ekki náð viðunandi gildum innan 28 daga meðan á skammtahléi stendur eða ef skammtur sjúklings hefur þegar verið minnkaður í 100 mg einu sinni á dag.
Daufkyrningar < 1.000/μl eða Blóðrauði < 8 g/dl	- Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til daufkyrningafjöldi verður á ný $\geq 1.500/\mu\text{l}$ eða blóðrauði verður á ný $\geq 9 \text{ g/dl}$. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. - Hætta skal notkun Zejula ef daufkyrningar og/eða blóðrauði hafa ekki náð viðunandi gildum innan 28 daga meðan á skammtahléi stendur eða ef skammtur sjúklings hefur þegar verið minnkaður í 100 mg einu sinni á dag.
Staðfest greining á mergrangvexti (MDS, <i>myelodysplastic syndrome</i>) eða bráðu kyrningahvítblæði (AML, <i>acute myeloid leukaemia</i>)	Hætta skal notkun Zejula varanlega.

Léttir sjúklingar í viðhaldsmeðferð við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum

U.þ.b. 25% sjúklinganna í NOVA rannsókninni vógu innan við 58 kg og u.þ.b. 25% sjúklinganna vógu meira en 77 kg. Nýgengi aukaverkana af stigi 3 eða 4 var hærra hjá léttum sjúklingum (78%) en hjá þungum sjúklingum (53%). Aðeins 13% léttu sjúklinganna fengu áfram 300 mg skammt eftir lotu 3. Íhuga má upphafsskammt sem nemur 200 mg handa sjúklingum sem vega minna en 58 kg.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem eru 75 ára eða eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun; sýna skal aðgát við notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (annaðhvort er aspartat aminótransferasi (ASAT) > eðlileg efri mörk (ULN) og heildarbilirúbín $\leq$ ULN eða hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín > 1,0 x – 1,5 x ULN). Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín > 1,5 x - 3 x ULN) er ráðlagður upphafsskammtur Zejula 200 mg einu sinni á sólarhring. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín > 3 x ULN); sýna skal aðgát við notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) færnistöðu 2 til 4

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með ECOG færnistöðu 2 til 4.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun niraparibs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Zejula er ætlað til inntöku. Kyngja skal hylkjunum í heilu lagi með vatni. Hvorki má tyggja né mylja hylkin.

Zejula hylki má taka án tillits til máltíða (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir á blóð

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á blóð (blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zejula (sjá kafla 4.8). Léttir sjúklingar eða sjúklingar með minna magn blóðflagna í upphafi geta verið í aukinni hættu á að fá blóðflagnafæð af stigi 3 eða hærra (sjá kafla 4.2).

Mælt er með því að gera rannsókn á heildar blóðfrumnafjölda vikulega fyrsta mánuðinn og framkvæma síðan mánaðarlegt eftirlit næstu 10 mánuði meðferðar og með reglulegu millibili eftir það til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á blóðmeinafræðilegum breytum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Ef sjúklingur fær verulega, viðvarandi eiturvekun á blóð, þ.m.t. blóðfrumnafæð, sem gengur ekki til baka innan 28 daga eftir að hlé er gert á meðferð skal hætta notkun Zejula.

Vegna hættu á blóðflagnafæð skal gæta varúðar við notkun segavarnarlyfja og lyfja sem vitað er að draga úr blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.8).

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði (MDS/AML), þ.m.t. banvæn tilvik, komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Zejula sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð (sjá kafla 4.8).

Í klínískum rannsóknum var lengd meðferðar með Zejula hjá sjúklingum áður en mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði komu fram á bilinu frá 0,5 mánuðum til > 4,9 ára. Þessi tilvik voru dæmigerð fyrir

afleiddan mergrangvöxt/brátt kyrningahvítblæði í tengslum við krabbameinsmeðferð. Allir sjúklingarnir höfðu fengið krabbameinslyfjameðferðir með platínu og margir höfðu einnig fengið önnur lyf sem valda DNA skemmdum og geislameðferð. Sumir sjúklingar höfðu sögu um beinmergsbælingu. Í NOVA rannsókninni var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis hærra í *gBRCA*mut þýðishópnum (7,4%) en í þýðishópnum án *gBRCA*mut (1,7%).

Ef grunur er um mergrangvöxt, brátt kyrningahvítblæði eða langvarandi eiturvekanir á blóðmynd, á að vísa sjúklingnum til blóðsjúkdómalæknis fyrir frekara mat. Ef mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði eru staðfest skal hætta meðferð með Zejula og meðhöndla sjúklinginn á viðeigandi hátt.

Háþrýstingur, þ.m.t. háþrýstingskreppa

Tilkynnt hefur verið um háþrýsting, þ.m.t. háþrýstingskreppu, við notkun Zejula (sjá kafla 4.8). Ná skal viðunandi stjórn á háþrýstingi sem fyrir er áður en meðferð er hafin með Zejula. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi að minnsta kosti vikulega í tvo mánuði, eftirlit mánaðarlega eftir það fyrsta árið og síðan með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur með Zejula. Íhuga má eftirlit með blóðþrýstingi heima við hjá viðeigandi sjúklingum með fyrirmælum um að hafa samband við lækinn ef blóðþrýstingurinn hækkar.

Háþrýsting skal meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum auk þess að aðlaga skammtinn af Zejula (sjá kafla 4.2) ef á þarf að halda. Í klínísku áætluninni var blóðþrýstingur mældur á degi 1 í hverri 28 daga lotu meðan sjúklingar fengu Zejula. Í flestum tilvikum náðist viðunandi stjórn á háþrýstingi með hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð, hvort sem skammturinn af Zejula var aðlagður eða ekki (sjá kafla 4.2). Hætta skal notkun Zejula ef háþrýstingskreppa kemur fram eða ef ekki er unnt að ná viðunandi stjórn á lækisfræðilega marktækum háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) hjá sjúklingum sem fá Zejula (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæf afturkræf taugafræðileg röskun sem getur einkennst af einkennum sem þróast hratt, þ.m.t. krampar, höfuðverkur, breytt hugarástand, sjóntruflanir eða barkarblinda (cortical blindness), með eða án meðfylgjandi háþrýstings. Sjúkdómsgreiningu PRES þarf að staðfesta með heilaskönnun, helst með segulómun (MRI).

Ef PRES hefur verið staðfest er ráðlagt að hætta meðferð með Zejula og meðhöndla einkenni, þ.m.t. háþrýsting. Öryggi þess að hefja aftur meðferð með Zejula hjá sjúklingum sem áður hafa fengið PRES er ekki þekkt.

Meðganga/getnaðarvarnir

Ekki skal nota Zejula á meðgöngu eða handa konum á barneignaraldri sem ekki vilja nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Zejula (sjá kafla 4.6). Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á gögnum um sjúklinga með meðalskerta lifrarstarfsemi getur útsetning fyrir niraparíbi verið aukin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast á náið með þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Laktósi

Zejula hörð hylki innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Tartrasín (E 102)

Þetta lyf inniheldur tartrasín (E 102) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir varðandi lyfhrif

Samhliða notkun niraparibs með bóluefnum eða ónæmisbælandi lyfjum hefur ekki verið rannsökuð.

Upplýsingar varðandi notkun niraparibs samhliða frumuskemmandi lyfjum eru takmarkaðar. Því skal gæta varúðar ef niraparib er notað samhliða bóluefnum, ónæmisbælandi lyfjum eða með öðrum frumuskemmandi lyfjum.

Milliverkanir varðandi lyfjahlvörf

Áhrif annarra lyfja á niraparib

Niraparib sem hvarfefni CYP (CYP1A2 og CYP3A4)

Niraparib er hvarfefni karboxýlesterasa (CE) og UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) *in vivo*. Oxandi umbrot niraparibs eru hverfandi *in vivo*. Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli (t.d. itrakónasóli, ritónavíri og klaritrómýsín) eða örvi CYP ensím (t.d. rifampín, karbamasepín og fenýtóín).

Niraparib sem hvarfefni útflæðisflutningsprótína (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, og MATE1/2)

Niraparib er hvarfefni P-glúkóprótíns (P-gp) og BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). En vegna mikils gegndræpis og aðgengis er hins vegar ólíklegt að hætta sé á klínískt marktækum milliverkunum við lyf sem hafa hamlandi áhrif á þessi flutningsprótín. Því er engin þörf á að aðlaga skammta fyrir Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli P-gp (t.d. amiodaróni, verapamíli) eða BCRP (t.d. osimertinibi, velpatasvíri og eltrombopagi).

Niraparib er ekki hvarfefni útflæðisdælu gallsalta (BSEP, *bile salt export pump*) eða próteina sem tengjast fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)). Megin umbrotsefnið, M1, er ekki hvarfefni P-gp, BCRP, BSEP eða MRP2. Niraparib er ekki hvarfefni fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningsprótíns (multidrug and toxin extrusion (MATE)) 1 eða 2, en M1 er hvarfefni beggja.

Niraparib sem hvarfefni upptökuflutningsprótína í lifur (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hvorki niraparib né M1 eru hvarfefni pólýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir 1B1 (OATP1B1) eða 1B3 (OATP1B3), eða flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 1 (OCT1). Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli OATP1B1 eða 1B3 (t.d. gemfibrozili, ritonavíri), eða OCT1 (t.d. dolutegravíri) upptökuflutningsprótínum.

Niraparib sem hvarfefni upptökuflutningsprótína í nýrum (OAT1, OAT3, and OCT2)

Hvorki niraparib né M1 eru hvarfefni flutningsprótína sem flytja lífrænar anjónir 1 (OAT1), 3 (OAT3), eða flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 2 (OCT2). Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli OAT1 (t.d. próbenesíði) eða OAT3 (t.d. próbenesíði, díklófenaki), eða OCT2 upptökuflutningsprótínum (t.d. címetidín, kínidín).

Áhrif niraparibs á önnur lyf

Hömlun CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar neinna virkra CYP ensíma sem valda umbrotum lyfja, þ.e.a.s. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5.

Þótt ekki sé búist við hömlun af völdum CYP3A4 í lifur hefur möguleg virkni til að hamla CYP3A4 í þörmum ekki verið staðfest við viðeigandi þéttni niraparibs. Því er ráðlagt að sýna aðgát þegar

niraparib er notað ásamt virkum efnum með CYP3A4-háð umbrot og einkum ef þau hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. cíklósporín, takrólímús, alfentaníl, ergótamín, pímásíð, quetíapín og halófantrín).

Hömlun UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT)

Niraparib sýndi engin hamlandi áhrif á UGT ísóform (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) við skammta allt að 200 μM *in vitro*. Því er möguleikinn á klínískt marktækri hömlun UGT með niraparib hverfandi.

Virkjun CYP (CYP1A2 og CYP3A4)

Hvorki niraparib né M1 eru CYP3A4 virkjar *in vitro*. Niraparib er vægur CYP1A2 virkir *in vitro* við mikla þéttni og ekki er hægt að útiloka klínískt vægi þessara áhrifa algjörlega. M1 er ekki CYP1A2 virkir. Því er ráðlagt að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt virkum efnum með CYP1A2-háð umbrot og einkum ef þau hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. klósapín, þeófyllín og rópíníról).

Hömlun útflæðisflutningsprótína (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ekki hemill BSEP eða MRP2. Niraparib hamlar P-gp örlítið *in vitro* og BCRP sem nemur $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ og $5,8 \mu\text{M}$, í þessari röð. Því er ekki hægt að útiloka klínískt marktæka milliverkun í tengslum við hömlun þessara útflæðisflutningsprótína, þótt hún sé ólíkleg. Ráðlagt er að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt hvarfefnum BCRP (írínótekani, rosuvastatíni, simvastatíni, atorvastatíni og metótrexati).

Niraparib er hemill MATE1 og -2, með IC_{50} sem nemur $0,18 \mu\text{M}$ og $\leq 0,14 \mu\text{M}$, í þessari röð. Ekki er unnt að útiloka aukna blóðvökvaþéttni lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni þessara flutningsprótína (t.d. metformín).

Helsta megin umbrotsefnið, M1, virðist ekki vera hemill P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eða MATE1/2.

Hömlun upptökuflutningsprótína í lifur (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar pólýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir 1B1 (OATP1B1) eða 1B3 (OATP1B3).

Niraparib hamlar flutningsprótíni fyrir lífrænar katjónir 1 (OCT1) afar lítið *in vitro*, sem nemur $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Ráðlagt er að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt virkum efnum sem gangast undir upptökuflutning fyrir tilstilli OCT1, svo sem metformíni.

Hömlun upptökuflutningsprótína í nýrum (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar flutningsprótína sem flytja lífrænar anjónir 1 (OAT1), 3 (OAT3), og flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 2 (OCT2).

Allar klínískar rannsóknir hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri ættu ekki að verða þungaðar meðan á meðferðinni stendur og ættu ekki að vera þungaðar þegar meðferðin er hafin. Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Zejula.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun niraparib á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar með tilliti til eiturverkana á æxlun og þroska. Byggt á verkunarhætti

niraparibs gæti það hins vegar valdið skaða á fósturvísnum eða fósturum, þ.m.t. fósturdauða og vansköpunum, þegar það er gefið á meðgöngu.

Ekki má nota Zejula á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort niraparib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki.

Konur mega ekki hafa barn á brjósti meðan á gjöf Zejula stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi. Vart varð við afturkræfa minnkun á myndun sæðisfrumna hjá rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zejula hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem taka Zejula kunna að finna fyrir þróttleysi, þreytu, sundli eða erfiðleikum við að einbeita sér. Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum ættu að sýna aðgát við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir af öllum stigum sem komu fram hjá $\geq 10\%$ af 851 sjúklingi sem fékk einlyfjameðferð með Zejula í samantekt gagna úr PRIMA (upphafsskammtur 200 mg eða 300 mg) og NOVA rannsóknunum voru ógleði, blóðleysi, blóðflagnafæð, þreyta, hægðatregða, uppköst, höfuðverkur, svefnleysi, fækkun blóðflagna, daufkyrningafæð, kviðverkur, minnkuð matarlyst, niðurgangur, mæði, háþrýstingur, þróttleysi, sundl, fækkun daufkyrninga, hósti, liðverkir, bakverkir, fækkun á hvítum blóðfrumum og hitakófi.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar $> 1\%$ (tíðni af völdum meðferðar) voru blóðflagnafæð og blóðleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Vart varð við eftirfarandi aukaverkanir byggð á klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með Zejula (sjá töflu 4).

Tíðni aukaverkana byggð á safngreiningu aukaverkana úr PRIMA og NOVA rannsóknunum (fastur upphafsskammtur 300 mg/dag) þar sem útsetning sjúklinga er þekkt og er skilgreind sem:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana af öllum CTCAE stigum	Tíðni aukaverkana af CTCAE stigi 3 eða 4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Þvagfærasýking Algengar Berkjubólga, tárubólga	Sjaldgæfar Þvagfærasýking, berkjubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar Mergrangvöxtur/brátt kynningahvítblæði ^a	Algengar Mergrangvöxtur/brátt kynningahvítblæði ^a
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkynningafæð, hvítkornafæð Sjaldgæfar Blóðfrumnafæð, daufkynningafæð ásamt hita	Mjög algengar Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkynningafæð Algengar Hvítkornafæð Sjaldgæfar Blóðfrumnafæð, daufkynningafæð ásamt hita
Ónæmiskerfi	Algengar Ofnæmi ^b	Sjaldgæfar Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst Algengar Blóðkalíumlækkunr	Algengar Blóðkalíumlækkun Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar Svefnleysi Algengar Kvíði, þunglyndi, vitræn skerðing ^c Sjaldgæfar Ruglástand	Sjaldgæfar Svefnleysi, kvíði, þunglyndi, ruglástand
Taugakerfi	Mjög algengar Höfuðverkur, sundl Algengar Bragðtruflun Mjög sjaldgæfar Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) ^a	Sjaldgæfar Höfuðverkur
Hjarta	Mjög algengar Hjartsláttarónot Algengar Hraðtaktur	
Æðar	Mjög algengar Háþrýstingur Mjög sjaldgæfar Háþrýstingskreppa	Algengar Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Andnauð, hósti, nefkoksbólga Algengar Blóðnasir Sjaldgæfar Millivefslungnabólga	Sjaldgæfar Mæði, blóðnasir, lungnabólga

Flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana af öllum CTCAE stigum	Tíðni aukaverkana af CTCAE stigi 3 eða 4
Meltingarfæri	Mjög algengar Ógleði, hægðatregða, uppköst, kviðverkur, niðurgangur, meltingarónot Algengar Munnþurrkur, þanin kviður, bólga í slímhimnu, munnbólga	Algengar Ógleði, uppköst, kviðverkur Sjaldgæfar Niðurgangur, hægðatregða, bólga í slímhimnu, munnbólga, munnþurrkur
Húð og undirhúð	Algengar Ljósnaemi, útbrot	Sjaldgæfar Ljósnaemi, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar Bakverkir, liðverkir Algengar Vöðvaverkir	Sjaldgæfar Bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta, þróttleysi Algengar Útlímabjúgur	Algengar Þreyta, þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkað ASAT, hækkað kreatínín í blóði, hækkað ALAT, hækkaður alkalínfosfatasi í blóði, þyngdartap	Algengar Hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkað ALAT Sjaldgæfar Hækkað ASAT, hækkaður alkalínfosfatasi í blóði

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (Almennar skilgreiningar á aukaverkunum) útgáfa 4,02

^a Byggt á klínískri rannsókn á niraparíbi. Takmarkast ekki við einlyfja lykilrannsóknina ENGOT-OV16.

^b Felur í sér ofnæmi, lyfjaofnæmi, bráðaofnæmislík viðbrögð, lyfjaútbrot, ofnæmisbjúg og ofsakláða.

^c Felur í sér skert minni, skerta einbeitingu.

Tíðni aukaverkana sem komu fram hjá þeim hópi sjúklinga sem fengu 200 mg upphafsskammt af Zejula byggt á þyngd í upphafi eða blóðflagnafjölda var svipuð eða lægri samanborið við hópinn sem fékk fastan upphafsskammt 300 mg (tafla 4).

Sjá tilteknar upplýsingar varðandi tíðni blóðflagnafæðar, blóðleysis og daufkyrningafæðar hér að neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á blóð (blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð), þar með talið samkvæmt klínískum greiningum og/eða rannsóknarniðurstöðum, komu yfirleitt fram snemma meðan á meðferð stóð með niraparíbi og nýgengi minnkaði með tímanum.

