

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 254,5 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni opercolo della capsula rigida contiene anche 0,0172 mg dell'agente colorante tartrazina (E 102).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida di circa 22 mm × 8 mm; corpo bianco con impresso "100 mg" con inchiostro nero e cappuccio viola con impresso "Niraparib" con inchiostro bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zejula è indicato:

- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino.
- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zejula deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali.

Posologia

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

La dose iniziale raccomandata di Zejula è di 200 mg (due capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno. Tuttavia, per le pazienti di peso ≥ 77 kg e conta piastrinica al basale $\geq 150\,000/\mu\text{L}$, la dose iniziale raccomandata è di 300 mg (tre capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante

La dose è di tre capsule rigide da 100 mg una volta al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 300 mg.

Si devono incoraggiare le pazienti ad assumere la dose ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La somministrazione prima di coricarsi è un possibile metodo per gestire la nausea.

Si consiglia di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o a tossicità.

Dose dimenticata

Se le pazienti dimenticano una dose, devono assumere regolarmente la dose successiva alla solita ora.

Aggiustamenti posologici per reazioni avverse

Le modifiche posologiche per reazioni avverse sono elencate nelle tabelle 1, 2 e 3.

In generale si raccomanda in primo luogo di interrompere il trattamento (ma per non più di 28 giorni consecutivi) per consentire alla paziente di ristabilirsi dopo la reazione avversa e quindi ricominciare con la stessa dose. Nel caso in cui la reazione avversa si ripresenti, si raccomanda di interrompere il trattamento ed in seguito di riprenderlo alla dose inferiore. Se le reazioni avverse persistono oltre un periodo di interruzione di 28 giorni, si raccomanda di sospendere Zejula. Se non è possibile gestire le reazioni avverse con questa strategia di interruzione e riduzione della dose, si raccomanda di sospendere Zejula.

Tabella 1: Modifiche posologiche raccomandate in caso di reazioni avverse

Dose iniziale	200 mg	300 mg
Prima riduzione di dose	100 mg/die	200 mg/die (due capsule da 100 mg)
Seconda riduzione di dose	Sospendere Zejula	100 mg/die ^a (una capsula da 100 mg)

^a In caso sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, sospendere il trattamento con Zejula.

Tabella 2: Modifica posologica in caso di reazioni avverse non ematologiche

Reazione avversa non ematologica, correlata al trattamento, di grado ≥ 3 secondo i CTCAE ove la profilassi non sia considerata fattibile o la reazione avversa persista nonostante il trattamento	Prima comparsa: - Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. - Riprendere Zejula ad un livello di dose ridotto come da Tabella 1.
	Seconda comparsa: - Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. - Riprendere Zejula con una dose ridotta o sospendere come da Tabella 1.
Reazione avversa correlata al trattamento, di grado ≥ 3 secondo i CTCAE* che si protrae per più di 28 giorni mentre alla paziente viene somministrato Zejula alla dose di 100 mg/die	Sospendere il trattamento.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (criteri terminologici comuni per gli eventi avversi)

Tabella 3: Modifica posologica in caso di reazioni avverse ematologiche

Reazioni avverse ematologiche sono state osservate durante il trattamento con Zejula, soprattutto nella fase iniziale del trattamento. Si raccomanda quindi di effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo completo durante il primo mese di trattamento e di modificare la dose secondo necessità. Dopo il primo mese, si raccomanda di effettuare un monitoraggio mensile dell'emocromo completo da ripetere periodicamente in seguito (vedere paragrafo 4.4). In base ai singoli valori di laboratorio, può essere giustificato un monitoraggio settimanale nel secondo mese.	
Reazione avversa ematologica che richieda il supporto di una trasfusione o di un fattore di crescita ematopoietico	Per le pazienti con conta piastrinica $\leq 10\,000/\mu\text{L}$, deve essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine. In presenza di altri fattori di rischio di sanguinamento come la somministrazione concomitante

	di anticoagulanti o di medicinali antiplateletici, deve essere considerata l'opportunità di interrompere queste sostanze e/o di effettuare una trasfusione con una conta piastrinica più elevata. Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1.
Conta piastrinica < 100 000/ μ L	Prima comparsa: - Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100\ 000/\mu$L. - Riprendere Zejula con la stessa dose o con una dose ridotta come da Tabella 1 in base alla valutazione clinica. - Se in qualunque momento la conta piastrinica è < 75 000/μL, riprendere con una dose ridotta come da Tabella 1.
	Seconda comparsa: - Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100\ 000/\mu$L. - Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. - Sospendere Zejula se la conta piastrinica non è tornata a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.
Neutrofili < 1 000/ μ L o emoglobina < 8 g/dL	- Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta dei neutrofili non ritorna $\geq 1\ 500/\mu$L o l'emoglobina ≥ 9 g/dL. - Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. - Sospendere Zejula se i neutrofili e/o l'emoglobina non sono tornati a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.
Diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) o leucemia mieloide acuta (LMA)	Sospendere Zejula definitivamente.

Pazienti con basso peso corporeo nel trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante

Il 25% circa delle pazienti nello studio NOVA pesava meno di 58 kg e il 25% circa delle pazienti pesava più di 77 kg. L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 o 4 è stata superiore tra le pazienti con basso peso corporeo (78%) rispetto alle pazienti con peso corporeo elevato (53%). Solo il 13% delle pazienti con basso peso corporeo ha mantenuto la dose di 300 mg oltre il ciclo 3. Per le pazienti che pesano meno di 58 kg si può prendere in considerazione una dose iniziale di 200 mg.

Anziani

Per le pazienti anziane (≥ 65 anni) non è necessario alcun aggiustamento posologico. I dati clinici sulle pazienti da 75 anni in su sono limitati.

Compromissione renale

Per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione renale severa o con nefropatia

in stadio terminale sottoposte a emodialisi; in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (aspartato aminotransferasi (AST) > limite superiore di normalità (ULN) e bilirubina totale (TB) ≤ ULN oppure qualsiasi valore di AST e TB > 1,0 x – 1,5 x ULN) non sono necessari aggiustamenti posologici. Nelle pazienti con compromissione epatica moderata (qualsiasi valore di AST e TB > 1,5 x – 3 x ULN) la dose iniziale raccomandata di Zejula è 200 mg una volta al giorno. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (qualsiasi valore di AST e TB > 3 x ULN); in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con performance status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 2 a 4

Non ci sono dati clinici disponibili nelle pazienti con performance status ECOG da 2 a 4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di niraparib nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zejula è per uso orale. Le capsule devono essere ingerite intere con un po' d'acqua. Non devono essere masticate né schiacciate.

Le capsule di Zejula possono essere assunte indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse ematologiche

Nelle pazienti trattate con Zejula sono state segnalate reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia) (vedere paragrafo 4.8). Le pazienti con peso corporeo più basso o conta piastrinica al basale più bassa possono presentare un rischio maggiore di trombocitopenia di grado 3+ (vedere paragrafo 4.2).

Per monitorare variazioni clinicamente significative di qualunque parametro ematologico durante il trattamento, si raccomanda l'esame dell'emocromo completo con frequenza settimanale per il primo mese, seguito da un monitoraggio mensile per i successivi 10 mesi di trattamento e a cadenza periodica in seguito (vedere paragrafo 4.2).

Se una paziente sviluppa una severa tossicità ematologica persistente, inclusa la pancitopenia, che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione, si deve sospendere Zejula.

A causa del rischio di trombocitopenia, gli anticoagulanti e i medicinali che notoriamente riducono il numero dei trombociti devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

Sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA), inclusi casi con esito fatale, nelle pazienti trattate con Zejula, in monoterapia o in terapia di associazione, negli studi clinici e dopo la commercializzazione (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, la durata del trattamento con Zejula prima che le pazienti sviluppassero SMD/LMA variava tra 0,5 mesi e > 4,9 anni. Si trattava di tipici casi di SMD/LMA secondaria, correlata alla terapia antitumorale. Tutte le pazienti erano state trattate con regimi chemioterapici a base di platino e molte di loro anche con altri agenti che causano danni al DNA e radioterapia. Dall'anamnesi di alcune pazienti risultava una pregressa soppressione del midollo osseo. Nello studio NOVA, l'incidenza di SMD/LMA è stata più alta nella coorte *gBRCA*mut (7,4%) che nella coorte non-*gBRCA*mut (1,7%).

Nel caso di sospetta SMD/LMA o di tossicità ematologiche prolungate, la paziente deve essere inviata a un ematologo per ulteriore valutazione. Se la SMD/LMA viene confermata, il trattamento con Zejula deve essere sospeso e la paziente trattata adeguatamente.

Ipertensione, inclusa crisi ipertensiva

Con l'uso di Zejula è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con Zejula un'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata in modo adeguato. Durante il trattamento con Zejula la pressione arteriosa deve essere monitorata almeno una volta a settimana per due mesi, successivamente una volta al mese per il primo anno e in seguito periodicamente. Per le pazienti idonee, può essere preso in considerazione il controllo della pressione arteriosa a domicilio, con l'indicazione di contattare il medico in caso di aumento della pressione arteriosa stessa.