Í NOVA og PRIMA sýndu sjúklingar sem uppfylltu skilmerki fyrir Zejula meðferð eftirfarandi blóðmeinafræðilegar breytur í upphafi: heildar daufkyrningafjöldi (ANC) ≥ 1.500 frumur/ μ l; blóðflögur ≥ 100.000 frumur/ μ l og blóðrauði ≥ 9 g/dl (NOVA) eða ≥ 10 g/dl (PRIMA) fyrir meðferð. Í klínísku áætluninni fólst meðferð á aukaverkunum á blóð í eftirliti á rannsóknaniðurstöðum og breytingum á skömmtum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fengu upphafsskammt Zejula í PRIMA samkvæmt þyngd í upphafi eða blóðflagnafjölda dró úr blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð af stigi 3 úr 48% í 21%, 36% í 23% og 24% í 15%, talið upp í sömu röð, sem er lægri tíðni samanborið við hópinn sem fékk fastan 300 mg upphafsskammt. Meðferð var hætt vegna blóðflagnafæðar, blóðleysis og daufkyrningafæðar

hjá 3%, 3% og 2% sjúklinga, talið upp í sömu röð.

Blóðflagnafæð

Í PRIMA fengu 39% sjúklinga sem fengu Zejula blóðflagnafæð af stigi 3/4 samanborið við 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 22 dagar (á bilinu 15 til 335 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 6 dagar (á bilinu 1 til 374 dagar). Meðferð var hætt vegna blóðflagnafæðar hjá 4% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 60% sjúklinga blóðflagnafæð af einhverju stigi og 34% sjúklinganna fengu blóðflagnafæð af stigi 3/4. Hjá sjúklingum með lægri blóðflagnafjölda í upphafi en $180 \times 10^9/l$ kom blóðflagnafæð af öllum stigum og af stigi 3/4 hjá 76% og 45% sjúklinga, í þessari röð. Miðgildi tímans þar til blóðflagnafæð kom fram, burtséð frá stigi og blóðflagnafæð af stigi 3/4, var 22 og 23 dagar, í þessari röð. Tíðni nýgengi blóðflagnafæðar eftir að miklar breytingar voru gerðar á skömmtum á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar, frá lotu 4, var 1,2%. Miðgildi lengdar tilfella blóðflagnafæðar af öllum stigum var 23 dagar og miðgildi lengdar tilfella blóðflagnafæðar af stigi 3/4 var 10 dagar. Mögulega eru sjúklingar sem fá meðferð með Zejula og fá blóðflagnafæð í aukinni blæðingahættu. Innan klínísku áætlunarinnar fólst meðferð við blóðflagnafæð í eftirliti á rannsóknarniðurstöðum, breytingum á skömmtum og blóðflagnagjöf, eftir því sem við átti (sjá kafla 4.2). Notkun var hætt vegna tilfella blóðflagnafæðar (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna) hjá u.þ.b. 3% sjúklinga.

Í NOVA kom blæðing fram hjá 13% (48/367) sjúklinga samtímis blóðflagnafæð; öll blæðingartilfelli sem komu fram samtímis blóðflagnafæð voru af alvarleikastigi 1 eða 2, nema eitt tilfelli þar sem um var að ræða depilblæðingu og margúl af stigi 3 sem komu fram samtímis blóðfrumnafæð sem er alvarleg aukaverkun. Blóðflagnafæð var algengari hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda í upphafi minni en $180 \times 10^9/l$. U.þ.b. 76% sjúklinga sem voru með minna magn blóðflagna í upphafi ($< 180 \times 10^9/l$) og fengu Zejula, fengu blóðflagnafæð af einhverju stigi og 45% sjúklinga fengu blóðflagnafæð af stigi 3/4. Blóðfrumnafæð kom fram hjá $< 1\%$ sjúklinga sem fengu niraparib.

Blóðleysi

Í PRIMA fengu 31% sjúklinga sem fengu Zejula blóðleysi af stigi 3/4 samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 80 dagar (á bilinu 15 til 533 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 7 dagar (á bilinu 1 til 119 dagar). Meðferð var hætt vegna blóðleysis hjá 2% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 50% sjúklinga blóðleysi af einhverju stigi og 25% fengu blóðleysi af stigi 3/4. Miðgildi tímans þar til blóðleysi kom fram af einhverju stigi var 42 dagar og 85 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Miðgildi lengdar blóðleysis af einhverju stigi var 63 dagar og 8 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Blóðleysi af öllum stigum gæti orðið viðvarandi meðan á meðferð stendur með Zejula. Innan klínísku áætlunarinnar fólst meðferð við blóðleysi í eftirliti á rannsóknarniðurstöðum, breytingum á skömmtum (sjá kafla 4.2) og með gjöf rauðra blóðfrumna þegar við átti. Notkun var hætt vegna blóðleysis hjá 1% sjúklinga.

Daufkyrningafæð

Í PRIMA fengu 21% sjúklinga sem fengu Zejula daufkyrningafæð af stigi 3/4 samanborið við 1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 29 dagar (á bilinu 15 til 421 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 8 dagar (á bilinu 1 til 42 dagar). Meðferð var hætt vegna daufkyrningafæðar hjá 2% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 30% sjúklinga daufkyrningafæð af einhverju stigi og 20% sjúklinganna fengu daufkyrningafæð af stigi 3/4. Miðgildi tímans þar til daufkyrningafæð kom fram af einhverju stigi var 27 dagar og 29 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Miðgildi lengdar tilfella daufkyrningafæðar af einhverju stigi var 26 dagar og 13 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Auk þess var hvítornavaxtarþáttur (G-CSF, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) gefinn u.þ.b. 6% sjúklinga sem fengu niraparib sem samhliða meðferð við daufkyrningafæð. Notkun var hætt vegna tilfella daufkyrningafæðar hjá 2% sjúklinga.

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Í klínískum rannsóknum kom mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði fram hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með Zejula, þar af voru 41% tilvikanna banvæn. Tíðnin var hærri hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið tvær eða fleiri umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð með platínu og voru með *gBRCAmut* eftir 75 mánaða eftirfylgni lifunar. Hjá öllum sjúklingum voru þættir til staðar sem hugsanlega stuðluðu að myndun mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis þar sem þeir höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð með platínu. Margir höfðu einnig fengið önnur lyf sem valda DNA skemmdum og geislameðferð. Flestar tilkynningarnar voru hjá *gBRCAmut* arfberum. Sumir sjúklingar höfðu sögu um krabbamein eða um beinmergsbælingu.

Í PRIMA var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 2,3% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 1,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu með eftirfylgni í allt að 74 mánuði.

Í NOVA hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið að minnsta kosti tvær umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð með platínu var heildartíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 3,8% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu með 75 mánaða eftirfylgni. Hjá þýðishópunum með *gBRCAmut* og án *gBRCAmut* var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 7,4% og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 3,1% og 0,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, talið upp í sömu röð.

Háþrýstingur

Í PRIMA kom fram háþrýstingur af stigi 3/4 hjá 6% sjúklinga sem fengu Zejula samanborið við 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 50 dagar (á bilinu 1 til 589 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 12 dagar (á bilinu 1 til 61 dagar). Engir sjúklingar hættu meðferð með Zejula vegna háþrýstings.

Í NOVA kom háþrýstingur af hvaða stigi sem var fram hjá 19,3% sjúklinga sem fengu Zejula. Háþrýstingur af stigi 3/4 kom fram hjá 8,2% sjúklinga. Háþrýstingur var strax meðhöndlaður með blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Notkun var hætt vegna háþrýstings hjá < 1% sjúklinga.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er fyrir hendi við ofskömmtnun Zejula og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest. Ef ofskömmtnun á sér stað skulu lækningar fylgja almennum stuðningsaðgerðum og veita einkennamiðaða meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK02.

Verkunarháttur og lyfhrif

Niraparib er hemill pólý-(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) ensímanna PARP-1 og PARP-2 sem hafa hlutverki að gegna við DNA viðgerðir. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að frumuskemmandi áhrif af

völdum niraparibs kunna að fela í sér hömlun á PARP ensímavirkni og aukinni myndun PARP-DNA klósambanda sem valda DNA skemmdum, stýrðum frumudauða og frumudauða. Aukin frumuskemmandi áhrif af völdum niraparibs komu fram í frumulínum æxla, ásamt eða án skorts á BRCA (*BR*east *C*ancer *A*ntigen) 1 og 2 krabbameinsbælandi genum. Þegar réttstæð (orthotopic) ósamgena krabbameinsæxli úr sjúklingum (PDX) með krabbamein á háu stigi í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum voru ræktuð í músum reyndist niraparib draga úr æxlisvexti í BRCA 1 og 2 stökkbrigði, í BRCA villigerð án samstæðrar endurröðunar (HR, *homologous recombination*) og í æxlum sem voru af BRCA villigerð en án greinanlegs skorts á samstæðri endurröðun.

Verkun og öryggi

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við krabbameini í eggjastokkum

PRIMA var 3. stigs tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem sjúklingum ($n = 733$) sem hafa svarað, fyllilega eða að hluta til, fyrstavals krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá niraparib eða viðeigandi lyfleysu. PRIMA hófst með upphafsskammti 300 mg einu sinni á dag hjá 475 sjúklingum (þar sem 317 var slembiraðað í niraparib hópinn og 158 í lyfleysuhópinn) samfelldt í 28 daga lotum. Upphafsskammtinum í PRIMA var breytt samkvæmt breytingu númer 2 í rannsóknaskrá. Frá þeim tímapunkti var sjúklingum sem voru ≥ 77 kg í upphafi og fjöldi blóðflagna í upphafi var $\geq 150.000/\mu\text{L}$ gefið niraparib 300 mg ($n = 34$) eða lyfleysu daglega ($n = 21$) á meðan sjúklingum sem voru < 77 kg í upphafi eða með fjölda blóðflagna $< 150.000/\mu\text{L}$ var gefið niraparib 200 mg ($n = 122$) eða lyfleysu daglega ($n = 61$).

Sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar með platínulyfi með eða án skurðaðgerðar. Þátttakendum var slembiraðað innan 12 vikna frá fyrsta degi síðustu lotu krabbameinsmeðferðar. Þátttakendur fengu ≥ 6 og ≤ 9 meðferðarlotur með platínulyfi. Í kjölfar skurðaðgerðar þar sem hluti æxlis var fjarlægður fengu þátttakendur ≥ 2 meðferðarlotur með platínulyfi eftir skurðaðgerð. Sjúklingar sem höfðu fengið bevacizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð en gátu ekki fengið bevacizumab sem viðhaldsmeðferð voru ekki útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með PARP hemli áður, þ.m.t. með niraparib. Sjúklingar sem fengu undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum og gengust í kjölfarið undir skurðaðgerð þar sem hluti æxlis var fjarlægður gátu haft sýnilegar eftirstöðvar sjúkdóms eða engar eftirstöðvar sjúkdóms. Sjúklingar með sjúkdóm á stigi III sem höfðu fengið æxlið fjarlægt að fullu (þ.e. engar sýnilegar eftirstöðvar sjúkdóms) eftir æxlisminnkun með skurðaðgerð (primary debulking surgery) voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt samkvæmt bestu svörun á meðan fyrstavals meðferð með platínulyfi stóð (full svörun (CR, *complete response*) eða hlutasvörun (PR, *partial response*)), undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum (NACT) (já eða nei) og prófun á skorti á samstæðri endurröðun (HRD) [jákvætt (HR deficient) eða neikvætt (HR proficient) eða ekki vitað]. Prófun á HRD fór fram með notkun HRD prófs á æxlisvef sem fenginn var við upphaflega greiningu. CA-125 gildin þurftu að vera eðlileg (eða $> 90\%$ lækkan CA-125) á meðan fyrstavals meðferð sjúklingsins stóð og að haldast stöðug í a.m.k. 7 daga.

Sjúklingar hófu meðferð í lotu 1/á degi 1 (C1/D1) með niraparib 200 eða 300 mg eða viðeigandi lyfleysu sem gefin var daglega í samfelldum 28 daga lotum. Klínískt eftirlit fóru fram í hverri lotu (4 vikur $\pm$ 3 dagar).

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) ákvörðuð með óháðu, blinduðu miðlægu mati (BICR) samkvæmt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, útgáfa 1.1). Próf á lifun án versnunar sjúkdóms var stigskipt: fyrst hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun (HR deficient) og síðan hjá heildarþýðinu. Aukaendapunktur verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2) og heildarlifun (tafla 5). Miðgildi aldurs var 62 ár hjá sjúklingum slembiraðað í niraparib hópinn (á bilinu 32 til 85 ár) eða lyfleysuhópinn (á bilinu 33 til 88 ár). Áttatíu og níu prósent allra sjúklinga voru af hvítum kynstofni. Sextíu og níu prósent sjúklinga sem var slembiraðað í niraparib hópinn og 71% sjúklinga sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn var með ECOG færnistöðu sem nam 0 við upphaf rannsóknar. Af heildarþýðinu voru 65% sjúklinga með sjúkdóm á III. stigi og 35% voru með sjúkdóm á IV. stigi. Hjá heildarþýðinu var upphafsstaður æxlis í eggjastokk hjá flestum sjúklingum ($\geq 80\%$); flestir sjúklingar ($> 90\%$) voru með æxli með

vefjafræðilegum einkennum í háluhimnum (serous histology). Sextíu og sjö prósent sjúklinga fengu undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum (NACT). Sextíu og níu prósent sjúklinga höfðu fengið fulla svörun við fyrstaval krabbameinslyfjameðferð með platinulyfi. Í heildina höfðu 6 sjúklingar í hópnum sem fékk Zejula fengið bevacizumab sem fyrri meðferð við krabbameini í eggjastokkum.

PRIMA sýndi tölfræðilega marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem var slembiraðað í niraparib hópinn samanborið við lyfleysuhópinn hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun og hjá heildarþýðinu (tafla 5 og mynd 1 og 2). Niðurstöður verkunar á lokagreiningu heildarlifunar eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður – PRIMA

	Þýði með skort á samstæðri endurröðun		Heildarþýði	
	Zejula (N = 247)	Lyfleysa (N = 126)	Zejula (N = 487)	Lyfleysa (N = 246)
Aðalendapunktur (ákvarðaður með óháðu, blinduðu miðlægu mati (BICR))				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms, mánuðir (95% CI)	21,9 (19,3; ekki hægt að meta)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-gildi	<0,0001		<0,0001	
Aukaendapunktur ^{a, b, c}				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2), mánuðir (95% 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)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir ^d (95% CI)	71,9 (55,5; ekki hægt að meta)	69,8 (51,6; ekki hægt að meta)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

CI = öryggisbil

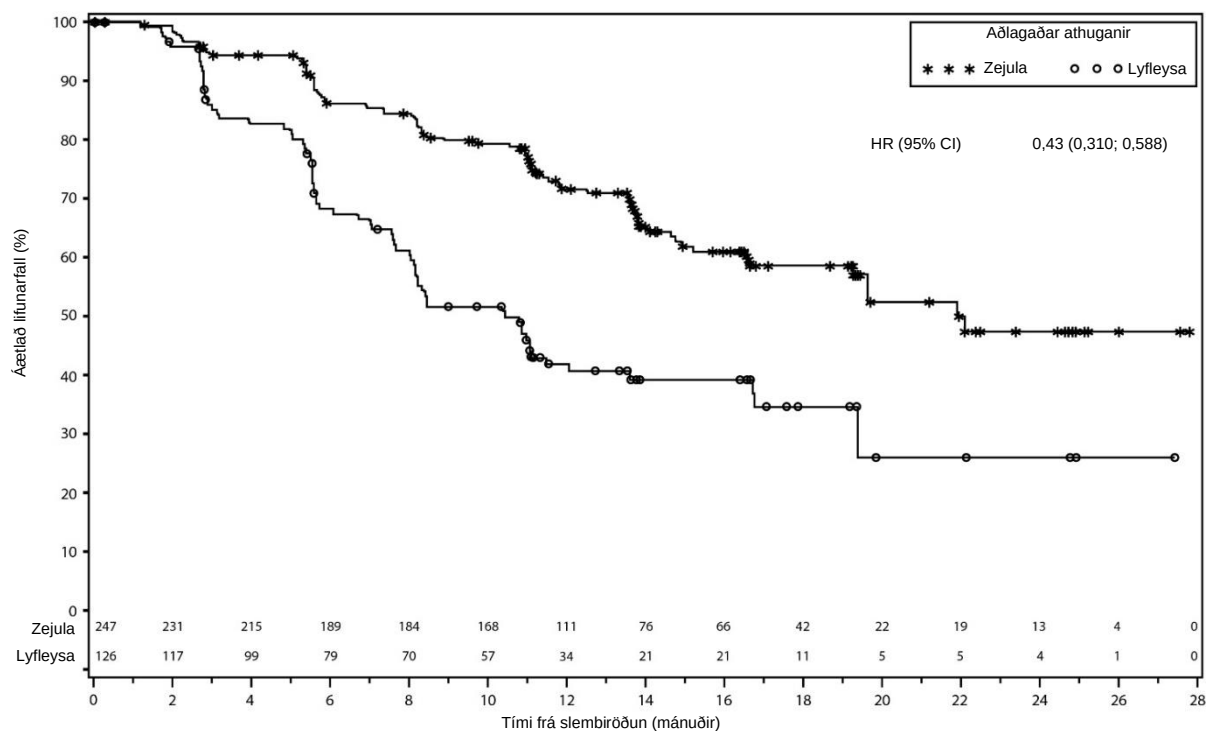
^a Gögn byggð á lokagreiningu.

^b Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun fengu 15,8% sjúklinga í Zejula hópnum meðferð með PARP-hemli síðar og hjá heildarþýðinu fengu 11,7% sjúklinga í Zejula hópnum meðferð með PARP-hemli síðar.

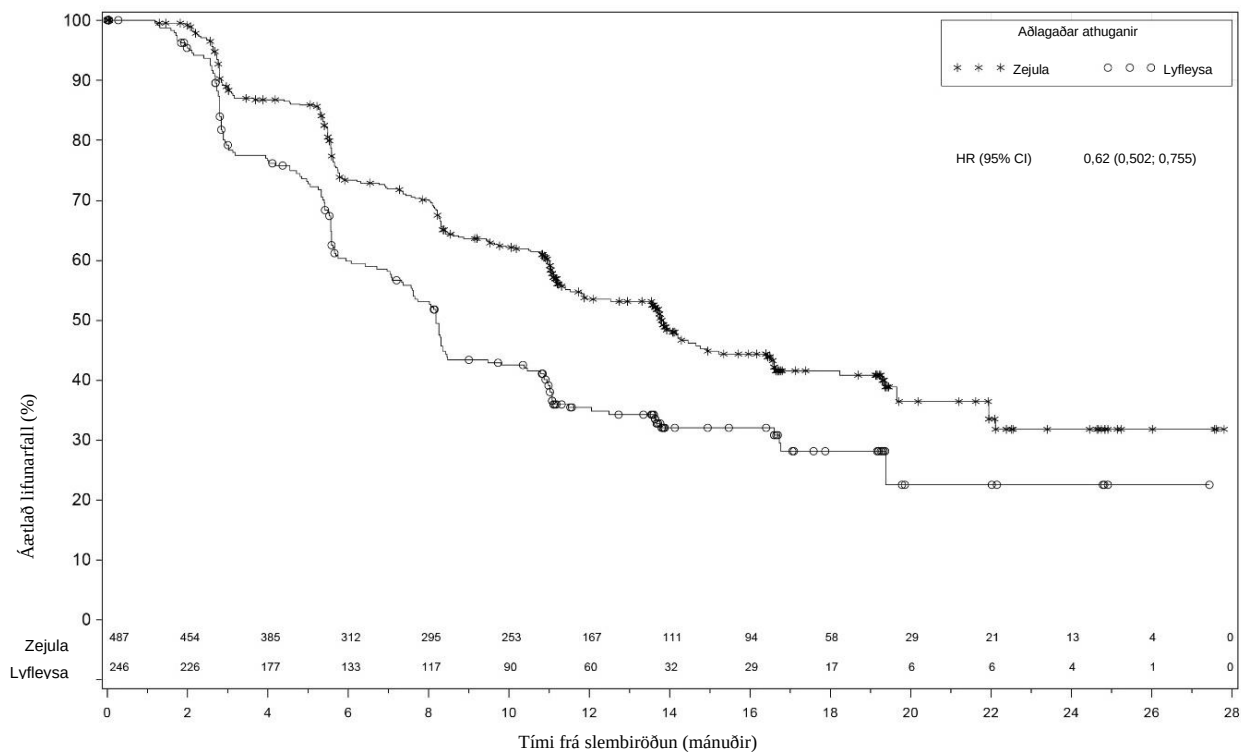
^c Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun fengu 48,4% sjúklinga í lyfleysuhópnum meðferð með PARP-hemli síðar og hjá heildarþýðinu fengu 37,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum meðferð með PARP-hemli síðar.

^d Heildarlifun samkvæmt fullmótuðum gögnum hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun var 49,6% og 62,5% hjá heildarþýðinu.

Mynd 1: Lifun án versunar sjúkdóms hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun (HR deficient) – PRIMA (meðferðarþýði)



Mynd 2: Lifun án versunar sjúkdóms hjá heildarþýðinu – PRIMA (meðferðarþýði)



Greining undirhópa fyrir lifun án versunar sjúkdóms

Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun sást hættuhlutfallið fyrir lifun án versunar sjúkdóms 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) hjá undirhópi sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA*

stökkbreytingu ($n = 223$). Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun án *BRCA* stökkbreytingar ($n = 150$) var hættuhlutfall 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá HR hæfa (proficient) þýðinu ($n = 249$) var 8,1 mánuður hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Zejula samanbórið við 5,4 mánuði hjá lyfleysuhópnum með hættuhlutfall 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Samkvæmt könnunargreiningum undirhóp sjúklinga sem fengu 200 eða 300 mg skammt af Zejula byggt á upphafspýngd eða blóðflagnafjölda sást svipuð verkun (lifun án versnunar sjúkdóms metin af rannsakanda) með hættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun og með hættuhlutfall 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) hjá heildarþýðinu. Meðferðaráhrif með 200 mg skammti virtust minni en með 300 mg skammti hjá HR hæfa (proficient) undirhópnum.

Greining undirhópa fyrir heildarlifun

Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA* stökkbreytingu ($n = 223$), var greint frá hættuhlutfalli heildarlifunar sem var 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun án *BRCA* stökkbreytingar ($n = 149$), kom fram hættuhlutfall sem var 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

Miðgildi heildarlifunar hjá HR hæfa (proficient) þýðinu ($n = 249$) var 36,6 mánuðir hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Zejula samanbórið við 32,2 mánuði hjá lyfleysuhópnum, með hættuhlutfall sem var 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Viðhaldsmeðferð við endurkomnu platínunæmu krabbameini í eggjastokkum

Öryggi og verkun niraparibs til viðhaldsmeðferðar voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri alþjóðlegri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (NOVA) hjá sjúklingum með endurkomuð platínunæmt krabbamein, einkum á háu stigi, í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomuð krabbamein í lífhimnu, takmarkað við þá sem sýndu fulla svörun (CR, *complete response*) eða hlutasvörun (PR, *partial response*) í meira en sex mánuði eftir næstsíðustu krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi. Til þess að teljast uppfylla skilmerki fyrir meðferð með niraparib þurfti sjúklingur að sýna svörun (CR eða PR) eftir lok síðustu krabbameinslyfjameðferðar byggða á notkun platínulyfs. CA-125 gildin þurftu að vera eðlileg (eða $> 90\%$ lækkun CA-125 frá upphafi) eftir síðustu meðferð með platínu og að haldast stöðug í a.m.k. 7 daga. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með PARP hemli áður, þ.m.t. með Zejula. Sjúklingum sem uppfylltu skilmerki var skipað í annan af tveimur þýðishópum byggt á niðurstöðum prófs á *BRCA* (*gBRCA*) kímlínustökkbreytingum. Í hvorum þýðishóp um sig var sjúklingum slembiraðað þannig að þeir fengu niraparib og lyfleysu í hlutfallinu 2:1. Sjúklingum var skipað í *gBRCA*mut þýðishópin byggt á blóðsýnum vegna *gBRCA* greiningar sem tekin voru áður en slembiröðun fór fram. Próf á *BRCA* stökkbreytingum í æxli (*tBRCA*) og skorti á samstæðri endurröðun (HRD) voru framkvæmd með HRD prófi á æxlisvef sem fenginn var við upphaflega sjúkdómsgreiningu eða við endurkomu sjúkdóms.

Slembiröðun innan hvors þýðishóps var lagskipt eftir tíma fram að versnun sjúkdóms eftir næstsíðustu platínumeðferð áður en þátttaka hófst í rannsókninni (6 til < 12 mánuðir og ≥ 12 mánuðir); hvort sem bevacízumab var notað eða ekki í tengslum við næstsíðustu eða síðustu platínumeðferð; og bestu svörun meðan á síðustu platínumeðferð stóð (full svörun og hlutasvörun).

Sjúklingar hófu meðferð í lotu 1/á degi 1 (C1/D1) með niraparib 300 mg eða viðeigandi lyfleysu sem gefin var daglega í samfelldum 28 daga lotum. Klínískar skoðanir fóru fram í hverri lotu (4 vikur $\pm$ 3 dagar).

Í NOVA rannsókninni var gert hlé á skömmtun hjá 48% sjúklinga í lotu 1. U.þ.b. 47% sjúklinga hófu meðferð á ný með minni skammti í lotu 2.

Sá skammtur sem oftast var notaður handa sjúklingum sem fengu meðferð með niraparibi í NOVA rannsókninni var 200 mg.

Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival), var ákvörðuð með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, útgáfa 1.1) eða klínískum merkjum og einkennum og hækkun CA-125. Lifun án versnunar sjúkdóms var mæld frá þeim tíma þegar slembiröðun fór fram (sem var allt að 8 vikum eftir að krabbameinslyfjameðferð lauk) fram að versnun sjúkdóms eða dauðsfalli.

Megin verkunargreiningin varðandi lifun án versnunar sjúkdóms var ákvörðuð með óháðu, blinduðu miðlægu mati og var fyrirfram skilgreind og metin með aðskildum hætti hvað varðar þýðishópinn með gBRCAmut annars vegar og þýðishópinn án gBRCAmut hins vegar. Greiningar á heildarlifun voru aukaútkomumælingar.

Aukalegir verkunarendapunktur voru meðal annars tímabil án krabbameinslyfjameðferðar (CFI, chemotherapy-free interval), tími fram að fyrstu framhaldsmeðferð (TFST, time to first subsequent therapy), lifun án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2) og heildarlifun.

Lýðfræðiupplýsingar, einkenni sjúkdóms í upphafi og fyrri meðferðarsaga voru yfirleitt með svipuðum hætti bæði hvað varðar arminn sem fékk niraparib og arminn sem fékk lyfleysu hjá þýðishópnum með gBRCAmut (n = 203) og hjá þýðishópnum án gBRCAmut (n = 350). Miðgildi aldurs var á bilinu 57 til 63 ára í öllum meðferðum og hjá öllu þýði. Frumæxlið var staðsett í eggjastokk hjá flestum sjúklingum (> 80%) í hvorum þýðishóp; flestir sjúklingar (> 84%) voru með æxli með vefjafræðilegum einkennum í háluhimnum (serous histology). Hátt hlutfall sjúklinga í báðum meðferðarörmum og í báðum þýðishópum höfðu fengið 3 eða fleiri umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð, þ.m.t. 49% og 34% af sjúklingunum sem fengu niraparib í þýðishópnum með gBRCAmut og án gBRCAmut, í þessari röð. Flestir sjúklingar voru á aldrinum 18 til 64 ára (78%), hvítir (86%) og með ECOG færnistöðu sem nam 0 (68%).

Í þýðishópnum með gBRCAmut var miðgildi fjölda meðferðarlota hærra í niraparib arminum en í lyfleysuarminum (14 og 7 lotur, í þessari röð). Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk niraparib héldu meðferð áfram lengur en í 12 mánuði en sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu (54,4% og 16,9%, í þessari röð).

Hjá heildar þýðishópnum án gBRCAmut var miðgildi fjölda meðferðarlota hærra í niraparib arminum en í lyfleysuarminum (8 og 5 lotur, í þessari röð). Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk niraparib héldu meðferð áfram lengur en í 12 mánuði en sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu (34,2% og 21,1%, í þessari röð).

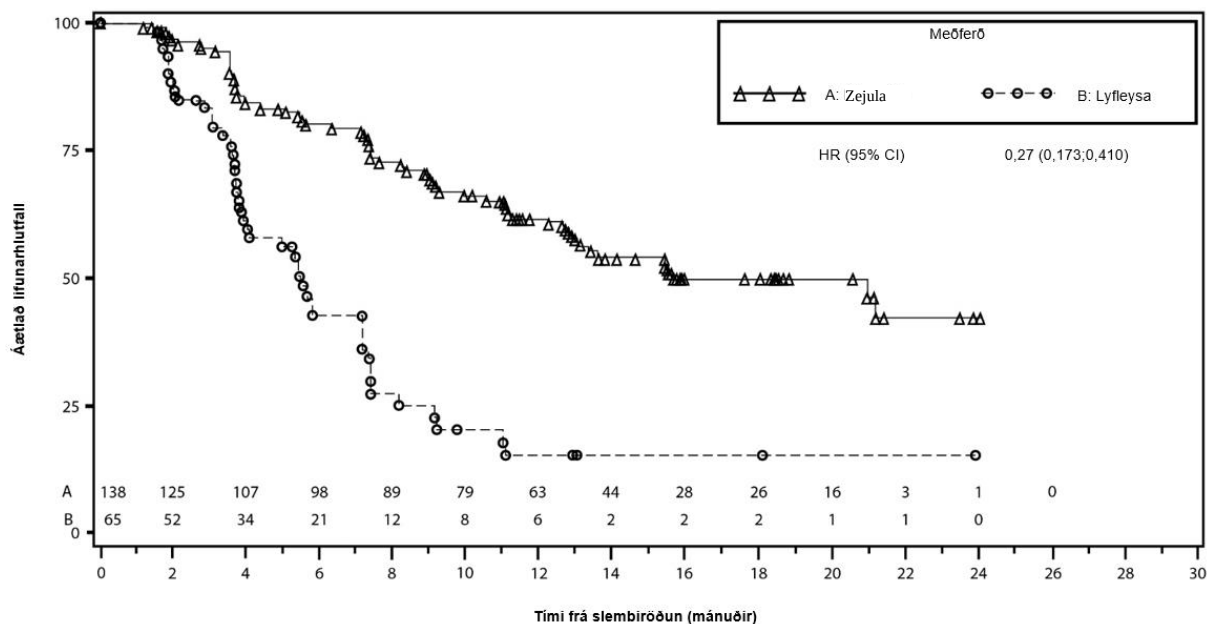
Í þessari rannsókn var því megin markmiði náð að bæta lifun án versnunar sjúkdóms á tölfræðilega marktækan hátt með viðhaldsmeðferð með niraparib sem stöku lyfi, samanborið við lyfleysu í þýðishópnum með gBRCAmut og einnig hjá heildar þýðishópnum án gBRCAmut. Tafla 6 og myndir 3 og 4 sýna niðurstöður megin endapunkts hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms fyrir megin verkunarþýðið (þýðishópur með gBRCAmut og heildar þýðishópur án gBRCAmut).

Tafla 6: Samantekt á megin niðurstöðum markmiða í NOVA rannsókninni

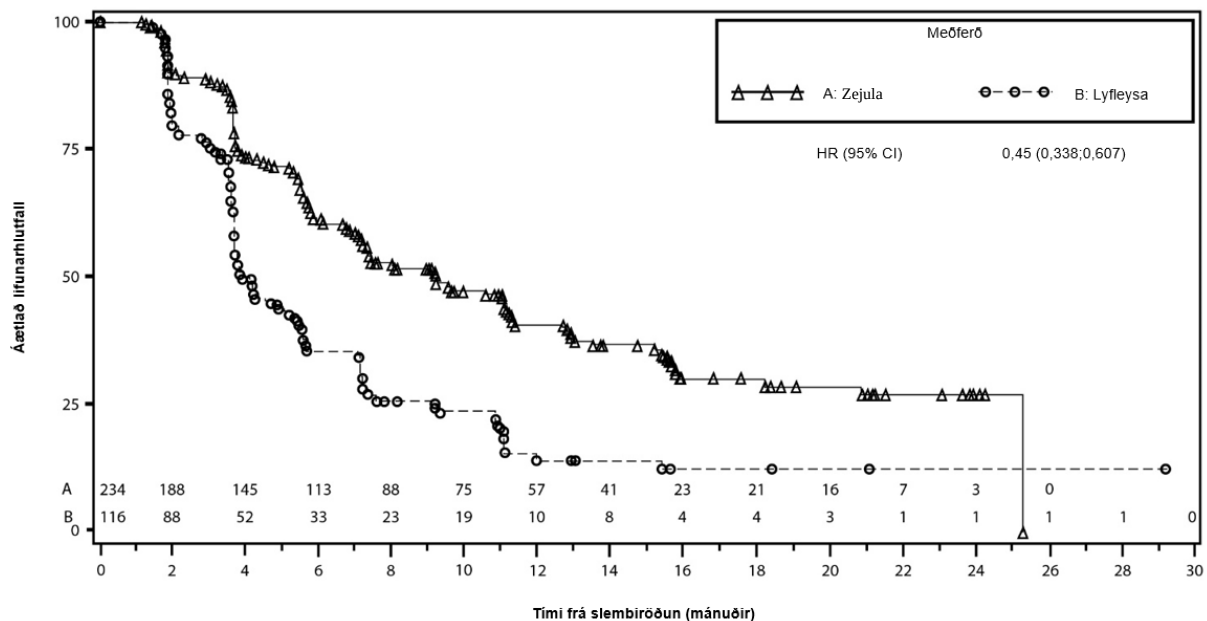
	Þýðishópur með gBRCAmut		Þýðishópur án gBRCAmut	
	Zejula (N = 138)	Lyfleysa (N = 65)	Zejula (N = 234)	Lyfleysa (N = 116)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI)	21,0 (12,9; ekki hægt að meta)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Hættuhlutfall (Zejula:lyfleysa) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

CI = öryggisbil

Mynd 3: Lifun án versnunar sjúkdóms í þýðishópnum með gBRCAmut byggt á IRC mati – NOVA (meðferðarþýði)



Mynd 4: Lifun án versnunar sjúkdóms í heildar þýðishópnum án gBRCAmut byggt á IRC mati – NOVA (meðferðarþýði)



Aukaendapunktur fyrir verkun í NOVA

Við lokagreiningu var miðgildi PFS2 hjá gBRCAmut þýðishópnum 29,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 22,7 mánuði hjá sjúklingum sem fengu lýfleysu (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). Miðgildi PFS2 hjá þýðishópnum án gBRCAmut var 19,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 16,1 mánuð hjá sjúklingum sem fengu lýfleysu (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

Við lokagreiningu á heildarlifun var miðgildi heildarlifunar hjá gBRCAmut þýðishópnum (n = 203) 40,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 38,1 mánuð hjá sjúklingum sem fengu lýfleysu (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Fullnusta þýðis (cohort maturity) hjá gBRCAmut þýðishópnum var 76%. Miðgildi heildarlifunar hjá þýðishópnum án gBRCAmut (n = 350) var 31,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 34,8 mánuði hjá sjúklingum sem fengu lýfleysu (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Fullnusta þýðis hjá þýðishópnum án

gBRCAmut var 79%.

Niðurstöður sem sjúklingar tilkynntu um sjálfir

Upplýsingar varðandi niðurstöður sem sjúklingar tilkynntu um sjálfir, fengnar með notkun viðurkenndra kannana (FOSI og EQ-5D), gefa til kynna að sjúklingar sem fengu meðferð með niraparíbi hafi ekki tilkynnt um neinn mun samanborið við lyfleysu hvað varðar lífsgæði (QoL, *quality of life*).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Zejula hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í eggjastokkum, nema rákavöðvasarkmeini og kímfrumuæxlum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf staks 300 mg skammts af niraparíbi á fastandi maga var niraparíð mælanlegt í blóðvökva innan 30 mínútna og meðal hámarksþéttni (C_{max}) niraparíbs var náð eftir u.þ.b. 3 klst. [804 ng/ml (% CV:50,2%)]. Eftir inntöku margra skammta af niraparíbi á bilinu 30 mg til 400 mg einu sinni á dag var uppsöfnun niraparíbs u.þ.b. 2- til 3-föld.

Altæk útsetning (C_{max} og AUC) fyrir niraparíbi jókst í samræmi við skammta þegar skammturinn af niraparíbi jókst úr 30 mg í 400 mg. Heildar aðgengi niraparíbs er u.þ.b. 73%, sem gefur til kynna lítil umbrot við fyrstu umferð í lifur. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum niraparíbs var breytileiki í aðgengi á milli einstaklinga metið sem 31% frávikshlutfall (CV).

Samhliða neysla fituríkrar máltíðar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf niraparíbs eftir gjöf 300 mg af niraparíð hylkjum.

Sýnt hefur verið fram á jafngildi taflna og hylkja. Þegar 108 sjúklingar með æxli höfðu fengið annaðhvort eina 300 mg töflu eða þrjú 100 mg hylki af niraparíbi á fastandi maga var 90% öryggisbil fyrir meðalhlfall margfeldismeðaltala C_{max} , AUC_{last} og AUC_{∞} fyrir töflu samanborið við hylki innan jafngildismarka (0,80 og 1,25).

Dreifing

Niraparíð var í meðallagi mikið prótínbundið í blóðvökva manna (83%), einkum albúmíni í sermi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum niraparíbs var dreifingarrúmmál (V_d/F) 1,311 l (miðað við 70 kg sjúkling) hjá krabbameinssjúklingum (frávikshlutfall (CV) 116%), sem gaf til kynna verulega dreifingu niraparíbs í vefi.

Umbrot

Niraparíð umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli karboxýlesterasa (CE) og myndar síðan óvirka megin umbrotsefnið M1. Í rannsókn á milli skammta og útskilnaðar reyndust M1 og M10 (M1 glúkúróníð sem myndast í kjölfarið) vera megin umbrotsefnin í blóðrás.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks 300 mg skammts af niraparíbi var helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir niraparíð á bilinu frá 48 til 51 klst. (u.þ.b. 2 dagar). Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndist heildar úthreinsun (CL/F) niraparíbs vera 16,5 l/klst. hjá krabbameinssjúklingum (frávikshlutfall 23,4%).