L'ipertensione deve essere gestita clinicamente con medicinali antipertensivi, oltre che aggiustando la dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2), qualora necessario. Nel programma clinico, la pressione arteriosa è stata misurata al giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni mentre la paziente assumeva Zejula. Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard, con o senza aggiustamento della dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2). Zejula deve essere sospeso in caso di crisi ipertensiva o qualora un'ipertensione clinicamente significativa non possa essere adeguatamente controllata con la terapia antipertensiva.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES)

Vi sono state segnalazioni di PRES in pazienti in trattamento con Zejula (vedere paragrafo 4.8). PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che può manifestarsi con sintomi in rapida evoluzione che includono convulsioni, cefalea, stato mentale alterato, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES ha bisogno di essere confermata tramite *imaging* cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (MRI).

Nel caso di PRES, si raccomanda di sospendere Zejula e di trattare i sintomi specifici, inclusa l'ipertensione. La sicurezza di assumere di nuovo Zejula in pazienti che in precedenza hanno manifestato PRES non è nota.

Gravidanza/contraccezione

Zejula non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne in età fertile che non intendano adottare una contraccezione altamente efficace durante la terapia e per 6 mesi dopo avere assunto l'ultima dose di Zejula (vedere paragrafo 4.6). Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento.

Compromissione epatica

Le pazienti con compromissione epatica severa, sulla base dei dati di quelle con compromissione epatica moderata, potrebbero avere una maggiore esposizione a niraparib e devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Lattosio

Le capsule rigide di Zejula contengono lattosio monoidrato. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Tartrazina (E 102)

Questo medicinale contiene tartrazina (E 102), la quale può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'associazione di niraparib con vaccini o agenti immunosoppressori non è stata studiata.

I dati su niraparib in associazione con medicinali citotossici sono limitati. Pertanto, si deve procedere con cautela se si utilizza niraparib in associazione con vaccini, agenti immunosoppressori o altri medicinali citotossici.

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati con niraparib studi clinici d'interazione farmacologica.

Effetti di niraparib su altri medicinali

Induzione di CYP1A2

In vitro, niraparib è un induttore del CYP1A2. Pertanto, si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo è CYP1A2-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. clozapina, teofillina e ropinirolo).

Inibizione dei trasportatori di efflusso [glicoproteina P (P-gp), proteina resistente del carcinoma della mammella (BCRP, breast cancer resistance protein) e MATE1/2K].

In vitro, niraparib è un inibitore di P-gp. Non essendo disponibili dati clinici, non si può escludere che niraparib possa aumentare l'esposizione sistemica di altri medicinali trasportati da P-gp sensibili all'inibizione delle P-gp intestinali (es. dabigatran etexilato).

In vitro, niraparib è un inibitore di BCRP. Un'interazione clinicamente significativa con i substrati della BCRP non può essere esclusa. Si raccomanda pertanto cautela quando si associa niraparib a substrati della BCRP (es. irinotecan, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina e metotrexato) a causa del rischio di aumento dell'esposizione sistemica.

Niraparib è un inibitore di MATE1 e 2K *in vitro*. Le concentrazioni plasmatiche della metformina possono aumentare con la somministrazione in associazione a niraparib. Si raccomanda lo stretto monitoraggio della glicemia quando si inizia o si interrompe il trattamento con niraparib nei pazienti che assumono metformina. Può essere necessario un aggiustamento della dose di metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento né deve riscontrarsi uno stato gravidico all'inizio del trattamento stesso. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento.

Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione altamente efficace durante la terapia e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Zejula.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di niraparib in donne in gravidanza sono limitati o non disponibili. Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in specie animali. Tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, niraparib potrebbe causare un danno all'embrione o al feto, inclusi effetti letali per l'embrione ed effetti teratogeni, se somministrato in gravidanza.

Zejula non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se niraparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

L'allattamento è controindicato durante la somministrazione di Zejula e per 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati clinici dell'impatto sulla fertilità. Una riduzione reversibile della spermatogenesi è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zejula altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le pazienti che assumono Zejula possono sviluppare astenia, stanchezza, capogiro o difficoltà di concentrazione. Le pazienti che sviluppano questi sintomi devono fare attenzione quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di qualsiasi grado che si sono verificate in $\geq 10\%$ delle 851 pazienti trattate con Zejula in monoterapia negli studi PRIMA (con dose iniziale sia 200 mg che 300 mg) e NOVA, sono state nausea, anemia, trombocitopenia, stanchezza, stipsi, vomito, cefalea, insonnia, riduzione della conta piastrinica, neutropenia, dolore addominale, appetito ridotto, diarrea, dispnea, ipertensione, astenia, capogiri, riduzione della conta dei neutrofili, tosse, artralgia, dolore dorsale, riduzione della conta dei leucociti e vampate di calore.

Le reazioni avverse gravi più comuni $> 1\%$ (frequenze emergenti dal trattamento) sono state trombocitopenia e anemia.

Classificazione delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate sulla base degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing in pazienti che assumevano Zejula in monoterapia (vedere la Tabella 4).

Le frequenze con cui si sono verificati gli effetti indesiderati si basano sugli eventi avversi aggregati generati dagli studi PRIMA e NOVA (dose iniziale fissa di 300 mg/die), in cui l'esposizione delle pazienti è nota, e sono definite come segue:

molto comune: $\geq 1/10$

comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

non comune: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

raro: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

molto raro: $< 1/10\,000$

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Infezione delle vie urinarie Comune Bronchite, congiuntivite	Non comune Infezione delle vie urinarie, bronchite
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Comune Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta ^a	Comune Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta ^a
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia Comune Leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	Comune Ipersensibilità ^b	Non comune Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto Comune Ipokaliemia	Comune Ipokaliemia Non comune Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Molto comune Insonnia Comune Ansia, depressione, compromissione cognitiva ^c Non comune Stato confusionale	Non comune Insonnia, ansia, depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Cefalea, capogiro Comune Disgeusia Raro Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) ^a	Non comune Cefalea
Patologie cardiache	Molto comune Palpitazioni Comune Tachicardia	
Patologie vascolari	Molto comune Ipertensione Raro Crisi ipertensive	Comune Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Dispnea, tosse, nasofaringite Comune Epistassi Non comune Polmonite	Non comune Dispnea, epistassi, polmonite

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, stipsi, vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia Comune Bocca secca, distensione addominale, infiammazione delle mucose, stomatite	Comune Nausea, vomito, dolore addominale Non comune Diarrea, stipsi, infiammazione delle mucose, stomatite, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Fotosensibilità, eruzione cutanea	Non comune Fotosensibilità, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Dolore dorsale, artralgia Comune Mialgia	Non comune Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, astenia Comune Edema periferico	Comune Stanchezza, astenia
Esami diagnostici	Comune Gamma-glutamilttransferasi aumentata, AST aumentata, creatinina ematica aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito	Comune Gamma-glutamilttransferasi aumentata, ALT aumentata Non comune AST aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

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

- ^a Sulla base dei dati degli studi clinici su niraparib. Essi non sono limitati allo studio registrativo in monoterapia ENGOT-OV16.
- ^b Include ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide, eruzione cutanea da farmaco, angioedema e orticaria
- ^c Include compromissione della memoria e della concentrazione.

Le reazioni avverse osservate nel gruppo di pazienti alle quali è stata somministrata una dose iniziale di Zejula di 200 mg, sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, sono state di frequenza simile o inferiore rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg (Tabella 4).

Per informazioni specifiche riguardanti la frequenza di trombocitopenia, anemia e neutropenia, vedere di seguito.

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Le reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluse le diagnosi cliniche e/o i risultati di laboratorio, si sono verificate di solito precocemente durante il trattamento con niraparib e l'incidenza si è ridotta nel tempo.

Negli studi NOVA e PRIMA, le pazienti eleggibili alla terapia con Zejula avevano al basale i seguenti parametri ematologici: conta assoluta dei neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) $\geq 1\,500$ cellule/ μL ; piastrine $\geq 100\,000$ cellule/ μL ed emoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) o ≥ 10 g/dL (PRIMA). Nel programma di studi clinici, le reazioni avverse ematologiche sono state gestite mediante monitoraggio di laboratorio e modifiche posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio PRIMA, nelle pazienti a cui è stata somministrata una dose iniziale di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, trombocitopenia, anemia e neutropenia di grado ≥ 3 sono risultate ridotte dal 48% al 21%, dal 36% al 23% e dal 24% al 15%, rispettivamente, rispetto al gruppo a cui è stata

somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg. La sospensione a causa di trombocitopenia, anemia e neutropenia si è verificata rispettivamente nel 3%, 3% e 2% delle pazienti.

Trombocitopenia

Nello studio PRIMA, il 39% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4 rispetto allo 0,4% delle pazienti trattate con placebo con un tempo mediano di insorgenza iniziale dalla prima dose di 22 giorni (intervallo: da 15 a 335 giorni) e con una durata mediana di 6 giorni (intervallo: da 1 a 374 giorni). La sospensione a causa di trombocitopenia si è verificata nel 4% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, circa il 60% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado e il 34% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nelle pazienti con conta piastrinica al basale inferiore a $180 \times 10^9/L$, la trombocitopenia di qualsiasi grado e di grado 3/4 si è verificata rispettivamente nel 76% e nel 45% delle pazienti. Il tempo mediano alla comparsa della trombocitopenia indipendentemente dal grado e della trombocitopenia di grado 3/4 è stato rispettivamente di 22 e 23 giorni. In seguito a modifiche intensive della dose effettuate nei primi due mesi di trattamento a partire dal ciclo 4, il tasso di nuove incidenze di trombocitopenia è stato dell'1,2%. La durata mediana degli eventi di trombocitopenia di qualsiasi grado è stata di 23 giorni e quella della trombocitopenia di grado 3/4 è stata di 10 giorni. Le pazienti trattate con Zejula che hanno sviluppato trombocitopenia potrebbero avere un rischio aumentato di emorragia. Nel programma clinico, la trombocitopenia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose e la trasfusione di piastrine ove appropriato (vedere paragrafo 4.2). La sospensione a causa degli eventi trombotocitopenici (trombotocitopenia e conta delle piastrine diminuita) si è verificata nel 3% circa delle pazienti.

Nello studio NOVA, il 13% (48/367) delle pazienti ha manifestato sanguinamento con trombocitopenia concomitante; tutti gli eventi di sanguinamento concomitante a trombocitopenia sono stati di severità di grado 1 o 2, tranne un evento di grado 3 di petecchie ed ematomi osservato concomitantemente ad una reazione avversa grave di pancitopenia. La trombocitopenia si è verificata più comunemente nelle pazienti con conta piastrinica al basale minore di $180 \times 10^9/L$. Circa il 76% delle pazienti con valori basali di piastrine più bassi ($< 180 \times 10^9/L$) che hanno ricevuto Zejula, ha manifestato trombocitopenia di un qualsiasi grado e il 45% delle pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4. È stata osservata pancitopenia in $< 1\%$ delle pazienti che ricevevano niraparib.

Anemia

Nello studio PRIMA, il 31% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato anemia di grado 3/4 rispetto al 2% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano dalla prima dose alla prima insorgenza di 80 giorni (intervallo: da 15 a 533 giorni) e con una durata mediana di 7 giorni (intervallo: da 1 a 119 giorni). La sospensione a causa di anemia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 50% circa delle pazienti ha sviluppato anemia di qualsiasi grado e il 25% delle pazienti ha sviluppato anemia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa dell'anemia di qualsiasi grado è stato di 42 giorni, e di 85 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 63 giorni, e di 8 giorni per gli eventi di grado 3/4. L'anemia di qualsiasi grado potrebbe persistere durante il trattamento con Zejula. Nel programma clinico, l'anemia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2) e, dove appropriato, con trasfusioni di globuli rossi. La sospensione a causa dell'anemia si è verificata nell'1% delle pazienti.

Neutropenia

Nello studio PRIMA, il 21% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato neutropenia di grado 3/4 rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 29 giorni (intervallo: da 15 a 421 giorni) e con una durata mediana di 8 giorni (intervallo: da 1 a 42 giorni). La sospensione a causa di neutropenia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 30% circa delle pazienti ha sviluppato neutropenia di qualsiasi grado e il 20% delle pazienti ha sviluppato neutropenia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa della neutropenia di qualsiasi grado è stato di 27 giorni, e di 29 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana della

neutropenia di qualsiasi grado è stata di 26 giorni, e di 13 giorni per gli eventi di grado 3/4. Inoltre, al 6% circa delle pazienti trattate con niraparib è stato somministrato il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) come terapia concomitante per la neutropenia. La sospensione a causa di eventi di neutropenia si è verificata nel 2% delle pazienti.

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

Negli studi clinici, si è verificata SMD/LMA nell'1% delle pazienti trattate con Zejula, con esito fatale nel 41% dei casi. Dopo un follow-up di sopravvivenza di 75 mesi, l'incidenza era più alta nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato gBRCA mutato che avevano ricevuto due o più precedenti linee di chemioterapia a base di platino. Tutte le pazienti presentavano fattori che potevano contribuire allo sviluppo di SMD/LMA avendo ricevuto precedente chemioterapia con derivati del platino. Molte avevano ricevuto anche altri agenti che causano danni al DNA e radioterapia. La maggior parte degli eventi segnalati riguardava pazienti portatrici di mutazione gBRCA. Alcune pazienti avevano avuto una precedente diagnosi di cancro o soppressione del midollo osseo.

Nello studio PRIMA, l'incidenza di SMD/LMA è stata del 2,3% nelle pazienti trattate con Zejula e dell'1,6% nelle pazienti trattate con placebo con un *follow-up* di 74 mesi..

Nello studio NOVA, condotto su pazienti con carcinoma ovarico recidivato che avevano ricevuto almeno due precedenti linee di chemioterapia a base di platino, l'incidenza complessiva di SMD/LMA è stata del 3,8% nelle pazienti trattate con Zejula e dell'1,7% nelle pazienti trattate con placebo con un *follow-up* di 75 mesi. Nelle coorti gBRCAmut e non-gBRCAmut, l'incidenza di SMD/LMA è stata 7,4% e 1,7% nelle pazienti trattate con Zejula e 3,1% e 0,9% nelle pazienti trattate con placebo, rispettivamente.

Ipertensione

Nello studio PRIMA, si è verificata ipertensione di grado 3/4 nel 6% delle pazienti trattate con Zejula rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 50 giorni (intervallo: da 1 a 589 giorni) e con una durata mediana di 12 giorni (intervallo: da 1 a 61 giorni). Nessuna paziente ha interrotto l'assunzione di Zejula a causa dell'ipertensione.

Nello studio NOVA, l'ipertensione di qualsiasi grado si è verificata nel 19,3% delle pazienti trattate con Zejula. L'ipertensione di grado 3/4 si è verificata nell'8,2% delle pazienti. L'ipertensione è stata gestita prontamente con medicinali antipertensivi. La sospensione a causa dell'ipertensione si è verificata in < 1% delle pazienti.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi nelle pazienti pediatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Zejula, e i sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sovradosaggio, i medici devono intraprendere misure di supporto generali e attuare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK02.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Niraparib è un inibitore degli enzimi poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), PARP-1 e PARP-2, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno mostrato che la citotossicità indotta da niraparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica di PARP e aumentare la formazione di complessi PARP-DNA che determinano danni al DNA, apoptosi e morte cellulare. È stato osservato un aumento della citotossicità indotta da niraparib in linee tumorali cellulari con o senza deficit dei geni oncosoppressori *BRCA* (BR^East CAncer, carcinoma mammario) 1 e 2. Nello xenotrapianto ortotopico nei topi di cellule di carcinoma ovarico sieroso di alto grado paziente – derivate (PDX, patient-derived xenografts), niraparib ha dimostrato di ridurre la crescita di tumori BRCA 1 e 2 mutati, BRCA wild type sia con deficit della ricombinazione omologa (HR, homologous recombination) che senza deficit di HR rilevabile.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

PRIMA è stato uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui le pazienti (n = 733), che stavano rispondendo in maniera completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino, sono state randomizzate 2:1 a niraparib o a corrispondente placebo. Lo studio PRIMA era iniziato in 475 pazienti (di cui 317 randomizzate al braccio niraparib vs 158 nel braccio placebo) con una dose iniziale di 300 mg una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. La dose iniziale nello studio PRIMA è stata modificata con l'emendamento 2 al protocollo. Da quel momento in poi, alle pazienti con un peso corporeo al basale ≥ 77 kg e una conta piastrinica al basale $\geq 150\,000/\mu\text{L}$ è stato somministrato niraparib 300 mg (n = 34) o placebo quotidianamente (n = 21) mentre alle pazienti con un peso corporeo al basale < 77 kg o una conta piastrinica al basale $< 150\,000/\mu\text{L}$ è stato somministrato niraparib 200 mg (n = 122) o placebo quotidianamente (n = 61).

Le pazienti sono state randomizzate dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino con o senza intervento chirurgico. I soggetti sono stati randomizzati entro 12 settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo di chemioterapia. I soggetti avevano effettuato ≥ 6 e ≤ 9 cicli di terapia a base di platino. Dopo chirurgia citoriduttiva di intervallo i soggetti avevano effettuato ≥ 2 cicli post-operatori di terapia a base di platino. Le pazienti che avevano ricevuto bevacizumab con la chemioterapia, ma che non avrebbero potuto ricevere bevacizumab come terapia di mantenimento, non sono state escluse dallo studio. Le pazienti non potevano avere ricevuto in precedenza una terapia con inibitori PARP (PARPi), incluso niraparib. Le pazienti che avevano avuto una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoriduttiva di intervallo potevano o meno avere malattia residua visibile. Le pazienti con malattia in stadio III che avevano avuto citoriduzione completa (ossia nessuna malattia residua visibile) dopo chirurgia citoriduttiva primaria sono state escluse.