Brotthvarf niraparíbs fer að mestu fram í gegnum gall og lifur og í gegnum nýru. Eftir inntöku staks

300 mg skammts af [^{14}C]-niraparibi komu að meðaltali 86,2% (á bilinu 71% til 91%) af skammtinum fram í þvagi og hægðum í 21 dag. Geislavirkur skammtur kom fram sem nam 47,5% í þvagi (á bilinu 33,4% til 60,2%) og 38,8% í hægðum (á bilinu 28,3% til 47%). Í sýnum sem safnað var saman á 6 daga tímabili komu 40% af skammtinum fram í þvagi, að mestu leyti í formi umbrotsefna, og 31,6% af skammtinum kom fram í hægðum, að mestu leyti sem óbreytt niraparib.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt (kreatínínhreinsun 60-90 ml/mín.) og í meðallagi (30-60 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi dró lítillega úr úthreinsun niraparibs samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (7-17% hærri útsetning hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og 17-38% hærri útsetning hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi). Þessi munur á útsetningu er ekki talinn krefjast skammtaaðlögunar. Ekki varð vart við neina sjúklinga sem þegar voru með verulega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi og í blóðskilun í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum, hafði vægt skert lifrarstarfsemi ($n = 155$), sem þegar var til staðar, ekki áhrif á úthreinsun niraparibs. Í klínískri rannsókn hjá krabbameinssjúklingum þar sem NCI-ODWG viðmið voru notuð til að flokka skerðingu lifrarstarfseminnar var AUC_{inf} fyrir niraparibi hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi ($n = 8$) 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) sinnum AUC_{inf} fyrir niraparibi hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi ($n = 9$) eftir gjöf staks 300 mg skammts. Mælt er með skammtaaðlögun niraparibs hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Í meðallagi skert lifrarstarfsemi hafði hvorki áhrif á hámarksþéttni (C_{max}) niraparibs né á próteinbindingu niraparibs. Lyfjahvörf niraparibs hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þyngd, aldur og kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að hærri þyngd yki dreifingarrúmmál niraparibs. Þyngd hafði engin áhrif á úthreinsun niraparibs eða heildarútsetningu. Skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar er ekki talin nauðsynleg út frá lyfjahvarfasjónarmiði.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að hækkandi aldur dró úr úthreinsun niraparibs. Meðalútsetning hjá 91 árs gömlum sjúklingi var áætluð vera 23% hærri en hjá 30 ára gömlum sjúklingi. Hins vegar eru áhrif aldurs ekki talin krefjast skammtaaðlögunar.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn um kynþætti til að álykta um áhrif kynþátta á lyfjahvörf niraparibs.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til þess að rannsaka lyfjahvörf niraparibs hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Niraparib virkaði sem hemill á dópamín flutningssameindina DAT *in vitro* við þéttni sem var minni en útsetning hjá mönnum. Hjá músum juku stakir skammtar af niraparibi gildi dópamíns og umbrotsefna þess innan frumna í heilaberki. Minnkuð hreyfivirkni kom fram í annarri af tveimur rannsóknum á stökum skömmum hjá músum. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Ekki varð vart við nein áhrif á hegðunar- og/eða taugabreytur í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum við útsetningu í miðtaugakerfi sem var svipuð eða minni en áætluð meðferðarútsetning.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Vart varð við minnkaða myndun sæðisfrumna hjá rottum og hundum við útsetningu sem var minni en við klínískar aðstæður og gekk það að miklu leyti til baka innan 4 vikna eftir að skömmtun var hætt.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Niraparib olli ekki stökkbreytingum í prófi á víxlaðri stökkbreytingu baktería (Ames) en olli litningabrenslun í *in vitro* prófun á litningabreytingum hjá spendýrum og í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg hjá rottum. Þessi litningabrenslun er í samræmi við óstöðugt genamengi sem stafar af megin lyfhrifum niraparibs og gefur til kynna möguleika á eiturverkunum á erfðaeefni hjá mönnum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið framkvæmdar með niraparibi.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með niraparibi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Magnesíum sterat

Laktósaeinhýdrat

Skel hylkis

Títantvíoxíð (E 171)

Gelatín

Brilliant blue FCF (E 133)

Erýtrósín (E 127)

Tartrasín (E 102)

Prentblek

Skellakk (E 904)

Própýlenglýkól (E 1520)

Kalíum hýdroxíð (E 525)

Svart járnnoxíð (E 172)

Natríum hýdroxíð (E 524)

Póvidon (E 1201)

Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar, stakskammta þynnur úr aclar/PVC/álpappír í öskjum með 84×1 , 56×1 og 28×1 hörðu hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 34,7 mg af laktósaeinhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Grá sporöskjulaga (12 mm x 8 mm) filmuhúðuð tafla með áletruninni „100“ á annarri hliðinni og „Zejula“ á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zejula er ætlað til:

- einlyfjameðferðar sem viðhaldsmeðferð, eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi, hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið krabbamein á háu stigi (FIGO stig III og IV) í þekjuvef í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem höfuð svarað (fyllilega eða að hluta til) meðferðinni með platínulyfinu.
- einlyfjameðferðar sem viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið platínunæmt krabbamein á háu stigi í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem hafa svarað (fyllilega eða að hluta til) krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zejula skal hafin af og fara fram í umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við krabbameini í eggjastokkum

Ráðlagður upphafsskammtur Zejula er 200 mg (tvær 100 mg töflur) einu sinni á dag. Fyrir sjúklinga sem vega ≥ 77 kg og með blóðflagnafjölda í upphafi $\geq 150.000/\mu\text{l}$ er ráðlagður upphafsskammtur Zejula 300 mg (þrjár 100 mg töflur) einu sinni á dag (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Viðhaldsmeðferð við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum

Skammturinn er þrjár 100 mg töflur einu sinni á dag, sem jafngildir heildardagskammti sem nemur 300 mg.

Hvetja skal sjúklinga til að taka skammtinn nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Það að taka lyfið fyrir svefn getur hjálpað til við að draga úr ógleði.

Ráðlagt er að halda meðferð áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturhrif koma fram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti skal taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Skammtaöðlögun vegna aukaverkana

Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana er að finna í töflum 1, 2 og 3.

Almennt er mælt með því að gera fyrst hlé á meðferð (en ekki lengur en 28 daga í röð) til þess að gera sjúklingi kleift að jafna sig á aukaverkuninni og hefja síðan meðferðina að nýju með sama skammti. Ef aukaverkunin kemur fram að nýju er ráðlagt að gera hlé á meðferð og hefja síðan notkun á ný með minni skammtinum. Ef aukaverkunin er enn viðvarandi eftir að meira en 28 daga hlé hefur verið gert á skömmtun er mælt með því að hætta notkun Zejula. Ef ekki er unnt að meðhöndla aukaverkanir með því að gera hlé á skömmtun eða minnka þá er mælt með því að hætta notkun Zejula.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Skammtastærð í upphafi	200 mg	300 mg
Fyrri skammtaminnkun	100 mg/dag	200 mg/dag (tvær 100 mg töflur)
Seinni skammtaminnkun	Hætta skal notkun Zejula.	100 mg/dag ^a (ein 100 mg tafla)

^a Ef þörf er á frekar minnkun undir 100 mg/dag skal hætta notkun Zejula.

Tafla 2: Breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana en á blóð

Aðrar meðferðartengdar aukaverkanir en á blóð á CTCAE $\geq$ stigi 3, þegar forvarnarmeðferð er ekki talin möguleg eða aukaverkanir eru viðvarandi þrátt fyrir meðferð	Fyrsta skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga eða þar til aukaverkun hefur gengið til baka. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við skammtastærð í töflu 1.
	Annað skipti: - Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga eða þar til aukaverkun hefur gengið til baka. - Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti eða hætta notkun í samræmi við töflu 1.
Meðferðartengdar aukaverkanir á CTCAE $\geq$ stigi 3, sem vara lengur en 28 daga meðan sjúklingur fær Zejula 100 mg/dag	Hætta skal meðferð.

CTCAE= skilgreind fræðiheiti fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Tafla 3: Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana á blóð

Vart hefur orðið við aukaverkanir á blóð meðan á meðferð stendur með Zejula, einkum á upphafsstigi meðferðar. Því er mælt með því að hafa eftirlit með heildar blóðfrumnatalningu (CBC) vikulega á fyrstu mánuðum meðferðar og breyta skammtinum eftir þörfum. Eftir fyrsta mánuðinn er mælt með því að hafa eftirlit með heildar blóðfrumnatalningu mánaðarlega og með reglulegu millibili eftir það (sjá kafla 4.4). Það veltur á rannsóknargildum hvers sjúklings hvort hafa þarf vikulegt eftirlit meðan á öðrum mánuði stendur.	
Aukaverkanir á blóð sem kalla á blóðgjöf eða aðstoð við blóðmyndun með vaxtarþætti	Hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda sem nemur $\leq 10.000/\mu\text{l}$, skal íhuga blóðflagnagjöf. Ef aðrir áhættuþættir varðandi blæðingu eru fyrir hendi, svo sem samhliða gjöf segavarnarlyfja eða blóðflöguhemjandi lyfja, skal íhuga að gera hlé á notkun þessara lyfja og/eða veita blóðgjöf með meira

	magni blóðflagna. • Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1.
Blóðflagnatalning < 100.000/μl	Fyrsta skipti: • Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til blóðflagnafjöldi er á ný $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Hefja skal notkun Zejula á ný með sama eða minni skammti í samræmi við töflu 1 samkvæmt klínísku mati. • Ef blóðflagnafjöldi verður < 75.000/μl á einhverjum tímapunkti skal hefja notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. Annað skipti: • Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til blóðflagnafjöldi verður á ný $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. • Hætta skal notkun Zejula ef blóðflagnafjöldi hefur ekki náð viðundandi gildum innan 28 daga meðan á skammtahléi stendur eða ef skammtur sjúklings hefur þegar verið minnkaður í 100 mg einu sinni á dag.
Daufkyrningar < 1.000/μl eða Blóðrauði < 8 g/dl	• Gera skal hlé á notkun Zejula í að hámarki 28 daga og hafa eftirlit með blóðfrumnatalningu vikulega þar til daufkyrningafjöldi verður á ný $\geq 1.500/\mu\text{l}$ eða blóðrauði verður á ný $\geq 9 \text{ g/dl}$. • Hefja skal notkun Zejula á ný með minni skammti í samræmi við töflu 1. • Hætta skal notkun Zejula ef daufkyrningar og/eða blóðrauði hafa ekki náð viðunandi gildum innan 28 daga meðan á skammtahléi stendur eða ef skammtur sjúklings hefur þegar verið minnkaður í 100 mg einu sinni á dag.
Staðfest greining á mergrangvexti (MDS, <i>myelodysplastic syndrome</i>) eða bráðu kyrningahvítblæði (AML, <i>acute myeloid leukaemia</i>)	• Hætta skal notkun Zejula varanlega.

Léttir sjúklingar í viðhaldsmeðferð við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum

U.þ.b. 25% sjúklinganna í NOVA rannsókninni vógu innan við 58 kg og u.þ.b. 25% sjúklinganna vógu meira en 77 kg. Nýgengi aukaverkana af stigi 3 eða 4 var hærra hjá léttum sjúklingum (78%) en hjá þungum sjúklingum (53%). Aðeins 13% léttu sjúklinganna fengu áfram 300 mg skammt eftir lotu 3. Íhuga má upphafsskammt sem nemur 200 mg handa sjúklingum sem vega minna en 58 kg.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem eru 75 ára eða eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun; sýna skal aðgát við notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (annaðhvort er

aspartat aminótransferasi (ASAT) > eðlileg efri mörk (ULN) og heildarbilirúbín $\leq$ ULN eða hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín $> 1,0 \times - 1,5 \times$ ULN). Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN) er ráðlagður upphafsskammtur Zejula 200 mg einu sinni á sólarhring. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín $> 3 \times$ ULN); sýna skal aðgát við notkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) færnistöðu 2 til 4
Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með ECOG færnistöðu 2 til 4.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun niraparibs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Zejula er ætlað til inntöku.

Ráðlagt er að taka Zejula töflur án matar (a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) eða ásamt léttri máltíð (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir á blóð

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á blóð (blóðflagnafæð, blóðleysi, dauflýringafæð) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zejula (sjá kafla 4.8). Líttir sjúklingar eða sjúklingar með minna magn blóðflagna í upphafi geta verið í aukinni hættu á að fá blóðflagnafæð af stigi 3 eða hærra (sjá kafla 4.2).

Mælt er með því að gera rannsókn á heildar blóðfrumnafjölda vikulega fyrsta mánuðinn og framkvæma síðan mánaðarlegt eftirlit næstu 10 mánuði meðferðar og með reglulegu millibili eftir það til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á blóðmeinafræðilegum breytum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Ef sjúklingur fær verulega, viðvarandi eiturvekun á blóð, þ.m.t. blóðfrumnafæð, sem gengur ekki til baka innan 28 daga eftir að hlé er gert á meðferð skal hætta notkun Zejula.

Vegna hættu á blóðflagnafæð skal gæta varúðar við notkun segavarnarlyfja og lyfja sem vitað er að draga úr blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.8).

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði (MDS/AML), þ.m.t. banvæn tilvik, komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Zejula sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð (sjá kafla 4.8).

Í klínískum rannsóknum var lengd meðferðar með Zejula hjá sjúklingum áður en mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði komu fram á bilinu frá 0,5 mánuðum til $> 4,9$ ára. Þessi tilvik voru dæmigerð fyrir afleiddan mergrangvöxt/brátt kyrningahvítblæði í tengslum við krabbameinsmeðferð. Allir sjúklingarnir höfðu fengið krabbameinslyfjameðferðir með platínu og margir höfðu einnig fengið

önnur lyf sem valda DNA skemmdum og geislameðferð. Sumir sjúklingar höfðu sögu um beinmergsbælingu. Í NOVA rannsókninni var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis hærra í *gBRCAmut* þýðishópnum (7,4%) en í þýðishópnum án *gBRCAmut* (1,7%).

Ef grunur er um mergrangvöxt, brátt kyrningahvítblæði eða langvarandi eiturvekanir á blóðmynd, á að vísa sjúklingnum til blóðsjúkdómalæknis fyrir frekara mat. Ef mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði eru staðfest skal hætta meðferð með Zejula og meðhöndla sjúklinginn á viðeigandi hátt.

Háþrýstingur, þ.m.t. háþrýstingskreppa

Tilkynnt hefur verið um háþrýsting, þ.m.t. háþrýstingskreppu, við notkun Zejula (sjá kafla 4.8). Ná skal viðunandi stjórn á háþrýstingi sem fyrir er áður en meðferð er hafin með Zejula. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi að minnsta kosti vikulega í tvo mánuði, eftirlit mánaðarlega eftir það fyrsta árið og síðan með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur með Zejula. Íhuga má eftirlit með blóðþrýstingi heima við hjá viðeigandi sjúklingum með fyrirmælum um að hafa samband við lækinn ef blóðþrýstingurinn hækkar.

Háþrýsting skal meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum auk þess að aðlaga skammtinn af Zejula (sjá kafla 4.2) ef á þarf að halda. Í klínísku áætluninni var blóðþrýstingur mældur á degi 1 í hverri 28 daga lotu meðan sjúklingar fengu Zejula. Í flestum tilvikum náðist viðunandi stjórn á háþrýstingi með hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð, hvort sem skammturinn af Zejula var aðlagður eða ekki (sjá kafla 4.2). Hætta skal notkun Zejula ef háþrýstingskreppa kemur fram eða ef ekki er unnt að ná viðunandi stjórn á lækisfræðilega marktækum háþrýstingi með blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Greint hefur verið frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) hjá sjúklingum sem fá Zejula (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæf afturkræf taugafræðileg röskun sem getur einkenst af einkennum sem þróast hratt, þ.m.t. krampar, höfuðverkur, breytt hugarástand, sjóntruflanir eða barkarblinda (cortical blindness), með eða án meðfylgjandi háþrýstings. Sjúkdómsgreiningu PRES þarf að staðfesta með heilaskönnun, helst með segulómun (MRI).

Ef PRES hefur verið staðfest er ráðlagt að hætta meðferð með Zejula og meðhöndla einkenni, þ.m.t. háþrýsting. Öryggi þess að hefja aftur meðferð með Zejula hjá sjúklingum sem áður hafa fengið PRES er ekki þekkt.

Meðganga/getnaðarvarnir

Ekki skal nota Zejula á meðgöngu eða handa konum á barneignaraldri sem ekki vilja nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Zejula (sjá kafla 4.6). Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á gögnum um sjúklinga með meðalskerta lifrarstarfsemi getur útsetning fyrir niraparíbi verið aukin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast á náið með þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Laktósi

Zejula filmuhúðaðar töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir varðandi lyfhrif

Samhliða notkun niraparibs með bóluefnum eða ónæmisbælandi lyfjum hefur ekki verið rannsökuð.

Upplýsingar varðandi notkun niraparibs samhliða frumuskemmandi lyfjum eru takmarkaðar. Því skal gæta varúðar ef niraparib er notað samhliða bóluefnum, ónæmisbælandi lyfjum eða með öðrum frumuskemmandi lyfjum.

Milliverkanir varðandi lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á niraparib

Niraparib sem hvarfefni CYP (CYP1A2 og CYP3A4)

Niraparib er hvarfefni karboxýlesterasa (CE) og UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) *in vivo*. Oxandi umbrot niraparibs eru hverfandi *in vivo*. Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli (t.d. itrakónasóli, ritónavíri og klaritrómýsíní) eða örvi CYP ensím (t.d. rifampíní, karbamasepíní og fenýtóíní).

Niraparib sem hvarfefni útflæðisflutningsprótína (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, og MATE1/2)

Niraparib er hvarfefni P-glýkóprótíns (P-gp) og BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). En vegna mikils gegndræpis og aðgengis er hins vegar ólíklegt að hætta sé á klínískt marktækum milliverkunum við lyf sem hafa hamlandi áhrif á þessi flutningsprótín. Því er engin þörf á að aðlaga skammta fyrir Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli P-gp (t.d. amiodaróní, verapamíli) eða BCRP (t.d. osimertinibí, velpatasvíri og eltrombopagí).

Niraparib er ekki hvarfefni útflæðisdælu gallsalta (BSEP, *bile salt export pump*) eða próteina sem tengjast fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)). Megin umbrotsefnið, M1, er ekki hvarfefni P-gp, BCRP, BSEP eða MRP2. Niraparib er ekki hvarfefni fjöllyfja- og eiturrútpressunar flutningsprótíns (multidrug and toxin extrusion (MATE)) 1 eða 2, en M1 er hvarfefni beggja.