La randomizzazione è stata stratificata secondo la miglior risposta durante il trattamento di prima linea (risposta completa vs risposta parziale) con platino, chemioterapia neoadiuvante (NACT - *neoadjuvant chemotherapy*) (Sì vs No) e deficit della ricombinazione omologa (HRD - *homologous recombination deficiency*) [positivo (con deficit di HR) vs negativo (senza deficit di HR) o non determinato]. Il test HRD è stato effettuato usando il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale. I livelli di CA-125 dovevano essere compresi nell'intervallo normale (o riduzione del CA-125 del $> 90\%$) durante la terapia di prima linea del paziente e rimanere stabili per almeno 7 giorni.

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/D1 - *Cycle 1/Day 1*), assumendo niraparib 200 o 300 mg o placebo una volta al giorno, in cicli continui di 28 giorni. Le visite presso il centro clinico sono state effettuate ad ogni ciclo (4 settimane $\pm$ 3 giorni).

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS – *progression-free survival*), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BIRC - *blinded independent central review*) in accordo ai criteri RECIST, versione 1.1. La determinazione della PFS è stata condotta gerarchicamente: prima nella popolazione con deficit di HR, poi nella popolazione complessiva. Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso la PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e la sopravvivenza globale (OS) (Tabella 5). L'età mediana era 62 anni tra le pazienti randomizzate a niraparib (intervallo da 32 a 85 anni) o randomizzate a placebo (intervallo da 33 a 88 anni). L'89% di tutte le pazienti era di etnia caucasica. Il 69% delle pazienti randomizzate a niraparib e il 71% delle pazienti randomizzate a placebo avevano al basale un ECOG pari a 0. Nella popolazione complessiva, il 65% delle pazienti aveva una malattia in stadio III e il 35% aveva una malattia in stadio IV. Nella popolazione complessiva, nella maggior parte delle pazienti (≥ 80 %) la sede del tumore primario era l'ovaio; la maggior parte delle pazienti (> 90 %) presentava tumori con istologia sierosa. Il 67% delle pazienti aveva ricevuto NACT. Il 69% delle pazienti ha avuto una risposta completa alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Un totale di 6 pazienti nel braccio Zejula aveva ricevuto bevacizumab come precedente trattamento per il carcinoma ovarico.

Lo studio PRIMA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per le pazienti randomizzate a niraparib rispetto al placebo nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva (Tabella 5 e Figure 1 e 2). I risultati di efficacia per l'analisi finale dei dati di OS sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia – PRIMA

	Popolazione con deficit HR		Popolazione complessiva	
	Zejula (N=247)	Placebo (N=126)	Zejula (N=487)	Placebo (N=246)
Endpoint primario (determinato da BIRC)				
PFS mediana, mesi (95% CI)	21,9 (19,3; NS)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard ratio (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Valore p	<0,0001		<0,0001	
Endpoint secondari ^{a, b, c}				
PFS2 mediana, mesi (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)
Hazard ratio (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
OS mediana, mesi ^d (95% CI)	71,9 (55,5; NS)	69,8 (51,6; NS)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Hazard ratio (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = sopravvivenza libera da progressione; CI = intervallo di confidenza; NS: non stimabile; PFS2 = PFS dopo la prima terapia successiva; OS = sopravvivenza globale.

^a Dati basati sull'analisi finale.

^b Nella popolazione con deficit di HR e nella popolazione complessiva, rispettivamente il 15,8% e il 11,7% delle pazienti nel braccio Zejula hanno ricevuto una terapia successiva con PARPi.

^c Nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva, rispettivamente il 48,4% e il 37,8% delle pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto una terapia successiva con PARPi.

^d La maturità dei dati di OS, per la popolazione con deficit HR e la popolazione complessiva, è stata rispettivamente del 49,6% e del 62,5%.

Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione con deficit di HR – PRIMA (ITT)

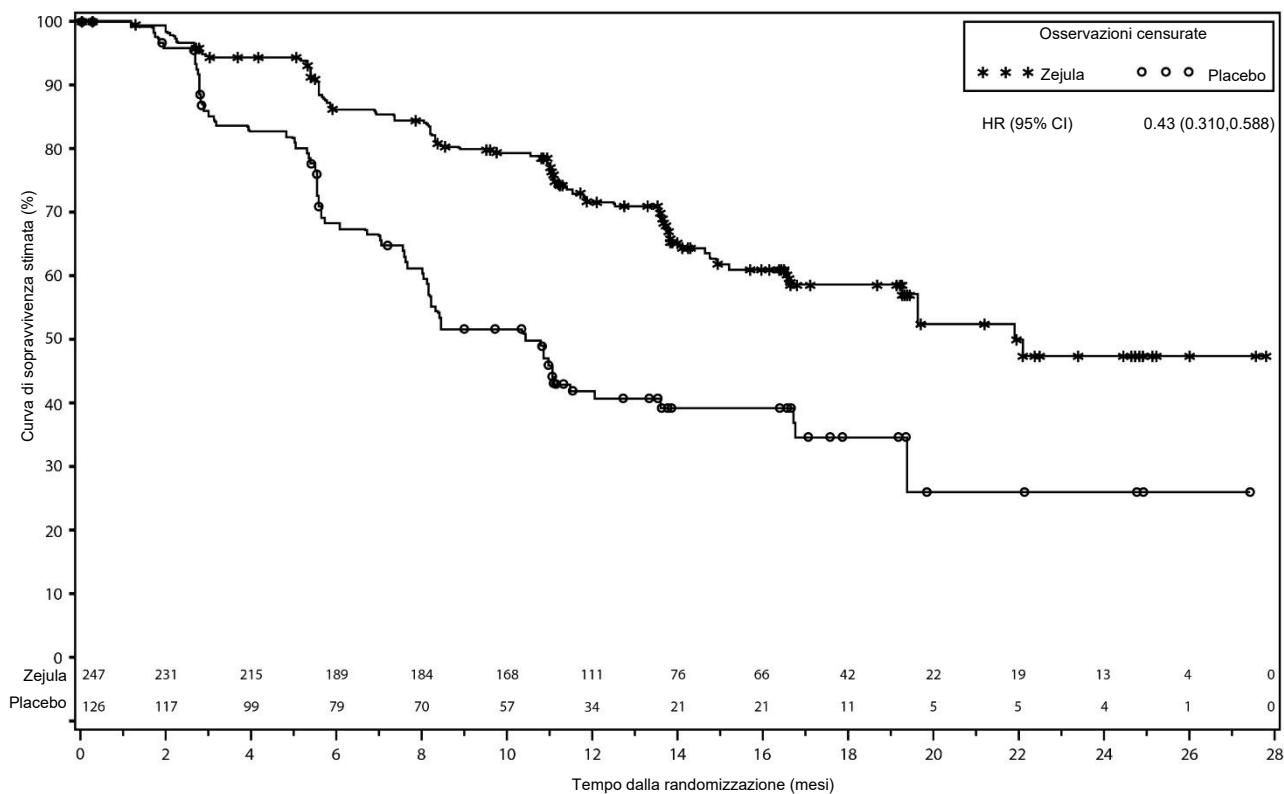
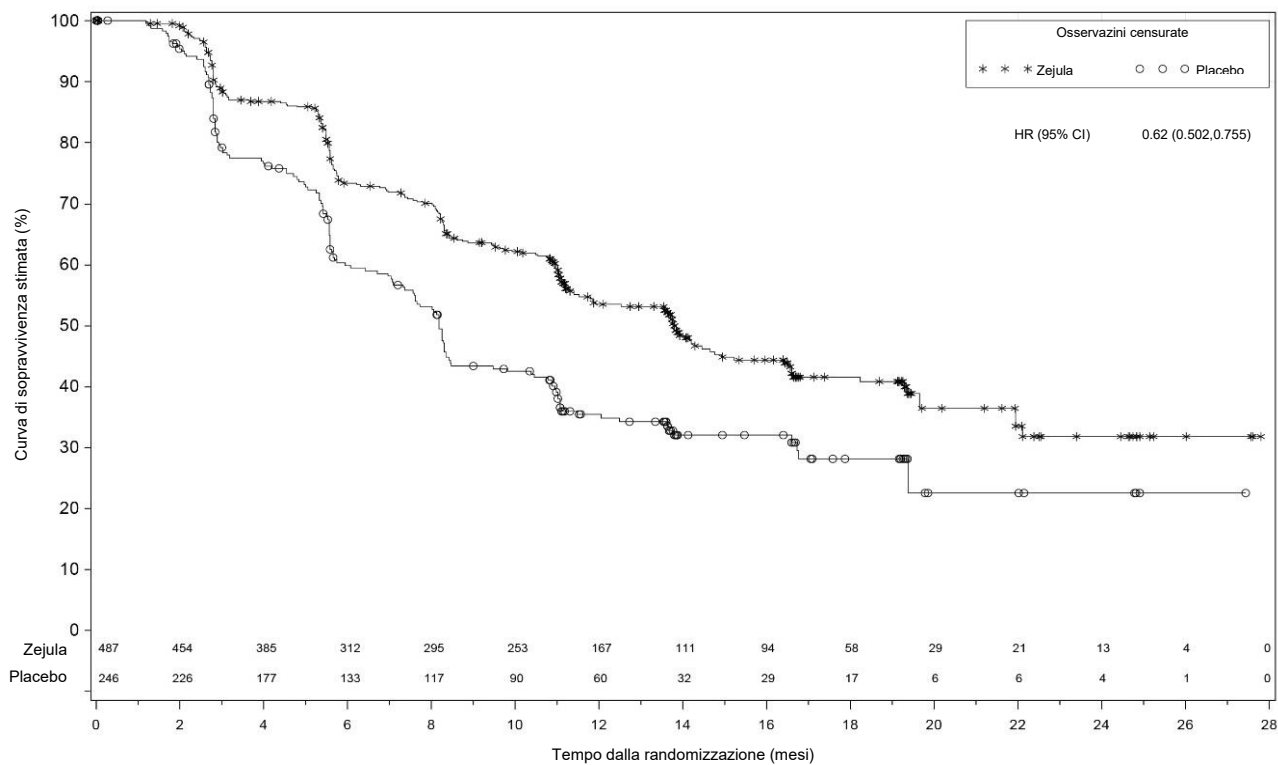