Niraparib sem hvarfefni upptökuflutningsprótína í lifur (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hvorki niraparib né M1 eru hvarfefni pólýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir 1B1 (OATP1B1) eða 1B3 (OATP1B3), eða flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 1 (OCT1). Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli OATP1B1 eða 1B3 (t.d. gemfibrozilí, ritónavíri), eða OCT1 (t.d. dolutegravíri) upptökuflutningsprótínum.

Niraparib sem hvarfefni upptökuflutningsprótína í nýrum (OAT1, OAT3, and OCT2)

Hvorki niraparib né M1 eru hvarfefni flutningsprótína sem flytja lífrænar anjónir 1 (OAT1), 3 (OAT3), eða flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 2 (OCT2). Engin þörf er á aðlögun skammta af Zejula þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að hamli OAT1 (t.d. próbenesíði) eða OAT3 (t.d. próbenesíði, díklófenakí), eða OCT2 upptökuflutningsprótínum (t.d. címetidíní, kínidíní).

Áhrif niraparibs á önnur lyf

Hömlun CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar neinna virkra CYP ensíma sem valda umbrotum lyfja, þ.e.a.s. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5.

Þótt ekki sé búist við hömlun af völdum CYP3A4 í lifur hefur möguleg virkni til að hamla CYP3A4 í þörmum ekki verið staðfest við viðeigandi þéttni niraparibs. Því er ráðlagt að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt virkum efnum með CYP3A4-háð umbrot og einkum ef þau hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. cíklósporín, takrólímús, alfentaníl, ergótamín, pímosíð, quetíapín og halófantrín).

Hömlun UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT)

Niraparib sýndi engin hamlandi áhrif á UGT ísóform (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) við skammta allt að 200 μM *in vitro*. Því er möguleikinn á klínískt marktækri hömlun UGT með niraparib hverfandi.

Virkjun CYP (CYP1A2 og CYP3A4)

Hvorki niraparib né M1 eru CYP3A4 virkjar *in vitro*. Niraparib er vægur CYP1A2 virkir *in vitro* við mikla þéttni og ekki er hægt að útiloka klínískt vægi þessara áhrifa algjörlega. M1 er ekki CYP1A2 virkir. Því er ráðlagt að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt virkum efnum með CYP1A2-háð umbrot og einkum ef þau hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. klósapín, þeófyllín og rópíniról).

Hömlun útflæðisflutningsprótína (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ekki hemill BSEP eða MRP2. Niraparib hamlar P-gp örlítið *in vitro* og BCRP sem nemur $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ og $5,8 \mu\text{M}$, í þessari röð. Því er ekki hægt að útiloka klínískt marktæka milliverkun í tengslum við hömlun þessara útflæðisflutningsprótína, þótt hún sé ólíkleg. Ráðlagt er að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt hvarfefnum BCRP (írínótekani, rosuvastatíni, simvastatíni, atorvastatíni og metótrexati).

Niraparib er hemill MATE1 og -2, með IC_{50} sem nemur $0,18 \mu\text{M}$ og $\leq 0,14 \mu\text{M}$, í þessari röð. Ekki er unnt að útiloka aukna blóðvökvapþéttni lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni þessara flutningsprótína (t.d. metformín).

Helsta megin umbrotsefnið, M1, virðist ekki vera hemill P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eða MATE1/2.

Hömlun upptökuflutningsprótína í lifur (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar pólýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir 1B1 (OATP1B1) eða 1B3 (OATP1B3).

Niraparib hamlar flutningsprótíni fyrir lífrænar katjónir 1 (OCT1) afar lítið *in vitro*, sem nemur $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Ráðlagt er að sýna aðgát þegar niraparib er notað ásamt virkum efnum sem gangast undir upptökuflutning fyrir tilstilli OCT1, svo sem metformíni.

Hömlun upptökuflutningsprótína í nýrum (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hvorki niraparib né M1 eru hemlar flutningsprótína sem flytja lífrænar anjónir 1 (OAT1), 3 (OAT3), og flutningsprótína fyrir lífrænar katjónir 2 (OCT2).

Allar klínískar rannsóknir hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri ættu ekki að verða þungaðar meðan á meðferðinni stendur og ættu ekki að vera þungaðar þegar meðferðin er hafin. Framkvæma skal þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammtinn af Zejula.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun niraparib á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar með tilliti til eiturvekana á æxlun og þroska. Byggt á verkunarhætti niraparibs gæti það hins vegar valdið skaða á fósturvísnum eða fósturum, þ.m.t. fósturdauða og vansköpunum, þegar það er gefið á meðgöngu.

Ekki má nota Zejula á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort niraparib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól.

Konur mega ekki hafa barn á brjósti meðan á gjöf Zejula stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi. Vart varð við afturkræfa minnkun á myndun sæðisfrumna hjá rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zejula hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem taka Zejula kunna að finna fyrir þróttleysi, þreytu, sundli eða erfiðleikum við að einbeita sér. Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum ættu að sýna aðgát við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir af öllum stigum sem komu fram hjá $\geq 10\%$ af 851 sjúklingi sem fékk einlyfjameðferð með Zejula í samantekt gagna úr PRIMA (upphafsskammtur 200 mg eða 300 mg) og NOVA rannsóknunum voru ógleði, blóðleysi, blóðflagnafæð, þreyta, hægðatregða, uppköst, höfuðverkur, svefnleysi, fækkun blóðflagna, daufkyrningafæð, kviðverkur, minnkuð matarlyst, niðurgangur, mæði, háþrýstingur, þróttleysi, sundl, fækkun daufkyrninga, hósti, liðverkir, bakverkir, fækkun á hvítum blóðfrumum og hitakóf.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar $> 1\%$ (tíðni af völdum meðferðar) voru blóðflagnafæð og blóðleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Vart varð við eftirfarandi aukaverkanir byggð á klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með Zejula (sjá töflu 4).

Tíðni aukaverkana byggð á safngreiningu aukaverkana úr PRIMA og NOVA rannsóknum (fastur upphafsskammtur 300 mg/dag) þar sem útsetning sjúklinga er þekkt og er skilgreind sem:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana af öllum CTCAE stigum	Tíðni aukaverkana af CTCAE stigi 3 eða 4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar Þvagfærasýking Algengar Berkjubólga, tárubólga	Sjaldgæfar Þvagfærasýking, berkjubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar Mergrangvöxtur/brátt kynningahvítblæði ^a	Algengar Mergrangvöxtur/brátt kynningahvítblæði ^a
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkynningafæð, hvítkornafæð Sjaldgæfar Blóðfrumnafæð, daufkynningafæð ásamt hita	Mjög algengar Blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkynningafæð Algengar Hvítkornafæð Sjaldgæfar Blóðfrumnafæð, daufkynningafæð ásamt hita
Ónæmiskerfi	Algengar Ofnæmi ^b	Sjaldgæfar Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst Algengar Blóðkalíumlækkunr	Algengar Blóðkalíumlækkun Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar Svefnleysi Algengar Kvíði, þunglyndi, vitræn skerðing ^c Sjaldgæfar Ruglástand	Sjaldgæfar Svefnleysi, kvíði, þunglyndi, ruglástand
Taugakerfi	Mjög algengar Höfuðverkur, sundl Algengar Bragðtruflun Mjög sjaldgæfar Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) ^a	Sjaldgæfar Höfuðverkur
Hjarta	Mjög algengar Hjartsláttarónot Algengar Hraðtaktur	
Æðar	Mjög algengar Háþrýstingur Mjög sjaldgæfar Háþrýstingskreppa	Algengar Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Andnauð, hósti, nefkoksbólga Algengar Blóðnasir Sjaldgæfar Millivefslungnabólga	Sjaldgæfar Mæði, blóðnasir, lungnabólga

Flokkun eftir líffærum	Tíðni aukaverkana af öllum CTCAE stigum	Tíðni aukaverkana af CTCAE stigi 3 eða 4
Meltingarfæri	Mjög algengar Ógleði, hægðatregða, uppköst, kviðverkur, niðurgangur, meltingarónot Algengar Munnþurrkur, þanin kviður, bólga í slímhimnu, munnbólga	Algengar Ógleði, uppköst, kviðverkur Sjaldgæfar Niðurgangur, hægðatregða, bólga í slímhimnu, munnbólga, munnþurrkur
Húð og undirhúð	Algengar Ljósnaemi, útbrot	Sjaldgæfar Ljósnaemi, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar Bakverkir, liðverkir Algengar Vöðvaverkir	Sjaldgæfar Bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta, þróttleysi Algengar Útlímabjúgur	Algengar Þreyta, þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkað ASAT, hækkað kreatínín í blóði, hækkað ALAT, hækkaður alkalínfosfatasi í blóði, þyngdartap	Algengar Hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkað ALAT Sjaldgæfar Hækkað ASAT, hækkaður alkalínfosfatasi í blóði

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (Almennar skilgreiningar á aukaverkunum) útgáfa 4,02

^a Byggt á klínískri rannsókn á niraparíbi. Takmarkast ekki við einlyfja lykilrannsóknina ENGOT-OV16.

^b Felur í sér ofnæmi, lyfjaofnæmi, bráðaofnæmislík viðbrögð, lyfjaútbrot, ofnæmisbjúg og ofsakláða.

^c Felur í sér skert minni, skerta einbeitingu.

Tíðni aukaverkana sem komu fram hjá þeim hópi sjúklinga sem fengu 200 mg upphafsskammt af Zejula byggt á þyngd í upphafi eða blóðflagnafjöldi var svipuð eða lægri samanborið við hópinn sem fékk fastan upphafsskammt 300 mg (tafla 4).

Sjá tilteknar upplýsingar varðandi tíðni blóðflagnafæðar, blóðleysis og daufkyrningafæðar hér að neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á blóð (blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð), þar með talið samkvæmt klínískum greiningum og/eða rannsóknarniðurstöðum, komu yfirleitt fram snemma meðan á meðferð stóð með niraparíbi og nýgengi minnkaði með tímanum.

Í NOVA og PRIMA sýndu sjúklingar sem uppfylltu skilmerki fyrir Zejula meðferð eftirfarandi blóðmeinafræðilegar breytur í upphafi: heildar daufkyrningafjöldi (ANC) ≥ 1.500 frumur/ μ l; blóðflögur ≥ 100.000 frumur/ μ l og blóðrauði ≥ 9 g/dl (NOVA) eða ≥ 10 g/dl (PRIMA) fyrir meðferð. Í klínísku áætluninni fólst meðferð á aukaverkunum á blóð í eftirliti á rannsóknarniðurstöðum og breytingum á skömmtum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fengu upphafsskammt Zejula í PRIMA samkvæmt þyngd í upphafi eða blóðflagnafjöldi dró úr blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð af stigi 3 úr 48% í 21%, 36% í 23% og 24% í 15%, talið upp í sömu röð, sem er lægri tíðni samanborið við hópinn sem fékk fastan 300 mg upphafsskammt. Meðferð var hætt vegna blóðflagnafæðar, blóðleysis og daufkyrningafæðar

hjá 3%, 3% og 2% sjúklinga, talið upp í sömu röð.

Blóðflagnafæð

Í PRIMA fengu 39% sjúklinga sem fengu Zejula blóðflagnafæð af stigi 3/4 samanborið við 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 22 dagar (á bilinu 15 til 335 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 6 dagar (á bilinu 1 til 374 dagar). Meðferð var hætt vegna blóðflagnafæðar hjá 4% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 60% sjúklinga blóðflagnafæð af einhverju stigi og 34% sjúklinganna fengu blóðflagnafæð af stigi 3/4. Hjá sjúklingum með lægri blóðflagnafjölda í upphafi en $180 \times 10^9/l$ kom blóðflagnafæð af öllum stigum og af stigi 3/4 hjá 76% og 45% sjúklinga, í þessari röð. Miðgildi tímans þar til blóðflagnafæð kom fram, burtséð frá stigi og blóðflagnafæð af stigi 3/4, var 22 og 23 dagar, í þessari röð. Tíðni nýgengi blóðflagnafæðar eftir að miklar breytingar voru gerðar á skömmtum á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar, frá lotu 4, var 1,2%. Miðgildi lengdar tilfella blóðflagnafæðar af öllum stigum var 23 dagar og miðgildi lengdar tilfella blóðflagnafæðar af stigi 3/4 var 10 dagar. Mögulega eru sjúklingar sem fá meðferð með Zejula og fá blóðflagnafæð í aukinni blæðingahættu. Innan klínísku áætlunarinnar fólst meðferð við blóðflagnafæð í eftirliti á rannsóknarniðurstöðum, breytingum á skömmtum og blóðflagnagjöf, eftir því sem við átti (sjá kafla 4.2). Notkun var hætt vegna tilfella blóðflagnafæðar (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna) hjá u.þ.b. 3% sjúklinga.

Í NOVA kom blæðing fram hjá 13% (48/367) sjúklinga samtímis blóðflagnafæð; öll blæðingartilfelli sem komu fram samtímis blóðflagnafæð voru af alvarleikastigi 1 eða 2, nema eitt tilfelli þar sem um var að ræða depilblæðingu og margúl af stigi 3 sem komu fram samtímis blóðfrumnafæð sem er alvarleg aukaverkun. Blóðflagnafæð var algengari hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda í upphafi minni en $180 \times 10^9/l$. U.þ.b. 76% sjúklinga sem voru með minna magn blóðflagna í upphafi ($< 180 \times 10^9/l$) og fengu Zejula, fengu blóðflagnafæð af einhverju stigi og 45% sjúklinga fengu blóðflagnafæð af stigi 3/4. Blóðfrumnafæð kom fram hjá $< 1\%$ sjúklinga sem fengu niraparib.

Blóðleysi

Í PRIMA fengu 31% sjúklinga sem fengu Zejula blóðleysi af stigi 3/4 samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 80 dagar (á bilinu 15 til 533 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 7 dagar (á bilinu 1 til 119 dagar). Meðferð var hætt vegna blóðleysis hjá 2% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 50% sjúklinga blóðleysi af einhverju stigi og 25% fengu blóðleysi af stigi 3/4. Miðgildi tímans þar til blóðleysi kom fram af einhverju stigi var 42 dagar og 85 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Miðgildi lengdar blóðleysis af einhverju stigi var 63 dagar og 8 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Blóðleysi af öllum stigum gæti orðið viðvarandi meðan á meðferð stendur með Zejula. Innan klínísku áætlunarinnar fólst meðferð við blóðleysi í eftirliti á rannsóknarniðurstöðum, breytingum á skömmtum (sjá kafla 4.2) og með gjöf rauðra blóðfrumna þegar við átti. Notkun var hætt vegna blóðleysis hjá 1% sjúklinga.

Daufkyrningafæð

Í PRIMA fengu 21% sjúklinga sem fengu Zejula daufkyrningafæð af stigi 3/4 samanborið við 1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 29 dagar (á bilinu 15 til 421 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 8 dagar (á bilinu 1 til 42 dagar). Meðferð var hætt vegna daufkyrningafæðar hjá 2% sjúklinga sem fengu niraparib.

Í NOVA fengu u.þ.b. 30% sjúklinga daufkyrningafæð af einhverju stigi og 20% sjúklinganna fengu daufkyrningafæð af stigi 3/4. Miðgildi tímans þar til daufkyrningafæð kom fram af einhverju stigi var 27 dagar og 29 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Miðgildi lengdar tilfella daufkyrningafæðar af einhverju stigi var 26 dagar og 13 dagar fyrir tilfelli af stigi 3/4. Auk þess var hvítornavaxtarþáttur (G-CSF, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) gefinn u.þ.b. 6% sjúklinga sem fengu niraparib sem samhliða meðferð við daufkyrningafæð. Notkun var hætt vegna tilfella daufkyrningafæðar hjá 2% sjúklinga.

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Í klínískum rannsóknum kom mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði fram hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með Zejula, þar af voru 41% tilvikanna banvæn. Tíðnin var hærri hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið tvær eða fleiri umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð með platínu og voru með *gBRCAmut* eftir 75 mánaða eftirfylgni lifunar. Hjá öllum sjúklingum voru þættir til staðar sem hugsanlega stuðluðu að myndun mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis þar sem þeir höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð með platínu. Margir höfðu einnig fengið önnur lyf sem valda DNA skemmdum og geislameðferð. Flestar tilkynningarnar voru hjá *gBRCAmut* arfberum. Sumir sjúklingar höfðu sögu um krabbamein eða um beinmergsbælingu.

Í PRIMA var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 2,3% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 1,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu með eftirfylgni í allt að 74 mánuði.

Í NOVA hjá sjúklingum með endurkomið krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið að minnsta kosti tvær umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð með platínu var heildartíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 3,8% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í 75 mánaða eftirfylgni. Hjá þýðishópnum með *gBRCAmut* og án *gBRCAmut* var tíðni mergrangvaxtar/bráðs kyrningahvítblæðis 7,4% og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu Zejula og 3,1% og 0,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, talið upp í sömu röð.

Háþrýstingur

Í PRIMA kom fram háþrýstingur af stigi 3/4 hjá 6% sjúklinga sem fengu Zejula samanborið við 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu þar sem miðgildi tímans frá fyrsta skammti þar til tilfelli kom fyrst fram var 50 dagar (á bilinu 1 til 589 dagar) og miðgildi lengdar tilfella var 12 dagar (á bilinu 1 til 61 dagar). Engir sjúklingar hættu meðferð með Zejula vegna háþrýstings.

Í NOVA kom háþrýstingur af hvaða stigi sem var fram hjá 19,3% sjúklinga sem fengu Zejula. Háþrýstingur af stigi 3/4 kom fram hjá 8,2% sjúklinga. Háþrýstingur var strax meðhöndlaður með blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Notkun var hætt vegna háþrýstings hjá < 1% sjúklinga.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er fyrir hendi við ofskömmtnun Zejula og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest. Ef ofskömmtnun á sér stað skulu lækna fylgja almennum stuðningsaðgerðum og veita einkennamiðaða meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK02.

Verkunarháttur og lyfhrif

Niraparib er hemill pólý-(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) ensímanna PARP-1 og PARP-2 sem hafa hlutverki að gegna við DNA viðgerðir. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að frumuskemmandi áhrif af

völdum niraparibs kunna að fela í sér hömlun á PARP ensímavirkni og aukinni myndun PARP-DNA klósambanda sem valda DNA skemmdum, stýrðum frumudauða og frumudauða. Aukin frumuskemmandi áhrif af völdum niraparibs komu fram í frumulínum æxla, ásamt eða án skorts á BRCA (*BR*east *C*ancer *A*ntigen) 1 og 2 krabbameinsbælandi genum. Þegar réttstæð (orthotopic) ósamgena krabbameinsæxli úr sjúklingum (PDX) með krabbamein á háu stigi í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum voru ræktuð í músum reyndist niraparib draga úr æxlisvexti í BRCA 1 og 2 stökkbrigði, í BRCA villigerð án samstæðrar endurröðunar (HR, *homologous recombination*) og í æxlum sem voru af BRCA villigerð en án greinanlegs skorts á samstæðri endurröðun.