Figura 2: Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione complessiva – PRIMA (ITT)



Analisi della PFS dei sottogruppi

Nella popolazione con deficit di HR, è stato osservato un *hazard ratio* della PFS di 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) nel sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico con mutazione di *BRCA* (n = 223). Nel

sottogruppo delle pazienti con deficit di HR senza mutazione di *BRCA* (n = 150), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

La PFS mediana nella popolazione senza deficit di HR (N = 249) è stata 8,1 mesi per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto a 5,4 mesi per le pazienti randomizzate a placebo con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Nelle analisi esplorative dei sottogruppi delle pazienti a cui è stata somministrata una dose di 200 o 300 mg di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, è stata osservata un'efficacia comparabile (PFS valutata dal ricercatore) con un *hazard ratio* di PFS di 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) nella popolazione con deficit di HR e con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) nella popolazione complessiva. Nel sottogruppo senza deficit di HR, la dose di 200 mg ha apparentemente prodotto un effetto di trattamento inferiore rispetto alla dose di 300 mg.

Analisi dell'OS dei sottogruppi

Nel sottogruppo di pazienti con deficit di HR con carcinoma ovarico con mutazione di *BRCA* (n = 223), è stato osservato un *hazard ratio* di OS di 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). Nel sottogruppo di pazienti con deficit di HR senza mutazione di *BRCA* (n = 149), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

L'OS mediana nella popolazione senza deficit di HR (n = 249) è stata 36,6 mesi per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto a 32,2 mesi per il placebo, con un *hazard ratio* di 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante sensibile al platino

La sicurezza e l'efficacia di niraparib come terapia di mantenimento sono state valutate in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 (NOVA) in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo, prevalentemente di grado elevato, recidivato, che erano sensibili al platino in base alla risposta completa (RC) o parziale (RP) per più di sei mesi alla penultima terapia a base di platino. Per essere idonee al trattamento con niraparib, le pazienti dovevano essere ancora responsive (RC o RP) dopo avere completato l'ultima chemioterapia a base di platino. I livelli di CA-125 dovevano essere normali (o ridotti > 90% rispetto al livello basale) dopo l'ultimo trattamento a base di platino ed essere stabili da almeno 7 giorni. Le pazienti non potevano avere assunto una precedente terapia con PARPi, incluso Zejula. Le pazienti idonee sono state assegnate a una di due coorti in base ai risultati del test di mutazione *BRCA* della linea germinale (*gBRCA*). All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate con un'assegnazione 2:1 a niraparib e al placebo. Le pazienti sono state assegnate alla coorte *gBRCA*mut sulla base dei campioni di sangue per l'analisi del *gBRCA* prelevati prima della randomizzazione. La determinazione della mutazione *BRCA* su tessuto tumorale (*tBRCA*) e dell'HRD è stata effettuata con il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale o della recidiva.

La randomizzazione all'interno di ciascuna coorte è stata stratificata in base al tempo alla progressione dopo la penultima terapia a base di platino prima dell'arruolamento nello studio (da 6 a < 12 mesi e ≥ 12 mesi); all'utilizzo o meno di bevacizumab insieme al penultimo o all'ultimo regime a base di platino; e alla migliore risposta durante l'ultimo regime a base di platino (RC e RP).

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/G1) con niraparib 300 mg o con il corrispondente placebo somministrati una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. A ogni ciclo sono state effettuate visite in ambulatorio (4 settimane ± 3 giorni).

Nello studio NOVA, il 48 % delle pazienti ha interrotto la somministrazione durante il Ciclo 1. Il 47 % circa delle pazienti ha ripreso il trattamento a una dose ridotta nel Ciclo 2.

La dose impiegata più comunemente nelle pazienti trattate con niraparib nello studio NOVA è stata quella da 200 mg.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) è stata determinata in base ai

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1) o ai segni e sintomi clinici e all'aumento del CA-125. La PFS è stata misurata dal momento della randomizzazione (che si è verificata fino a 8 settimane dopo il completamento del regime chemioterapico) fino alla progressione della malattia o al decesso.

L'analisi primaria di efficacia per la PFS è stata determinata attraverso una valutazione indipendente centralizzata in cieco ed è stata definita in modo prospettico e valutata separatamente per la coorte *gBRCA*mut e la coorte non-*gBRCA*mut. Le analisi di sopravvivenza globale (OS) erano un endpoint secondario.

Gli endpoint secondari di efficacia includevano intervallo libero dalla chemioterapia (CFI, chemotherapy-free interval), tempo alla prima terapia successiva (TFST, time to first subsequent therapy), PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e OS.

Dati demografici, caratteristiche della malattia al basale e sequenza dei trattamenti precedenti sono risultati generalmente ben bilanciati tra i bracci di niraparib e placebo nelle coorti *gBRCA*mut (n = 203) e non-*gBRCA*mut (n = 350). Le età mediane variavano tra 57 e 63 anni tra i diversi trattamenti e le diverse coorti. In ciascuna coorte, nella maggior parte delle pazienti (> 80%) la sede del tumore primitivo era l'ovaio; nella maggior parte delle pazienti (> 84%) l'istologia dei tumori era di tipo sieroso. In entrambi i bracci di trattamento di entrambe le coorti, un'elevata percentuale di pazienti aveva ricevuto 3 o più precedenti linee di chemioterapia, comprese il 49% e il 34% delle pazienti del braccio niraparib rispettivamente nelle coorti *gBRCA*mut e non-*gBRCA*mut. La maggior parte delle pazienti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (78%), era bianca (86%) e aveva un performance status ECOG di 0 (68%).

Nella coorte *gBRCA*mut, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 14 e 7 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 54,4% e 16,9%).

Nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 8 e 5 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 34,2% e 21,1%).

Lo studio ha soddisfatto l'obiettivo primario del miglioramento statisticamente significativo della PFS per niraparib in monoterapia di mantenimento rispetto al placebo nella coorte *gBRCA*mut nonché nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso. La Tabella 6 e le Figure 3 e 4 mostrano i risultati dell'endpoint primario PFS per le popolazioni per l'efficacia primaria (coorte *gBRCA*mut e coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso).

Tabella 6. Sintesi degli esiti dell'obiettivo primario nello studio NOVA

	Coorte <i>gBRCA</i> mut		Coorte non- <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Placebo (N = 116)
PFS mediana (IC al 95 %)	21,0 (12,9-NS)	5,5 (3,8-7,2)	9,3 (7,2-11,2)	3,9 (3,7-5,5)
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio (Zejula:placebo) (IC al 95%)	0,27 (0,173-0,410)		0,45 (0,338-0,607)	

PFS = sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza; NS: = non stimabile.