Verkun og öryggi

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við krabbameini í eggjastokkum

PRIMA var 3. stigs tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem sjúklingum ($n = 733$) sem hafa svarað, fyllilega eða að hluta til, fyrstavals krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi er slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá niraparib eða viðeigandi lyfleysu. PRIMA hófst með upphafsskammti 300 mg einu sinni á dag hjá 475 sjúklingum (þar sem 317 var slembiraðað í niraparib hópinn og 158 í lyfleysuhópinn) samfelldt í 28 daga lotum. Upphafsskammtinum í PRIMA var breytt samkvæmt breytingu númer 2 í rannsóknaskrá. Frá þeim tímapunkti var sjúklingum sem voru ≥ 77 kg í upphafi og fjöldi blóðflagna í upphafi var $\geq 150.000/\mu\text{l}$ gefið niraparib 300 mg ($n = 34$) eða lyfleysu daglega ($n = 21$) á meðan sjúklingum sem voru < 77 kg í upphafi eða með fjölda blóðflagna $< 150.000/\mu\text{l}$ var gefið niraparib 200 mg ($n = 122$) eða lyfleysu daglega ($n = 61$).

Sjúklingum var slembiraðað eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar með platínulyfi með eða án skurðaðgerðar. Þátttakendum var slembiraðað innan 12 vikna frá fyrsta degi síðustu lotu krabbameinsmeðferðar. Þátttakendur fengu ≥ 6 og ≤ 9 meðferðarlotur með platínulyfi. Í kjölfar skurðaðgerðar þar sem hluti æxlis var fjarlægður fengu þátttakendur ≥ 2 meðferðarlotur með platínulyfi eftir skurðaðgerð. Sjúklingar sem höfðu fengið bevacizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð en gátu ekki fengið bevacizumab sem viðhaldsmeðferð voru ekki útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með PARP hemli áður, þ.m.t. með niraparib. Sjúklingar sem fengu undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum og gengust í kjölfarið undir skurðaðgerð þar sem hluti æxlis var fjarlægður gátu haft sýnilegar eftirstöðvar sjúkdóms eða engar eftirstöðvar sjúkdóms. Sjúklingar með sjúkdóm á stigi III sem höfðu fengið æxlið fjarlægt að fullu (þ.e. engar sýnilegar eftirstöðvar sjúkdóms) eftir æxlisminnkun með skurðaðgerð (primary debulking surgery) voru útilokaðir. Slembiröðun var lagskipt samkvæmt bestu svörun á meðan fyrstavals meðferð með platínulyfi stóð (full svörun (CR, *complete response*) eða hlutasvörun (PR, *partial response*)), undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum (NACT) (já eða nei) og prófun á skorti á samstæðri endurröðun (HRD) [jákvætt (HR deficient) eða neikvætt (HR proficient) eða ekki vitað]. Prófun á HRD fór fram með notkun HRD prófs á æxlisvef sem fenginn var við upphaflega greiningu. CA-125 gildin þurftu að vera eðlileg (eða $> 90\%$ lækkan CA-125) á meðan fyrstavals meðferð sjúklingsins stóð og að haldast stöðug í a.m.k. 7 daga.

Sjúklingar hófu meðferð í lotu 1/á degi 1 (C1/D1) með niraparib 200 eða 300 mg eða viðeigandi lyfleysu sem gefin var daglega í samfelldum 28 daga lotum. Klínískt eftirlit fóru fram í hverri lotu (4 vikur $\pm$ 3 dagar).

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) ákvörðuð með óháðu, blinduðu miðlægu mati (BICR) samkvæmt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, útgáfa 1.1). Próf á lifun án versnunar sjúkdóms var stigskipt: fyrst hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun (HR deficient) og síðan hjá heildarþýðinu. Aukaendapunktur verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2) og heildarlifun (tafla 5). Miðgildi aldurs var 62 ár hjá sjúklingum slembiraðað í niraparib hópinn (á bilinu 32 til 85 ár) eða lyfleysuhópinn (á bilinu 33 til 88 ár). Áttatíu og níu prósent allra sjúklinga voru af hvítum kynstofni. Sextíu og níu prósent sjúklinga sem var slembiraðað í niraparib hópinn og 71% sjúklinga sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn var með ECOG færnistöðu sem nam 0 við upphaf rannsóknar. Af heildarþýðinu voru 65% sjúklinga með sjúkdóm á III. stigi og 35% voru með sjúkdóm á IV. stigi. Hjá heildarþýðinu var upphafsstaður æxlis í eggjastokk hjá flestum sjúklingum ($\geq 80\%$); flestir sjúklingar ($> 90\%$) voru með æxli með

vefjafræðilegum einkennum í háluhimnum (serous histology). Sextíu og sjö prósent sjúklinga fengu undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum (NACT). Sextíu og níu prósent sjúklinga höfðu fengið fulla svörun við fyrstavals krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi. Í heildina höfðu 6 sjúklingar í hópnum sem fékk Zejula fengið bevacizumab sem fyrri meðferð við krabbameini í eggjastokkum.

PRIMA sýndi tölfræðilega marktæka bætingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem var slembraðað í niraparib hópinn samanborið við lyfleysuhópinn hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun og hjá heildarþýðinu (tafla 5 og mynd 1 og 2). Niðurstöður verkunar á lokagreiningu heildarlifunar eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður – PRIMA

	Þýði með skort á samstæðri endurröðun		Heildarþýði	
	Zejula (N = 247)	lyfleysa (N = 126)	Zejula (N = 487)	lyfleysa (N = 246)
Aðalendapunktur (ákvarðaður með óháðu, blinduðu miðlægu mati (BICR))				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms, mánuðir (95% CI)	21,9 (19,3; ekki hægt að meta)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-gildi	<0,0001		<0,0001	
Aukaendapunktur ^{a, b, c}				
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2), mánuðir (95% 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)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir ^d (95% CI)	71,9 (55,5; ekki hægt að meta)	69,8 (51,6; ekki hægt að meta)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

CI = öryggisbil

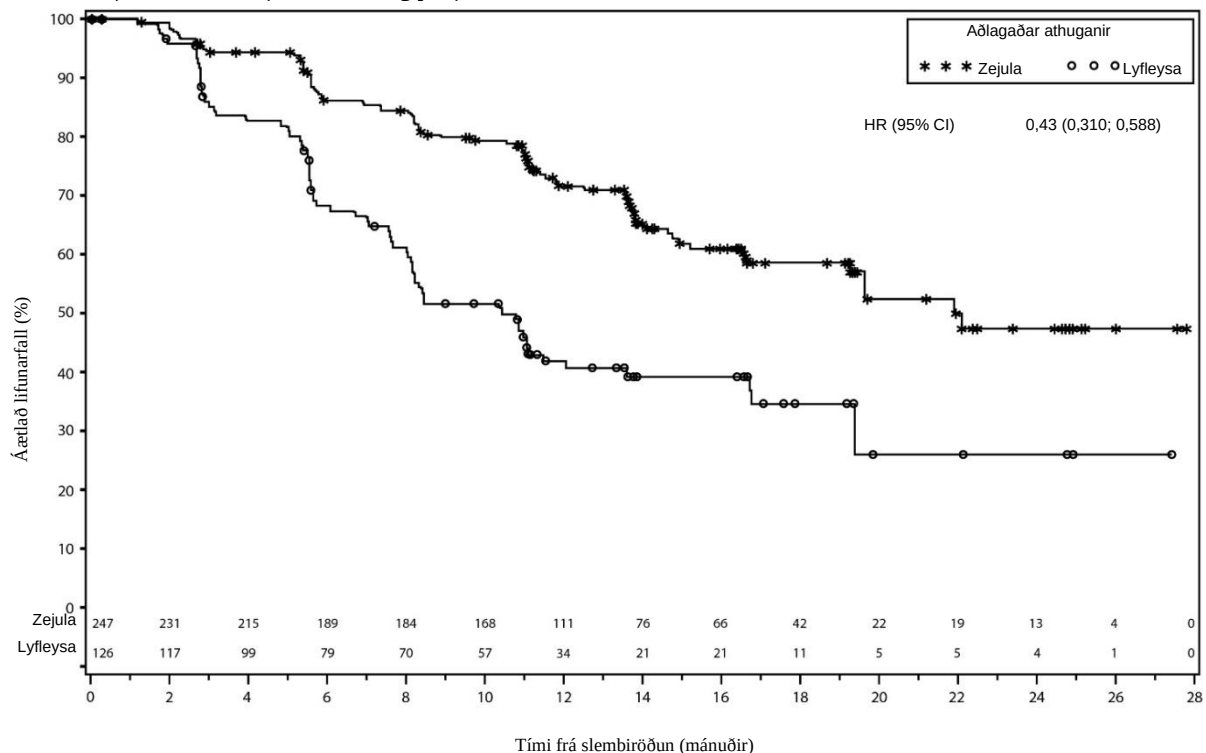
^a Gögn byggð á lokagreiningu.

^b Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun fengu 15,8% sjúklinga í Zejula hópnum meðferð með PARP-hemli síðar og hjá heildarþýðinu fengu 11,7% sjúklinga í Zejula hópnum meðferð með PARP-hemli síðar.

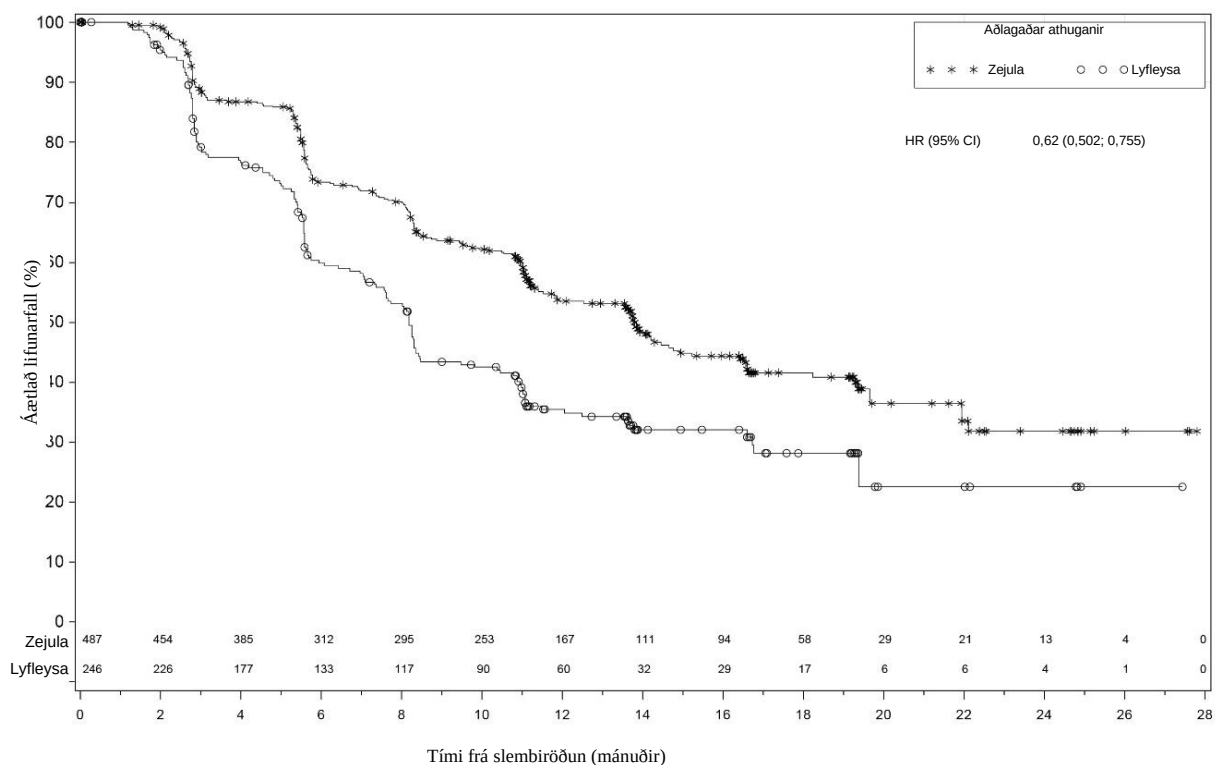
^c Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun fengu 48,4% sjúklinga í lyfleysuhópnum meðferð með PARP-hemli síðar og hjá heildarþýðinu fengu 37,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum meðferð með PARP-hemli síðar.

^d Heildarlifun samkvæmt fullmótuðum gögnum hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun var 49,6% og 62,5% hjá heildarþýðinu.

Mynd 1: Lifun án versunar sjúkdóms hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun (HR deficient) – PRIMA (meðferðarþýði)



Mynd 2: Lifun án versunar sjúkdóms hjá heildarþýðinu – PRIMA (meðferðarþýði)



Greining undirhópa fyrir lifun án versunar sjúkdóms

Hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun sást hættuhlutfallið fyrir lifun án versunar sjúkdóms 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) hjá undirhópi sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA*

stökkbreytingu ($n = 223$). Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun án *BRCA* stökkbreytingar ($n = 150$) var hættuhlutfall 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms hjá HR hæfa (proficient) þýðinu ($n = 249$) var 8,1 mánuður hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Zejula samanborið við 5,4 mánuði hjá lyfleysuhópnum með hættuhlutfall 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Samkvæmt könnunargreiningum undirhóp sjúklinga sem fengu 200 eða 300 mg skammt af Zejula byggt á upphafspyngd eða blóðflagnafjölda sást svipuð verkun (lifun án versnunar sjúkdóms metin af rannsakanda) með hættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) hjá þýðinu með skort á samstæðri endurröðun og með hættuhlutfall 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) hjá heildarþýðinu. Meðferðaráhrif með 200 mg skammti virtust minni en með 300 mg skammti hjá HR hæfa (proficient) undirhópnum.

Greining undirhópa fyrir heildarlifun

Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA* stökkbreytingu ($n = 223$), var greint frá hættuhlutfalli heildarlifunar sem var 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). Hjá undirhópi sjúklinga með skort á samstæðri endurröðun án *BRCA* stökkbreytingar ($n = 149$), kom fram hættuhlutfall sem var 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

Miðgildi heildarlifunar hjá HR hæfa (proficient) þýðinu ($n = 249$) var 36,6 mánuðir hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Zejula samanborið við 32,2 mánuði hjá lyfleysuhópnum, með hættuhlutfall sem var 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Viðhaldsmeðferð við endurkomnu platínunæmu krabbameini í eggjastokkum

Öryggi og verkun niraparibs til viðhaldsmeðferðar voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri alþjóðlegri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (NOVA) hjá sjúklingum með endurkomið platínunæmt krabbamein, einkum á háu stigi, í þekjuvef/háluhimnum í eggjastokkum, í eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, takmarkað við þá sem sýndu fulla svörun (CR, *complete response*) eða hlutasvörun (PR, *partial response*) í meira en sex mánuði eftir næstsíðustu krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi. Til þess að teljast uppfylla skilmerki fyrir meðferð með niraparib þurfti sjúklingur að sýna svörun (CR eða PR) eftir lok síðustu krabbameinslyfjameðferðar byggða á notkun platínulyfs. CA-125 gildin þurftu að vera eðlileg (eða $> 90\%$ lækkun CA-125 frá upphafi) eftir síðustu meðferð með platínu og að haldast stöðug í a.m.k. 7 daga. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með PARP hemli áður, þ.m.t. með Zejula. Sjúklingum sem uppfylltu skilmerki var skipað í annan af tveimur þýðishópum byggt á niðurstöðum prófs á *BRCA* (*gBRCA*) kímlínustökkbreytingum. Í hvorum þýðishóp um sig var sjúklingum slembiraðað þannig að þeir fengu niraparib og lyfleysu í hlutfallinu 2:1. Sjúklingum var skipað í *gBRCA*mut þýðishópin byggt á blóðsýnum vegna *gBRCA* greiningar sem tekin voru áður en slembiröðun fór fram. Próf á *BRCA* stökkbreytingum í æxli (*tBRCA*) og skorti á samstæðri endurröðun (HRD) voru framkvæmd með HRD prófi á æxlisvef sem fenginn var við upphaflega sjúkdómsgreiningu eða við endurkomu sjúkdóms.

Slembiröðun innan hvors þýðishóps var lagskipt eftir tíma fram að versnun sjúkdóms eftir næstsíðustu platínumeðferð áður en þátttaka hófst í rannsókninni (6 til < 12 mánuðir og ≥ 12 mánuðir); hvort sem bevacízumab var notað eða ekki í tengslum við næstsíðustu eða síðustu platínumeðferð; og bestu svörun meðan á síðustu platínumeðferð stóð (full svörun og hlutasvörun).

Sjúklingar hófu meðferð í lotu 1/á degi 1 (C1/D1) með niraparib 300 mg eða viðeigandi lyfleysu sem gefin var daglega í samfelldum 28 daga lotum. Klínískar skoðanir fóru fram í hverri lotu (4 vikur $\pm$ 3 dagar).

Í NOVA rannsókninni var gert hlé á skömmtun hjá 48% sjúklinga í lotu 1. U.þ.b. 47% sjúklinga hófu meðferð á ný með minni skammti í lotu 2.

Sá skammtur sem oftast var notaður handa sjúklingum sem fengu meðferð með niraparibi í NOVA

rannsókninni var 200 mg.

Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival), var ákvörðuð með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, útgáfa 1.1) eða klínískum merkjum og einkennum og hækkun CA-125. Lifun án versnunar sjúkdóms var mæld frá þeim tíma þegar slembiröðun fór fram (sem var allt að 8 vikum eftir að krabbameinslyfjameðferð lauk) fram að versnun sjúkdóms eða dauðsfalli.

Megin verkunargreiningin varðandi lifun án versnunar sjúkdóms var ákvörðuð með óháðu, blinduðu miðlægu mati og var fyrirfram skilgreind og metin með aðskildum hætti hvað varðar þýðishópinn með gBRCAmut annars vegar og þýðishópinn án gBRCAmut hins vegar. Greiningar á heildarlifun voru aukaútkomumælingar.

Aukalegir verkunarendapunktur voru meðal annars tímabil án krabbameinslyfjameðferðar (CFI, chemotherapy-free interval), tími fram að fyrstu framhaldsmeðferð (TFST, time to first subsequent therapy), lifun án versnunar sjúkdóms eftir fyrstu framhaldsmeðferð (PFS2) og heildarlifun.

Lýðfræðiupplýsingar, einkenni sjúkdóms í upphafi og fyrri meðferðarsaga voru yfirleitt með svipuðum hætti bæði hvað varðar arminn sem fékk niraparib og arminn sem fékk lyfleysu hjá þýðishópnum með gBRCAmut (n = 203) og hjá þýðishópnum án gBRCAmut (n = 350). Miðgildi aldurs var á bilinu 57 til 63 ára í öllum meðferðum og hjá öllu þýði. Frumæxlið var staðsett í eggjastokk hjá flestum sjúklingum (> 80%) í hvorum þýðishóp; flestir sjúklingar (> 84%) voru með æxli með vefjafræðilegum einkennum í háluhimnum (serous histology). Hátt hlutfall sjúklinga í báðum meðferðarörmum og í báðum þýðishópum höfðu fengið 3 eða fleiri umferðir áður af krabbameinslyfjameðferð, þ.m.t. 49% og 34% af sjúklingunum sem fengu niraparib í þýðishópnum með gBRCAmut og án gBRCAmut, í þessari röð. Flestir sjúklingar voru á aldrinum 18 til 64 ára (78%), hvítir (86%) og með ECOG færnistöðu sem nam 0 (68%).