Figura 3: Sopravvivenza libera da progressione nella coorte *gBRCA*mut sulla base della valutazione dell'IRC – NOVA (ITT)

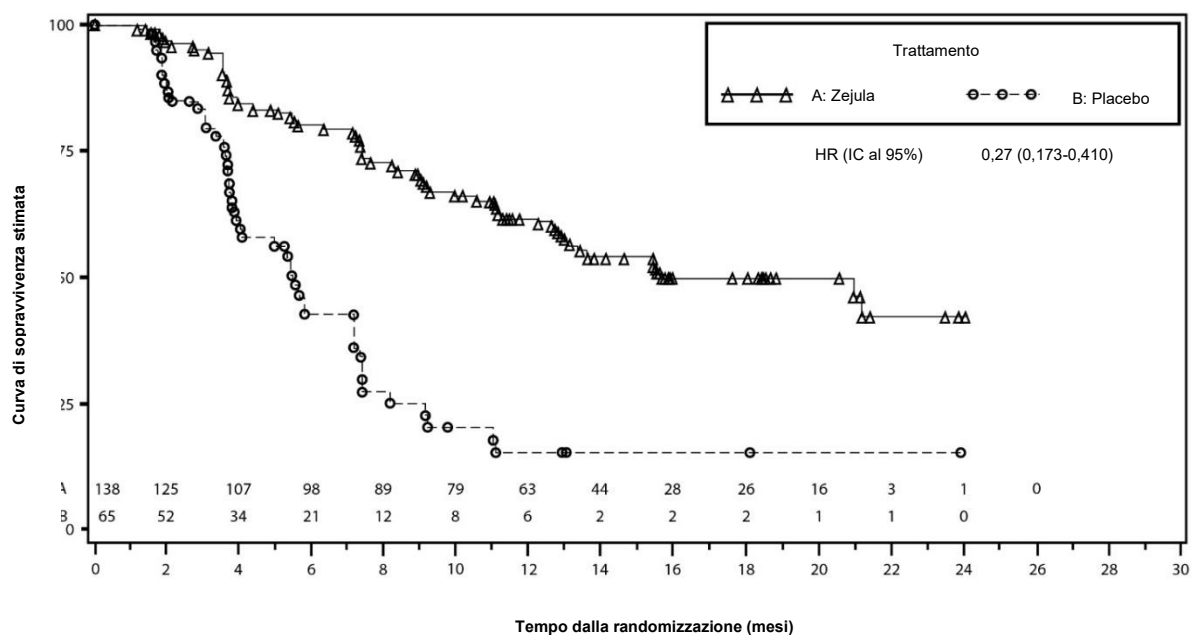
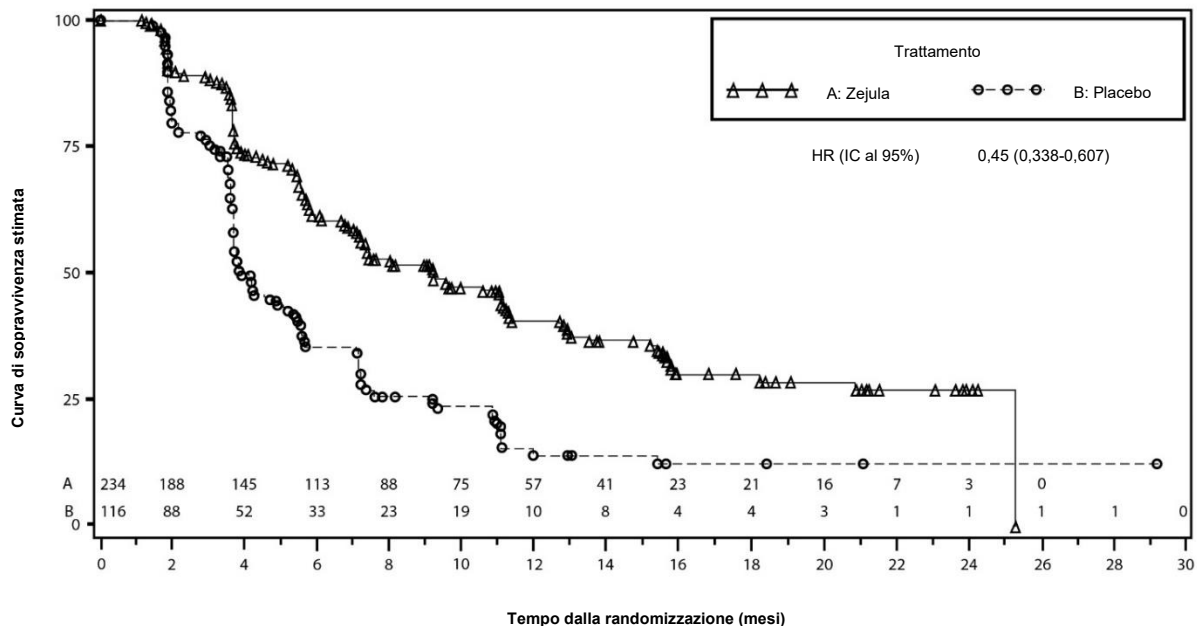


Figura 4: Sopravvivenza libera da progressione nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso sulla base della valutazione dell'IRC – NOVA (ITT)



Endpoint secondari di efficacia nello studio NOVA

All'analisi finale, la PFS2 mediana nella coorte *gBRCA*mut è stata 29,9 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 22,7 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,70; 95% CI: 0,50-0,97). La PFS2 mediana nella coorte non-*gBRCA*mut è stata di 19,5 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 16,1 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,80; 95% CI: 0,63-1,02).

All'analisi finale di sopravvivenza globale, l'OS mediana nella coorte *gBRCA*mut (n = 203) è stata di 40,9

mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 38,1 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,85; 95% CI: 0,61-1,20). La maturità per la coorte gBRCAmut era del 76%. L'OS mediana nella coorte non-gBRCAmut (n = 350) è stata 31,0 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 34,8 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 1,06; 95% CI: 0,81-1,37). La maturità per la coorte non-gBRCAmut era del 79%.

Esiti riferiti dalle pazienti

I dati sugli esiti riferiti dalle pazienti ottenuti con strumenti di indagine convalidati (FOSI ed EQ-5D) indicano che le pazienti trattate con niraparib non hanno riferito alcuna differenza nei parametri associati alla qualità della vita rispetto alle pazienti trattate con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zejula in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma ovarico, con l'esclusione del rhabdomyosarcoma e dei tumori delle cellule germinali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 300 mg di niraparib, niraparib è risultato misurabile nel plasma entro 30 minuti; il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di niraparib è stato raggiunto entro 3 -5 ore (intervallo 508-875 ng/mL nei diversi studi). In seguito a dosi multiple di niraparib per via orale, da 30 mg a 400 mg una volta al giorno, l'accumulo di niraparib è stato di circa 2-3 volte.

Le esposizioni sistemiche (C_{max} e AUC) a niraparib aumentano in modo proporzionale alla dose quando il dosaggio di niraparib viene aumentato da 30 mg a 400 mg. La biodisponibilità assoluta di niraparib è del 73% circa, il che indica che l'effetto di primo passaggio è minimo. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, la variabilità interindividuale della biodisponibilità è stata stimata in un coefficiente di variazione (CV) del 33,8%.

Un pasto concomitante ad alto contenuto di grassi non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica di niraparib somministrato alla dose di 300 mg di niraparib in capsule (C_{max} diminuita del 22% e AUC_{inf} aumentata del 10% rispetto alle condizioni di digiuno; vedere paragrafo 4.2).

Le formulazioni in compresse e capsule hanno dimostrato di essere equivalenti. A seguito della somministrazione di una compressa da 300 mg o di tre capsule da 100 mg di niraparib in 108 pazienti con tumori solidi in condizioni di digiuno, gli intervalli di confidenza al 90% dei rapporti delle medie geometriche per le compresse rispetto alle capsule per C_{max} , AUC_{last} e AUC_{∞} sono risultati entro i limiti di bioequivalenza (0,80 e 1,25).

Distribuzione

Niraparib è risultato moderatamente legato alle proteine del plasma umano (83%), prevalentemente all'albumina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, il volume di distribuzione apparente (V_d/F) è risultato pari a 1.206 L (sulla base di una paziente di 70 kg) nelle pazienti oncologiche (CV 18,4%), indicando una elevata distribuzione tissutale di niraparib.

Biotrasformazione

Niraparib è metabolizzato soprattutto dalle carbossilesterasi (CE) che formano un metabolita principale inattivo, M1. Secondo uno studio sull'equilibrio di massa, M1 ed M10 (i glucuronidi di M1 che si formano successivamente) sono i principali metaboliti circolanti

Eliminazione

In seguito a una singola dose orale di 300 mg di niraparib, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) media di niraparib è risultata compresa tra 44 e 54 ore (circa 2 giorni) nei diversi studi. In un'analisi farmacocinetica di popolazione effettuata in pazienti oncologiche, la clearance totale apparente (CL/F) di niraparib era di 15,9 L/h (CV 24,0%).

Niraparib viene eliminato principalmente attraverso le vie epatobiliare e renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 300 mg di [^{14}C]-niraparib, nelle urine e nelle feci è stato recuperato in media l'86,2% della dose (tra il 71% il 91%) nell'arco di 21 giorni. Il recupero della radioattività è risultato del 47,5% (fra il 33,4% e il 60,2%) della dose nelle urine e del 38,8% (fra il 28,3% e il 47,0%) nelle feci. In campioni aggregati raccolti nell'arco di 6 giorni, il 40,0% della dose è stato recuperato nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti mentre il 31,6% della dose è stato recuperato nelle feci principalmente come niraparib immodificato.

Studi *in vitro*

In vitro, niraparib è un induttore del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

Niraparib è un substrato di P-gp e BCRP. Tuttavia, per effetto dell'elevata permeabilità e biodisponibilità di niraparib, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con medicinali che inibiscono questi trasportatori è improbabile.