Í þýðishópnum með gBRCAmut var miðgildi fjölda meðferðarlota hærra í niraparib arminum en í lyfleysuarminum (14 og 7 lotur, í þessari röð). Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk niraparib héldu meðferð áfram lengur en í 12 mánuði en sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu (54,4% og 16,9%, í þessari röð).

Hjá heildar þýðishópnum án gBRCAmut var miðgildi fjölda meðferðarlota hærra í niraparib arminum en í lyfleysuarminum (8 og 5 lotur, í þessari röð). Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk niraparib héldu meðferð áfram lengur en í 12 mánuði en sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu (34,2% og 21,1%, í þessari röð).

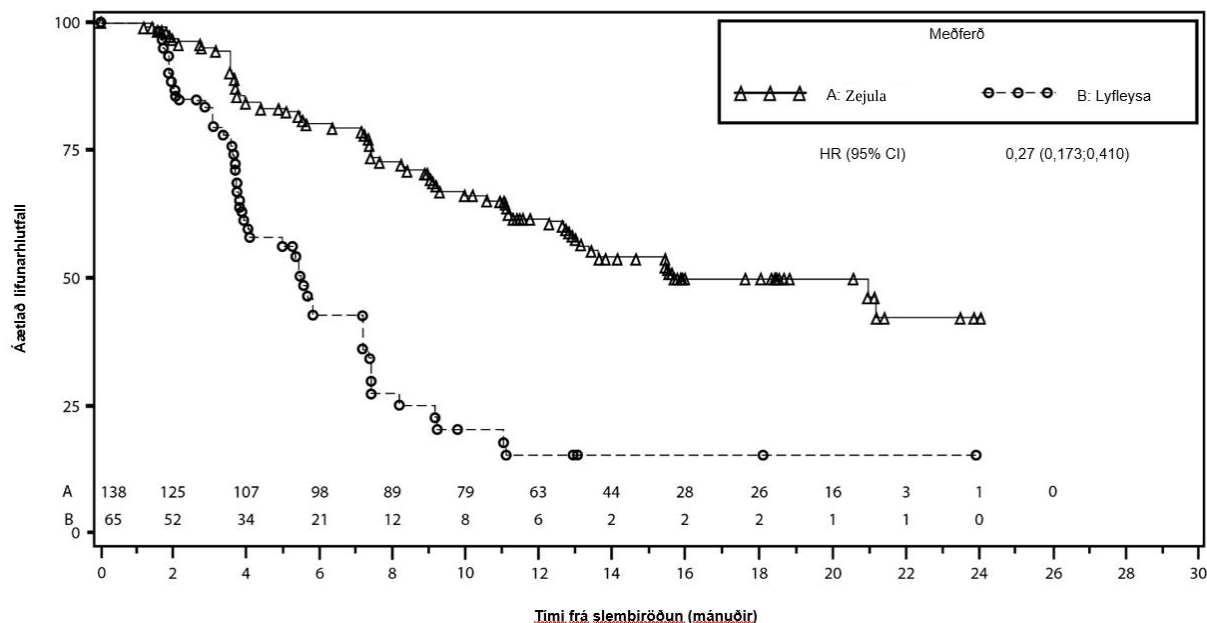
Í þessari rannsókn var því megin markmiði náð að bæta lifun án versnunar sjúkdóms á tölfræðilega marktækan hátt með viðhaldsmeðferð með niraparib sem stöku lyfi, samanborið við lyfleysu í þýðishópnum með gBRCAmut og einnig hjá heildar þýðishópnum án gBRCAmut. Tafla 6 og myndir 3 og 4 sýna niðurstöður megin endapunkts hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms fyrir megin verkunarþýðið (þýðishópur með gBRCAmut og heildar þýðishópur án gBRCAmut).

Tafla 6: Samantekt á megin niðurstöðum markmiða í NOVA rannsókninni

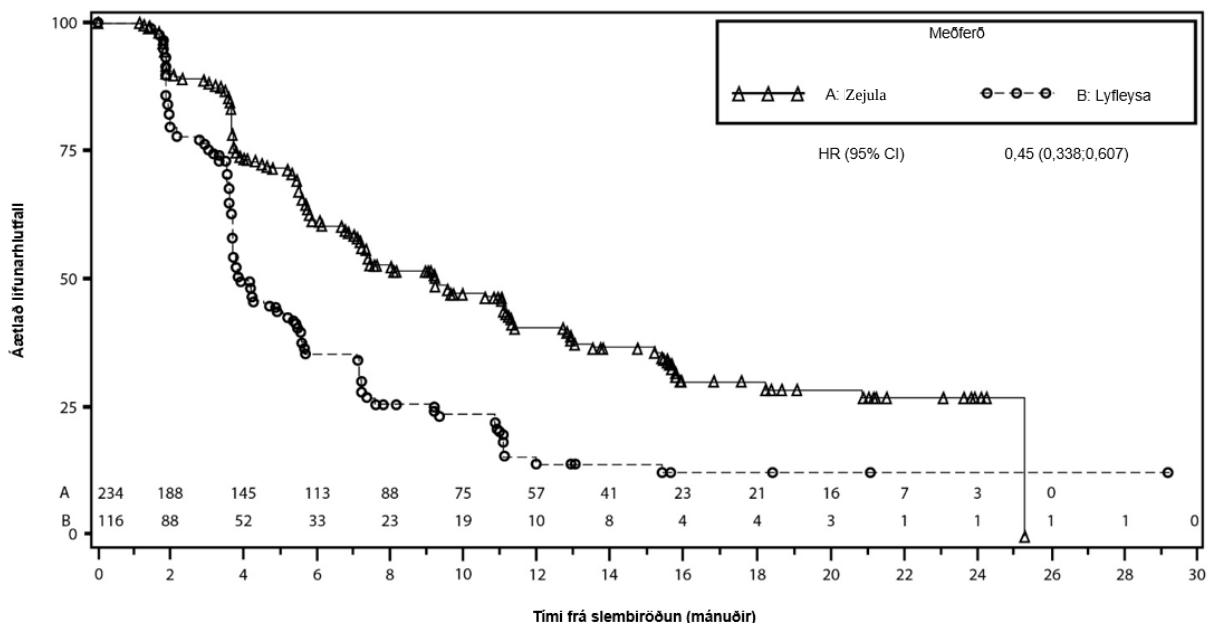
	Þýðishópur með gBRCAmut		Þýðishópur án gBRCAmut	
	Zejula (N = 138)	Lyfleysa (N = 65)	Zejula (N = 234)	Lyfleysa (N = 116)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI)	21,0 (12,9; ekki hægt að meta)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Hættuhlutfall (Zejula:lyfleysu) (95% CI*)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

*CI = öryggisbil

Mynd 3: Lifun án versnunar sjúkdóms í þýðishópnum með gBRCAmut byggt á IRC mati - NOVA (meðferðarþýði)



Mynd 4: Lifun án versnunar sjúkdóms í heildar þýðishópnum án gBRCAmut byggt á IRC mati - NOVA (meðferðarþýði)



Aukaendapunktur fyrir verkun í NOVA

Við lokagreiningu var miðgildi PFS2 hjá gBRCAmut þýðishópnum 29,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 22,7 mánuði hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,70; 95% CI: 0,50; 0,97). Miðgildi PFS2 hjá þýðishópnum án gBRCAmut var 19,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 16,1 mánuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,80; 95% CI: 0,63; 1,02).

Við lokagreiningu á heildarlifun var miðgildi heildarlifunar hjá gBRCAmut þýðishópnum (n = 203) 40,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 38,1 mánuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,85; 95% CI: 0,61; 1,20). Fullnusta þýðis (cohort maturity) hjá gBRCAmut þýðishópnum var 76%. Miðgildi heildarlifunar hjá þýðishópnum án gBRCAmut (n = 350) var 31,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu meðferð með niraparíbi samanborið við 34,8 mánuði hjá

sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 1,06; 95% CI: 0,81; 1,37). Fullnusta þýðis hjá þýðishópnum án gBRCAmut var 79%.

Niðurstöður sem sjúklingar tilkynntu um sjálfir

Upplýsingar varðandi niðurstöður sem sjúklingar tilkynntu um sjálfir, fengnar með notkun viðurkenndra kannana (FOSI og EQ-5D), gefa til kynna að sjúklingar sem fengu meðferð með niraparíbi hafi ekki tilkynnt um neinn mun samanborið við lyfleysu hvað varðar lífsgæði (QoL, *quality of life*).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Zejula hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í eggjastokkum, nema rákavöðvasarkmeini og kímfrumuæxlum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf staks 300 mg skammts af niraparíbi á fastandi maga var niraparíbmælanlegt í blóðvökva innan 30 mínútna og meðal hámarksþéttni (C_{max}) niraparíbs var náð eftir u.þ.b. 3 klst. [804 ng/ml (% CV:50,2%)]. Eftir inntöku margra skammta af niraparíbi á bilinu 30 mg til 400 mg einu sinni á dag var uppsöfnun niraparíbs u.þ.b. 2- til 3-föld.

Altæk útsetning (C_{max} og AUC) fyrir niraparíbi jókst í samræmi við skammta þegar skammturinn af niraparíbi jókst úr 30 mg í 400 mg. Heildar aðgengi niraparíbs er u.þ.b. 73%, sem gefur til kynna lítil umbrot við fyrstu umferð í lifur. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum niraparíbs var breytileiki í aðgengi á milli einstaklinga metið sem 31% frávikshlutfall (CV).

Í kjölfar neyslu fituríkrar máltíðar hjá sjúklingum með æxli jókst C_{max} niraparíbs taflna um 11% og AUC_{inf} niraparíbs taflna um 28%, samanborið við á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

Sýnt hefur verið fram á jafngildi taflna og hylkja. Þegar 108 sjúklingar með æxli höfðu fengið annaðhvort eina 300 mg töflu eða þrjú 100 mg hylki af niraparíbi á fastandi maga var 90% öryggisbil fyrir meðalhlfall margfeldismeðaltala C_{max} , AUC_{last} og AUC_{∞} fyrir töflu samanborið við hylki innan jafngildismarka (0,80 og 1,25).

Dreifing

Niraparíbi var í meðallagi mikið prótínbundið í blóðvökva manna (83%), einkum albúmin í sermi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum niraparíbs var dreifingarrúmmál (V_d/F) 1,311 l (miðað við 70 kg sjúkling) hjá krabbameinssjúklingum (frávikshlutfall (CV) 116%), sem gaf til kynna verulega dreifingu niraparíbs í vefi.

Umbrot

Niraparíbi umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli karboxýlesterasa (CE) og myndar síðan óvirka megin umbrotsefnið M1. Í rannsókn á milli skammta og útskilnaðar reyndust M1 og M10 (M1 glúkúróníð sem myndast í kjölfarið) vera megin umbrotsefnin í blóðrás.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks 300 mg skammts af niraparíbi var helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir niraparíbi á bilinu frá 48 til 51 klst. (u.þ.b. 2 dagar). Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndist heildar úthreinsun (CL/F) niraparíbs vera 16,5 l/klst. hjá krabbameinssjúklingum (frávikshlutfall 23,4%).

Brotthvarf niraparibs fer að mestu fram í gegnum gall og lifur og í gegnum nýru. Eftir inntöku staks 300 mg skammts af [¹⁴C]-niraparibi komu að meðaltali 86,2% (á bilinu 71% til 91%) af skammtinum fram í þvagi og hægðum í 21 dag. Geislavirkur skammtur kom fram sem nam 47,5% í þvagi (á bilinu 33,4% til 60,2%) og 38,8% í hægðum (á bilinu 28,3% til 47%). Í sýnum sem safnað var saman á 6 daga tímabili komu 40% af skammtinum fram í þvagi, að mestu leyti í formi umbrotsefna, og 31,6% af skammtinum kom fram í hægðum, að mestu leyti sem óbreytt niraparib.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt (kreatínínhreinsun 60-90 ml/mín.) og í meðallagi (30-60 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi dró lítillega úr úthreinsun niraparibs samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (7-17% hærri útsetning hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og 17-38% hærri útsetning hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi). Þessi munur á útsetningu er ekki talinn krefjast skammtaaðlögunar. Ekki varð vart við neina sjúklinga sem þegar voru með verulega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi og í blóðskilun í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum, hafði vægt skert lifrastarfsemi (n = 155), sem þegar var til staðar, ekki áhrif á úthreinsun niraparibs. Í klínískri rannsókn hjá krabbameinssjúklingum þar sem NCI-ODWG viðmið voru notuð til að flokka skerðingu lifrastarfseminnar var AUC_{inf} fyrir niraparibi hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (n = 8) 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) sinnum AUC_{inf} fyrir niraparibi hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi (n = 9) eftir gjöf staks 300 mg skammts. Mælt er með skammtaaðlögun niraparibs hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Í meðallagi skert lifrastarfsemi hafði hvorki áhrif á hámarksþéttu (C_{max}) niraparibs né á próteinbindingu niraparibs. Lyfjahvörf niraparibs hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þyngd, aldur og kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna að hærri þyngd yki dreifingarrúmmál niraparibs. Þyngd hafði engin áhrif á úthreinsun niraparibs eða heildarútsetningu. Skammtaaðlögun vegna líkamsþyngdar er ekki talin nauðsynleg út frá lyfjahvarfasjónarmiði.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að hækkandi aldur dró úr úthreinsun niraparibs. Meðalútsetning hjá 91 árs gömlum sjúklingi var áætluð vera 23% hærri en hjá 30 ára gömlum sjúklingi. Hins vegar eru áhrif aldurs ekki talin krefjast skammtaaðlögunar.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn um kynþætti til að álykta um áhrif kynþátta á lyfjahvörf niraparibs.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til þess að rannsaka lyfjahvörf niraparibs hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Niraparib virkaði sem hemill á dópamín flutningssameindina DAT *in vitro* við þéttu sem var minni en útsetning hjá mönnum. Hjá músum juku stakir skammtar af niraparibi gildi dópamíns og umbrotsefna þess innan frumna í heilaberki. Minnkuð hreyfivirkni kom fram í annarri af tveimur rannsóknum á stökum skömmtum hjá músum. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Ekki varð vart við nein áhrif á hegðunar- og/eða taugabreytur í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum við útsetningu í miðtaugakerfi sem var svipuð eða minni en áætluð meðferðarútsetning.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Vart varð við minnkaða myndun sæðisfrumna hjá rottum og hundum við útsetningu sem var minni en við klínískar aðstæður og gekk það að miklu leyti til baka innan 4 vikna eftir að skömmtun var hætt.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Niraparib olli ekki stökkbreytingum í prófi á víxlaðri stökkbreytingu baktería (Ames) en olli litningabrenslun í *in vitro* prófun á litningabreytingum hjá spendýrum og í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmergj hjá rottum. Þessi litningabrenslun er í samræmi við óstöðugt genamengi sem stafar af megin lyfhrifum niraparibs og gefur til kynna möguleika á eiturverkunum á erfðaeefni hjá mönnum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið framkvæmdar með niraparibi.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið framkvæmdar með niraparibi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Krospovidon

Laktósaeinhýdrat

Magnesíum sterat

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Povidon (E 1201)

Vatnsfrí kísilkvoða

Töflukjarni

Pólývínýlalkóhól (E 1203)

Títantvíoxíð (E 171)

Talkúm (E 553b)

Svart járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymið í upprunalegum umbúðum til þess að koma í veg fyrir að töflurnar dragi í sig raka þegar rakastig er hátt.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC/ál/vínýl/akrýl þynnur í öskjum með 84 og 56 filmuhúðuðum töflum eða

OPA/ál/PVC/ál/vínýl/akrýl/pappír barnaöryggisþynnur í öskjum með 84 og 56 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18 júlí 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Hörð hylki og filmuhúðaðar töflur:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írland

Filmuhúðaðar töflur:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Írland

EÐA

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR HYLKI

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg hörð hylki
niraparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa og tartrasín (E 102). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

84 × 1 hart hylki

56 × 1 hart hylki

28 × 1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1235/001 84 hörð hylki
EU/1/17/1235/002 56 hörð hylki
EU/1/17/1235/003 28 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zejula

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR HYLKI**

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg hylki
niraparib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg filmuhúðaðar töflur
niraparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 × 1 filmuhúðuð tafla
84 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1235/004 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1235/005 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1235/006 56 filmuhúðaðar töflur í barnaöryggisþynnum
EU/1/17/1235/007 84 filmuhúðaðar töflur í barnaöryggisþynnum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zejula töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA FYRIR TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Zejula 100 mg töflur
niraparib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zejula 100 mg hörð hylki niraparib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zejula og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zejula
3. Hvernig nota á Zejula
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zejula
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zejula og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zejula og hvernig það virkar

Zejula inniheldur virka efnið niraparib. Niraparib er tegund krabbameinslyfs sem nefnist PARP hemill. PARP hemlar blokka ensím sem kallast pólý-[adenósín tvífosfat-ríbósa] pólýmerasi (PARP). PARP hjálpar til við að gera við skemmt DNA, þannig að blokkun þess táknað að ekki er hægt að gera við DNA krabbameinsfrumna. Þetta veldur frumudauða í æxlinu og hjálpar til við að ná stjórn á krabbameininu.

Við hverju Zejula er notað

Zejula er notað handa fullorðnum konum til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum, eggjaleiðurum (hluta æxlunarfæra kvenna sem tengir eggjastokkana við legið) eða lífhimnu (himnunni sem þekur kviðinn).

Zejula er notað við krabbameini sem hefur:

- svarað fyrri krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi, eða
- komið aftur (endurkomið) eftir að krabbameinið hefur svarað fyrri meðferð, hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Zejula

Ekki má nota Zejula:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir niraparibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- við brjóstgjöf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða meðan lyfið er notað, ef eftirfarandi á við:

Lítill blóðfrumnafjöldi

Zejula fækkar blóðfrumum, svo sem rauðum blóðfrumum (blóðleysi), hvítum blóðfrumum

(daufkyrningafæð) eða blóðflögum (blóðflagnafæð). Teikn og einkenni sem hafa þarf auga með eru meðal annars hiti eða sýking og óeðlilegt mar eða blæðing (sjá frekari upplýsingar í kafla 4). Læknirinn mun gera reglulegar rannsóknir á blóðinu meðan á meðferðinni stendur.

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Mjög sjaldan getur lítill fjöldi blóðfrumna verið merki um alvarlegri vandamál tengd beinmerg, svo sem „mergrangvöxtur“ (MDS) eða „brátt kyrningahvítblæði“ (AML). Læknirinn vill hugsanlega framkvæma rannsóknir á beinmerg til þess að athuga hvort þessi vandamál séu fyrir hendi.