In vitro, niraparib è un inibitore di P-gp, BCRP, MATE1/2K e del trasportatore dei cationi organici 1 (OCT1) (vedere paragrafo 4.5).

Particolari popolazioni di pazienti

Compromissione renale

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, le pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-90 mL/min) e moderata (30-60 mL/min) hanno avuto una riduzione lieve della clearance di niraparib rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Non si ritiene che la differenza in esposizione giustifichi un aggiustamento della dose. Negli studi clinici non è stata individuata nessuna paziente con compromissione renale preesistente severa o con insufficienza renale terminale che è stata sottoposta a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici su pazienti, una preesistente compromissione epatica lieve ($n = 155$) non ha influito sulla clearance di niraparib. In uno studio clinico di pazienti oncologici che utilizzava i criteri NCI-ODWG di classificazione del grado di compromissione epatica, l' AUC_{inf} di niraparib nei pazienti con compromissione epatica moderata ($n = 8$) era 1,56 volte (90% CI: 1,06-2,30) l' AUC_{inf} di niraparib nei pazienti con funzionalità epatica normale ($n = 9$) in seguito alla somministrazione di una dose singola da 300 mg. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di niraparib per i pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2). La compromissione epatica moderata non ha influito sulla C_{max} di niraparib o sul legame di niraparib alle proteine. La farmacocinetica di niraparib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Peso, età, e etnia

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con peso crescente aumenta il volume di distribuzione di niraparib. Non è stato identificato alcun impatto del peso sulla clearance di niraparib o sull'esposizione totale.

L'età (intervallo da 26 a 91 anni) non è risultata un fattore significativo per la clearance o il volume di distribuzione di niraparib nell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Vi sono dati insufficienti tra le etnie per trarre conclusioni sull'impatto dell'etnia sulla farmacocinetica di

niraparib.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di niraparib nelle pazienti pediatriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Farmacologia di sicurezza

In vitro, niraparib inibisce il trasportatore della dopamina (DAT) a concentrazioni inferiori a quelli dell'esposizione nell'uomo. Nel topo, dosi singole di niraparib aumentano i livelli intracellulari di dopamina e dei metaboliti nella corteccia. In uno dei due studi a dose singola nel topo è stata osservata una riduzione dell'attività locomotoria. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Nessun effetto sul comportamento e/o sui parametri neurologici è stato osservato negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane a livelli di esposizione stimati nel sistema nervoso centrale simili o inferiori ai livelli di esposizione terapeutici attesi.

Tossicità a dosi ripetute

Nel ratto e nel cane è stata osservata una riduzione della spermatogenesi a livelli di esposizione inferiori a quelli che si verificano in clinica; questa è risultata ampiamente reversibile entro 4 settimane dalla cessazione della somministrazione.

Genotossicità

Niraparib non è risultato mutageno nel test della mutazione batterica inversa (Ames), ma è apparso clastogeno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei mammiferi e nel test *in vivo* del micronucleo sul midollo osseo di ratto. Questa clastogenicità è compatibile con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria di niraparib e indica la possibile genotossicità nell'uomo.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con niraparib.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità con niraparib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Magnesio stearato

Lattosio monoidrato

Opercolo della capsula

Titanio biossido (E 171)

Gelatina

Blu brillante FCF (E 133)

Eritrosina (E 127)

Tartrazina (E 102)

Inchiostro per la stampa

Gommalacca (E 904)

Propilenglicole (E 1520)

Idrossido di potassio (E 525)
Ossido di ferro nero (E 172)
Idrossido di sodio (E 524)
Povidone (E 1201)
Titanio biossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili perforati per dosi unitarie in foglio di aclar/PVC/alluminio in scatole da 84 × 1, 56 × 1 e 28 × 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2017
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 34,7 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film di colore grigio, di forma ovale (12 mm × 8 mm), con impresso "100" su un lato e "Zejula" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zejula è indicato:

- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino.
- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zejula deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali.

Posologia

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

La dose iniziale raccomandata di Zejula è di 200 mg (due compresse da 100 mg), da assumere una volta al giorno. Tuttavia, per le pazienti di peso ≥ 77 kg e conta piastrinica al basale $\geq 150\,000/\mu\text{L}$, la dose iniziale raccomandata è di 300 mg (tre compresse da 100 mg), da assumere una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante

La dose è di tre compresse da 100 mg una volta al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 300 mg.

Si devono incoraggiare le pazienti ad assumere la dose ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La somministrazione prima di coricarsi è un possibile metodo per gestire la nausea.

Si consiglia di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o a tossicità.

Dose dimenticata

Se le pazienti dimenticano una dose, devono assumere regolarmente la dose successiva alla solita ora.

Aggiustamenti posologici per reazioni avverse

Le modifiche posologiche per reazioni avverse sono elencate nelle tabelle 1, 2 e 3.

In generale si raccomanda in primo luogo di interrompere il trattamento (ma per non più di 28 giorni consecutivi) per consentire alla paziente di ristabilirsi dopo la reazione avversa e quindi ricominciare con la stessa dose. Nel caso in cui la reazione avversa si ripresenti, si raccomanda di interrompere il trattamento ed in seguito di riprenderlo alla dose inferiore. Se le reazioni avverse persistono oltre un periodo di interruzione di 28 giorni, si raccomanda di sospendere Zejula. Se non è possibile gestire le reazioni avverse con questa strategia di interruzione e riduzione della dose, si raccomanda di sospendere Zejula.

Tabella 1: Modifiche posologiche raccomandate in caso di reazioni avverse

Dose iniziale	200 mg	300 mg
Prima riduzione di dose	100 mg/die	200 mg/die (due compresse da 100 mg)
Seconda riduzione di dose	Sospendere Zejula	100 mg/die ^a (una compressa da 100 mg)

^aIn caso sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, sospendere il trattamento con Zejula.

Tabella 2: Modifica posologica in caso di reazioni avverse non ematologiche

Reazione avversa non ematologica, correlata al trattamento, di grado ≥ 3 secondo i CTCAE ove la profilassi non sia considerata fattibile o la reazione avversa persista nonostante il trattamento	Prima comparsa: • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. • Riprendere Zejula ad un livello di dose ridotto come da Tabella 1.
	Seconda comparsa: • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. • Riprendere Zejula con una dose ridotta o sospendere come da Tabella 1.
Reazione avversa correlata al trattamento, di grado ≥ 3 secondo i CTCAE* che si protrae per più di 28 giorni mentre alla paziente viene somministrato Zejula alla dose di 100 mg/die	Sospendere il trattamento.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (criteri terminologici comuni per gli eventi avversi).

Tabella 3: Modifica posologica in caso di reazioni avverse ematologiche

Reazioni avverse ematologiche sono state osservate durante il trattamento con Zejula, soprattutto nella fase iniziale del trattamento. Si raccomanda quindi di effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo completo durante il primo mese di trattamento e di modificare la dose secondo necessità. Dopo il primo mese, si raccomanda di effettuare un monitoraggio mensile dell'emocromo completo da ripetere periodicamente in seguito (vedere paragrafo 4.4). In base ai singoli valori di laboratorio, può essere giustificato un monitoraggio settimanale nel secondo mese.	
Reazione avversa ematologica che richieda il supporto di una trasfusione o di un fattore di crescita ematopoietico	• Per le pazienti con conta piastrinica $\leq 10\,000/\mu\text{L}$, deve essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine. In presenza di altri fattori di rischio di sanguinamento come la somministrazione concomitante di anticoagulanti o di medicinali antiplastrinici, deve essere considerata l'opportunità di interrompere queste sostanze e/o di effettuare una trasfusione con una conta piastrinica più elevata. • Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1.
Conta piastrinica $< 100\,000/\mu\text{L}$	Prima comparsa: • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100\,000/\mu\text{L}$. • Riprendere Zejula con la stessa dose o con una dose ridotta come da Tabella 1 in base alla valutazione clinica. • Se in qualunque momento la conta piastrinica è $< 75\,000/\mu\text{L}$, riprendere con una dose ridotta come da Tabella 1.
	Seconda comparsa: • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100\,000/\mu\text{L}$. • Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. • Sospendere Zejula se la conta piastrinica non è tornata a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.
Neutrofili $< 1\,000/\mu\text{L}$ o emoglobina $< 8\text{ g/dL}$	• Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta dei neutrofili non ritorna $\geq 1\,500/\mu\text{L}$ o l'emoglobina $\geq 9\text{ g/dL}$. • Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. • Sospendere Zejula se i neutrofili e/o l'emoglobina non sono tornati a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.
Diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) o leucemia mieloide acuta (LMA)	• Sospendere Zejula definitivamente.