Hár blóðþrýstingur

Zejula getur valdið háum blóðþrýstingi sem stundum getur reynst alvarlegur. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn reglulega meðan á meðferðinni stendur. Hann kann einnig að gefa þér lyf til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðlaga skammtinn af Zejula ef á þarf að halda. Læknirinn getur ráðlagt eftirlit með blóðþrýstingi heima við og leiðbeiningar um að hafa samband við hann ef blóðþrýstingur hækkar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Mjög sjaldgæf aukaverkun sem nefnist afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) hefur verið tengd meðferð með Zejula. Hafðu samband við lækinn ef þú færð höfuðverk, sjónbreytingar, ringlun eða krampa, með eða án háþrýstings.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum yngri en 18 ára Zejula. Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Zejula

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

Zejula skal ekki taka á meðgöngu þar sem það getur skaðað barnið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona og gætir orðið þunguð verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á töku Zejula stendur og þú þarft að halda áfram að nota mjög örugga getnaðarvörn í 6 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Læknirinn mun biðja þig að staðfesta að þú sért ekki þunguð með þungunarprófi áður en meðferðin er hafin. Hafðu strax samband við lækinn ef þú verður þunguð meðan á töku Zejula stendur.

Brjóstagjöf

Zejula skal ekki taka meðan á brjóstagjöf stendur þar sem ekki er þekkt hvort það berst í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf áður en taka Zejula er hafin og þú mátt ekki hefja hana á ný fyrr en 1 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Leitaðu ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Akstur og notkun véla

Meðan á töku Zejula stendur er hugsanlegt að þú finnir fyrir slappleika, skorti á einbeitingu, þreytu eða sundli og það getur haft áhrif á hæfni þína til að aka og nota vélar. Gæta skal varúðar við akstur og notkun véla.

Zejula inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Zejula inniheldur tartrasín (E 102)

Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Zejula

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Við krabbameini í eggjastokkum sem hefur svarað fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi
Ráðlagður upphafsskammtur er 200 mg (tvö 100 mg hylki) tekin saman einu sinni á dag, með eða án matar. Ef þú vegur 77 kg eða meira og blóðflagnafjöldi er $\geq 150.000/\mu\text{l}$ áður en meðferð hefst er ráðlagður upphafsskammtur 300 mg (þrjú 100 mg hylki) tekin saman einu sinni á dag, með eða án matar.

Við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum
Ráðlagður upphafsskammtur er 300 mg (þrjú 100 mg hylki) tekin saman einu sinni á dag með eða án matar.

Taktu Zejula nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Ef Zejula er tekið fyrir svefn getur það hjálpað til við að koma í veg fyrir ógleði.

Læknirinn þarf hugsanlega að aðlaga upphafsskammtinn ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Kyngja skal hylkjunum í heilu lagi með vatni. Ekki skal tyggja eða mylja hylkin. Þetta tryggir að lyfið virki eins vel og mögulegt er.

Hugsanlegt er að lækinnirinn ráðleggi minni skammt ef þú finnur fyrir aukaverkunum (svo sem ógleði, þreyta, óeðlileg blæðing/mar, blóðleysi).

Læknirinn mun hafa eftirlit með þér með reglulegu millibili og þú munt venjulega halda áfram að taka Zejula svo lengi sem árangur kemur fram og þú færð ekki óviðunandi aukaverkanir.

Ef tekinn er stærri skammtur Zejula en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en eðlilegur skammtur skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Zejula

Ekki taka viðbótarskammt ef þú gleymir skammti eða kastar upp eftir töku Zejula. Taktu næsta skammtinn á tilætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita strax ef vart verður við einhverja af eftirfarandi ALVARLEGUM aukaverkunum - þar sem þú kannt að þurfa á bráðri meðferð að halda:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Mar eða blæðing sem varir lengur en venjulega, ef þú meiðir þig. Þetta geta verið einkenni um lítinn blóðflagnafjölda (blóðflagnafæð).
- Mæði, mikil þreytutilfinning, fölsi á húð eða hraður hjartsláttur. Þetta geta verið einkenni um lítinn fjölda rauðra blóðfrumna (blóðleysi).
- Hiti eða sýking. Fækkun á hvítum blóðfrumum (daufkyrningafæð) getur aukið hættu á sýkingu. Meðal annars getur orðið vart við hita, kuldaþroll, slappleika eða ringlun, hósta, verki eða sviða við þvaglát. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og hugsanlega leitt til dauða.
- Fækkun hvítfrumna í blóðinu (hvítfrumnafæð).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (m.a. veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta verið lífshættuleg). Einkennin fela í sér upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði) og þrota—stundum í andliti eða munni (ofnæmisbjúgur) sem veldur öndunarerfiðleikum og losti eða meðvitundarleysi.
- Lítil fjöldi blóðfrumna vegna vandamála í beinmerg eða blóðkrabbameins sem byrjar í beinmerg, „mergrangvöxtur“ eða „brátt kyrningahvítblæði“.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hiti ásamt fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð með hita)
- Fækkun rauðra blóðfrumna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna (blóðfrumnafæð)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Skyndileg hækkun blóðþrýstings, sem getur verið bráðatilvik sem getur leitt til líffæraskemmda eða getur verið lífshættulegt.
- Heilakvilli með einkennum, þ.m.t. krampar (flog), höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni eða PRES), sem getur verið bráðatilvik sem getur leitt til líffæraskemmda eða getur verið lífshættulegt

Láttu lækninn vita ef þú færð einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Fækkun hvítfrumna í blóðinu
- Fækkun blóðflagna í blóðinu
- Fækkun rauðkorna í blóðinu (blóðleysi)
- Þreytutilfinning
- Slappleikatilfinning
- Hægðatregða
- Uppköst
- Magaverkur
- Erfiðleikar með svefn
- Höfuðverkur
- Minnkuð matarlyst
- Nefrennsli eða nefstífla
- Niðurgangur
- Mæði
- Bakverkir
- Liðverkir
- Hár blóðþrýstingur
- Meltingartruflanir (meltingarónot)
- Sundl
- Hósti
- Þvagfærasýking
- Hjartsláttarónot (tilfinning eins og hjartað sleppi úr slagi eða slái hraðar en venjulega)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð sem líkjast sólbruna eftir útsetningu fyrir ljósi
- Þroti í fótum, ökkum, fótleggjum og/eða höndum
- Lág kalíumgildi í blóði
- Bólga eða þroti í loftvegum milli munns og nefs og lungna, berkjubólga
- Þaninn kviður
- Áhyggjutilfinning, taugaveiklun eða órói
- Depurð, þunglyndi
- Blóðnasir
- Þyngdartap
- Vöðvaverkir

- Skert einbeiting, skilningur, minni og hugsun (vitræn skerðing)
- Augnroði
- Hraður hjartsláttur kann að valda sundli, verk fyrir brjósti eða andnauð
- Munnþurrkur
- Bólga í munni og/eða meltingarvegi
- Útbrot
- Hækkar á blóðrannsóknnum
- Óeðlilegar blóðrannsóknir
- Óeðlilegt bragð í munni

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ruglástand
- Bólga í lungum sem getur valdið mæði og öndunarerfiðleikum (lungnabólga án sýkingar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zejula

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zejula inniheldur

- Virka innihaldsefnið er niraparib. Hvert hart hylki inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:
Innihald hylkis: magnesíum sterat, laktósaeinhýdrat
Skel hylkis: títantvíoxíð (E 171), gelatín, brilliant blue FCF (E 133), erýtrósín (E 127), tartrasín (E 102)
Prentblek: skellakk (E 904), própýlenglýkól (E 1520), kalíum hýdroxíð (E 525), svart járnóxíð (E 172), natríum hýdroxíð (E 524), póvidon (E 1201) og títantvíoxíð (E 171).

Lyfið inniheldur laktósa og tartrasín - sjá frekari upplýsingar í kafla 2.

Lýsing á útliti Zejula og pakkningastærðir

Zejula hörð hylki eru með hvítan, ógagnsæjan meginhluta og fjólublátt, ógagnsætt lok. Hvíti, ógagnsæi meginhluti hylkisins er áletraður með „100 mg“ með svörtu bleki og fjólubláa lokið á hylkinu er áletrað með „Niraparib“ með hvítu bleki. Hylkin innihalda hvítt eða beinhvítt duft.

Hörðu hylkjunum er pakkað í stakskammtaþynnupakkningar sem innihalda

- 84 × 1 hart hylki
- 56 × 1 hart hylki
- 28 × 1 hart hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zejula 100 mg filmuhúðaðar töflur niraparib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zejula og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zejula
3. Hvernig nota á Zejula
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zejula
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zejula og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zejula og hvernig það virkar

Zejula inniheldur virka efnið niraparib. Niraparib er tegund krabbameinslyfs sem nefnist PARP hemill. PARP hemlar blokka ensím sem kallast pólý-[adenósín tvífosfat-ríbósa] pólýmerasi (PARP). PARP hjálpar til við að gera við skemmt DNA, þannig að blokkun þess táknað að ekki er hægt að gera við DNA krabbameinsfrumna. Þetta veldur frumudauða í æxlinu og hjálpar til við að ná stjórn á krabbameininu.

Við hverju Zejula er notað

Zejula er notað handa fullorðnum konum til meðferðar við krabbameini í eggjastokkum, eggjaleiðurum (hluta æxlunarfæra kvenna sem tengir eggjastokkana við legið) eða lífhimnu (himnunni sem þekur kviðinn).

Zejula er notað við krabbameini sem hefur:

- svarað fyrri krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi, eða
- komið aftur (endurkomið) eftir að krabbameinið hefur svarað fyrri meðferð, hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Zejula

Ekki má nota Zejula:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir niraparibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- við brjóstgjöf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða meðan lyfið er notað, ef eftirfarandi á við:

Lítill blóðfrumnafjöldi

Zejula fækkar blóðfrumum, svo sem rauðum blóðfrumum (blóðleysi), hvítum blóðfrumum

(daufkyrningafæð) eða blóðflögum (blóðflagnafæð). Teikn og einkenni sem hafa þarf auga með eru meðal annars hiti eða sýking og óeðlilegt mar eða blæðing (sjá frekari upplýsingar í kafla 4). Læknirinn mun gera reglulegar rannsóknir á blóðinu meðan á meðferðinni stendur.

Mergrangvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Mjög sjaldan getur lítill fjöldi blóðfrumna verið merki um alvarlegri vandamál tengd beinmerg, svo sem „mergrangvöxtur“ (MDS) eða „brátt kyrningahvítblæði“ (AML). Læknirinn vill hugsanlega framkvæma rannsóknir á beinmerg til þess að athuga hvort þessi vandamál séu fyrir hendi.

Hár blóðþrýstingur

Zejula getur valdið háum blóðþrýstingi sem stundum getur reynst alvarlegur. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn reglulega meðan á meðferðinni stendur. Hann kann einnig að gefa þér lyf til þess að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðlaga skammtinn af Zejula ef á þarf að halda. Læknirinn getur ráðlagt eftirlit með blóðþrýstingi heima við og leiðbeiningar um að hafa samband við hann ef blóðþrýstingur hækkar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Mjög sjaldgæf aukaverkun sem nefnist afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) hefur verið tengd meðferð með Zejula. Hafðu samband við lækinn ef þú færð höfuðverk, sjónbreytingar, ringlun eða krampa, með eða án háþrýstings.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum yngri en 18 ára Zejula. Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Zejula

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

Zejula skal ekki taka á meðgöngu þar sem það getur skaðað barnið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona og gætir orðið þunguð verður þú að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á töku Zejula stendur og þú þarft að halda áfram að nota mjög örugga getnaðarvörn í 6 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Læknirinn mun biðja þig að staðfesta að þú sért ekki þunguð með þungunarprófi áður en meðferðin er hafin. Hafðu strax samband við lækinn ef þú verður þunguð meðan á töku Zejula stendur.

Brjóstagjöf

Zejula skal ekki taka meðan á brjóstagjöf stendur þar sem ekki er þekkt hvort það berst í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf áður en taka Zejula er hafin og þú mátt ekki hefja hana á ný fyrr en 1 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Leitaðu ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Akstur og notkun véla

Meðan á töku Zejula stendur er hugsanlegt að þú finnir fyrir slappleika, skorti á einbeitingu, þreytu eða sundli og það getur haft áhrif á hæfni þína til að aka og nota vélar. Gæta skal varúðar við akstur og notkun véla.

Zejula inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Zejula

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á

lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Við krabbameini í eggjastokkum sem hefur svarað fyrri krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi
Ráðlagður upphafsskammtur er 200 mg (tvær 100 mg töflur) teknar saman einu sinni á dag, án matar (a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) eða ásamt léttari máltíð. Ef þú vegur 77 kg eða meira og blóðflagnafjöldi er $\geq 150.000/\mu\text{l}$ áður en meðferð hefst er ráðlagður upphafsskammtur 300 mg (þrjár 100 mg töflur) teknar saman einu sinni á dag án matar (a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) eða ásamt léttari máltíð.

Við endurkomnu krabbameini í eggjastokkum
Ráðlagður upphafsskammtur er 300 mg (þrjár 100 mg töflur) teknar saman einu sinni á dag án matar (a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð) eða ásamt léttari máltíð.

Taktu Zejula nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Ef Zejula er tekið fyrir svefn getur það hjálpað til við að koma í veg fyrir ógleði.

Læknirinn þarf hugsanlega að aðlaga upphafsskammtinn ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Hugsanlegt er að læknirinn ráðleggi minni skammt ef þú finnur fyrir aukaverkunum (svo sem ógleði, þreyta, óeðlileg blæðing/mar, blóðleysi).

Læknirinn mun hafa eftirlit með þér með reglulegu millibili og þú munt venjulega halda áfram að taka Zejula svo lengi sem árangur kemur fram og þú færð ekki óviðunandi aukaverkanir.

Ef tekinn er stærri skammtur Zejula en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en eðlilegur skammtur skaltu hafa tafarlaust samband við læknum.

Ef gleymist að taka Zejula

Ekki taka viðbótarskammt ef þú gleymir skammti eða kastar upp eftir töku Zejula. Taktu næsta skammtinn á tilætluðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu læknum vita strax ef vart verður við einhverja af eftirfarandi ALVARLEGUM aukaverkunum - þar sem þú kannt að þurfa á bráðri meðferð að halda:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Mar eða blæðing sem varir lengur en venjulega, ef þú meiðir þig. Þetta geta verið einkenni um lítinn blóðflagnafjölda (blóðflagnafæð).
- Mæði, mikil þreytutilfinning, fólvi á húð eða hraður hjartsláttur. Þetta geta verið einkenni um lítinn fjölda rauðra blóðfrumna (blóðleysi).
- Hiti eða sýking. Fækkun á hvítum blóðfrumum (daufkyrningafæð) getur aukið hættu á sýkingu. Meðal annars getur orðið vart við hita, kuldahroll, slappleika eða ringlun, hósta, verki eða sviða við þvaglát. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og hugsanlega leitt til dauða.
- Fækkun hvítfrumna í blóðinu (hvítfrumnafæð).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (m.a. veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta verið lífshættuleg). Einkennin fela í sér upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði) og þrota—stundum í andliti eða munni (ofnæmisbjúgur) sem veldur öndunarerfiðleikum og losti eða meðvitundarleysi.

- Lítill fjöldi blóðfrumna vegna vandamála í beinmerg eða blóðkrabbameins sem byrjar í beinmerg, „mergrangvöxtur“ eða „brátt kyrningahvítblæði“.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hiti ásamt fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð með hita)
- Fækkun rauðra blóðfrumna, hvítra blóðfrumna og blóðflagna (blóðfrumnafæð)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Skyndileg hækkun blóðþrýstings, sem getur verið bráðatilvik sem getur leitt til líffæraskemmda eða getur verið lífshættulegt.
- Heilakvilli með einkennum, þ.m.t. krampar (flog), höfuðverkur, ringlun og breytingar á sjón (Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni eða PRES), sem getur verið bráðatilvik sem getur leitt til líffæraskemmda eða getur verið lífshættulegt

Láttu lækinn vita ef þú færð einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær geta m.a. verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Fækkun hvítfrumna í blóðinu
- Fækkun blóðflagna í blóðinu
- Fækkun rauðkorna í blóðinu (blóðleysi)
- Þreytutilfinning
- Slappleikatilfinning
- Hægðatregða
- Uppköst
- Magaverkur
- Erfiðleikar með svefn
- Höfuðverkur
- Minnkuð matarlyst
- Nefrennsli eða nefstífla
- Niðurgangur
- Mæði
- Bakverkir
- Liðverkir
- Hár blóðþrýstingur
- Meltingartruflanir (meltingarónot)
- Sundl
- Hósti
- Þvagfærasýking
- Hjartsláttarónot (tilfinning eins og hjartað sleppi úr slagi eða slái hraðar en venjulega)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð sem líkjast sólbruna eftir útsetningu fyrir ljósi
- Þroti í fótum, ökkum, fótleggjum og/eða höndum
- Lág kalíumgildi í blóði
- Bólga eða þroti í loftvegum milli munns og nefs og lungna, berkjubólga
- Þaninn kviður
- Áhyggjutilfinning, taugaveiklun eða órói
- Depurð, þunglyndi
- Blóðnasir
- Þyngdartap
- Vöðvaverkir
- Skert einbeiting, skilningur, minni og hugsun (vitræn skerðing)
- Augnroði
- Hraður hjartsláttur kann að valda sundli, verk fyrir brjósti eða andnauð
- Munnþurrkur
- Bólga í munni og/eða meltingarvegi

- Útbrot
- Hækkar á blóðrannsóknunum
- Óeðlilegar blóðrannsóknir
- Óeðlilegt bragð í munni

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ruglástand
- Bólga í lungum sem getur valdið mæði og öndunarerfiðleikum (lungnabólga án sýkingar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zejula

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til þess að koma í veg fyrir að töflurnar dragi í sig raka þegar rakastig er hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zejula inniheldur

- Virka innihaldsefnið er niraparib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur niraparib tosýlat einhýdrat sem jafngildir 100 mg af niraparibi.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:

Töflukjarni: krospondon, laktósaeinhýdrat, magnesíum sterat, örkristallaður sellulósi (E 460), povidon (E 1201), vatnsfrí kísilkvoða.
Töfluhúð: pólývínýlalkóhól (E 1203), títantvíoxíð (E 171), macrogol (E 1521), talkúm (E 553b), svart járnoxíð (E 172).

Lyfið inniheldur laktósa - sjá frekari upplýsingar í kafla 2.

Lýsing á útliti Zejula og pakkningastærðir

Zejula 100 mg filmuhúðaðar töflur eru gráar, sporöskjulaga með áletruninni „100“ á annarri hliðinni og „Zejula“ á hinn.

Filmuhúðuðu töflurnar eru í þynnupakkningum eða þynnupakkningum með barnaöryggi með:

- 84 filmuhúðuðum töflum
- 56 filmuhúðuðum töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>.