Pazienti con basso peso corporeo nel trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante
 Il 25% circa delle pazienti nello studio NOVA pesava meno di 58 kg e il 25% circa delle pazienti pesava più di 77 kg. L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 o 4 è stata superiore tra le pazienti con basso

peso corporeo (78%) rispetto alle pazienti con peso corporeo elevato (53%). Solo il 13% delle pazienti con basso peso corporeo ha mantenuto la dose di 300 mg oltre il ciclo 3. Per le pazienti che pesano meno di 58 kg si può prendere in considerazione una dose iniziale di 200 mg.

Anziani

Per le pazienti anziane (≥ 65 anni) non è necessario alcun aggiustamento posologico. I dati clinici sulle pazienti da 75 anni in su sono limitati.

Compromissione renale

Per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione renale severa o con nefropatia in stadio terminale sottoposte a emodialisi; in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (aspartato aminotransferasi (AST) $>$ limite superiore di normalità (ULN) e bilirubina totale (TB) $\leq$ ULN oppure qualsiasi valore di AST e TB $> 1.0 \times - 1,5 \times$ ULN) non sono necessari aggiustamenti posologici. Nelle pazienti con compromissione epatica moderata (qualsiasi valore di AST e TB $> 1.5 \times - 3 \times$ ULN) la dose iniziale raccomandata di Zejula è 200 mg una volta al giorno. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (qualsiasi valore di AST e TB $> 3 \times$ ULN); in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con performance status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 2 a 4

Non ci sono dati clinici disponibili nelle pazienti con performance status ECOG da 2 a 4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di niraparib nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zejula è per uso orale.

Si consiglia di assumere le compresse di Zejula lontano dai pasti (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto) o insieme ad un pasto leggero (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse ematologiche

Nelle pazienti trattate con Zejula sono state segnalate reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia) (vedere paragrafo 4.8). Le pazienti con peso corporeo più basso o conta piastrinica al basale più bassa possono presentare un rischio maggiore di trombocitopenia di grado 3+ (vedere paragrafo 4.2).

Per monitorare variazioni clinicamente significative di qualunque parametro ematologico durante il trattamento, si raccomanda l'esame dell'emocromo completo con frequenza settimanale per il primo mese, seguito da un monitoraggio mensile per i successivi 10 mesi di trattamento e a cadenza periodica in seguito (vedere paragrafo 4.2).

Se una paziente sviluppa una severa tossicità ematologica persistente, inclusa la pancitopenia, che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione, si deve sospendere Zejula.

A causa del rischio di trombocitopenia, gli anticoagulanti e i medicinali che notoriamente riducono il numero dei trombociti devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

Sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA), inclusi casi con esito fatale, nelle pazienti trattate con Zejula, in monoterapia o in terapia di associazione, negli studi clinici e dopo la commercializzazione (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, la durata del trattamento con Zejula prima che le pazienti sviluppassero SMD/LMA variava tra 0,5 mesi e > 4,9 anni. Si trattava di tipici casi di SMD/LMA secondaria, correlata alla terapia antitumorale. Tutte le pazienti erano state trattate con regimi chemioterapici a base di platino e molte di loro anche con altri agenti che causano danni al DNA e radioterapia. Dall'anamnesi di alcune pazienti risultava una pregressa soppressione del midollo osseo. Nello studio NOVA, l'incidenza di SMD/LMA è stata più alta nella coorte gBRCAmut (7,4%) che nella coorte non-gBRCAmut (1,7%).

Nel caso di sospetta SMD/LMA o di tossicità ematologiche prolungate, la paziente deve essere inviata a un ematologo per ulteriore valutazione. Se la SMD/LMA viene confermata, il trattamento con Zejula deve essere sospeso e la paziente trattata adeguatamente.

Ipertensione, inclusa crisi ipertensiva

Con l'uso di Zejula è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con Zejula un'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata in modo adeguato. Durante il trattamento con Zejula la pressione arteriosa deve essere monitorata almeno una volta a settimana per due mesi, successivamente una volta al mese per il primo anno e in seguito periodicamente. Per le pazienti idonee, può essere preso in considerazione il controllo della pressione arteriosa a domicilio, con l'indicazione di contattare il medico in caso di aumento della pressione arteriosa stessa.

L'ipertensione deve essere gestita clinicamente con medicinali antipertensivi, oltre che aggiustando la dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2), qualora necessario. Nel programma clinico, la pressione arteriosa è stata misurata al giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni mentre la paziente assumeva Zejula. Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard, con o senza aggiustamento della dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2). Zejula deve essere sospeso in caso di crisi ipertensiva o qualora un'ipertensione clinicamente significativa non possa essere adeguatamente controllata con la terapia antipertensiva.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES)

Vi sono state segnalazioni di PRES in pazienti in trattamento con Zejula (vedere paragrafo 4.8). PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che può manifestarsi con sintomi in rapida evoluzione che includono convulsioni, cefalea, stato mentale alterato, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES ha bisogno di essere confermata tramite *imaging* cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (MRI).

Nel caso di PRES, si raccomanda di sospendere Zejula e di trattare i sintomi specifici, inclusa l'ipertensione. La sicurezza di assumere di nuovo Zejula in pazienti che in precedenza hanno manifestato PRES non è nota.

Gravidanza/contraccezione

Zejula non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne in età fertile che non intendano adottare una contraccezione altamente efficace durante la terapia e per 6 mesi dopo avere assunto l'ultima dose di Zejula (vedere paragrafo 4.6). Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima

dell'inizio del trattamento.

Compromissione epatica

Le pazienti con compromissione epatica severa, sulla base dei dati di quelle con compromissione epatica moderata, potrebbero avere una maggiore esposizione a niraparib e devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Lattosio

Le compresse rivestite con film di Zejula contengono lattosio monoidrato. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'associazione di niraparib con vaccini o agenti immunosoppressori non è stata studiata.

I dati su niraparib in associazione con medicinali citotossici sono limitati. Pertanto, si deve procedere con cautela se si utilizza niraparib in associazione con vaccini, agenti immunosoppressori o altri medicinali citotossici.

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati con niraparib studi clinici d'interazione farmacologica.

Effetti di niraparib su altri medicinali

Induzione di CYP1A2

In vitro, niraparib è un induttore del CYP1A2. Pertanto, si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo è CYP1A2-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. clozapina, teofillina e ropinirolo).

Inibizione dei trasportatori di efflusso [glicoproteina P (P-gp), proteina resistente del carcinoma della mammella (BCRP, breast cancer resistance protein) e MATE1/2K]

In vitro, niraparib è un inibitore di P-gp. Non essendo disponibili dati clinici, non si può escludere che niraparib possa aumentare l'esposizione sistemica di altri medicinali trasportati da P-gp sensibili all'inibizione delle P-gp intestinali (es. dabigatran etexilato).

In vitro, niraparib è un inibitore di BCRP. Un'interazione clinicamente significativa con i substrati della BCRP non può essere esclusa. Si raccomanda pertanto cautela, quando si associa niraparib a substrati della BCRP (es. irinotecan, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina e metotrexato) a causa del rischio di aumento dell'esposizione sistemica.

Niraparib è un inibitore di MATE1 e 2K *in vitro*. Le concentrazioni plasmatiche della metformina possono aumentare con la somministrazione in associazione a niraparib. Si raccomanda lo stretto monitoraggio della glicemia quando si inizia o si interrompe il trattamento con niraparib nei pazienti che assumono metformina. Può essere necessario un aggiustamento della dose di metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento né deve riscontrarsi uno

stato gravidico all'inizio del trattamento stesso. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento.

Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione altamente efficace durante la terapia e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Zejula.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di niraparib in donne in gravidanza sono limitati o non disponibili. Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in specie animali. Tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, niraparib potrebbe causare un danno all'embrione o al feto, inclusi effetti letali per l'embrione ed effetti teratogeni, se somministrato in gravidanza.

Zejula non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se niraparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

L'allattamento è controindicato durante la somministrazione di Zejula e per 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati clinici dell'impatto sulla fertilità. Una riduzione reversibile della spermatogenesi è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zejula altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le pazienti che assumono Zejula possono sviluppare astenia, stanchezza, capogiro o difficoltà di concentrazione. Le pazienti che sviluppano questi sintomi devono fare attenzione quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di qualsiasi grado che si sono verificate in $\geq 10\%$ delle 851 pazienti trattate con Zejula in monoterapia negli studi PRIMA (con dose iniziale sia 200 mg che 300 mg) e NOVA, sono state nausea, anemia, trombocitopenia, stanchezza, stipsi, vomito, cefalea, insonnia, riduzione della conta piastrinica, neutropenia, dolore addominale, appetito ridotto, diarrea, dispnea, ipertensione, astenia, capogiri, riduzione della conta dei neutrofili, tosse, artralgia, dolore dorsale, riduzione della conta dei leucociti e vampate di calore.

Le reazioni avverse gravi più comuni $> 1\%$ (frequenze emergenti dal trattamento) sono state trombocitopenia e anemia.

Classificazione delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate sulla base degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing in pazienti che assumevano Zejula in monoterapia (vedere la Tabella 4).

Le frequenze con cui si sono verificati gli effetti indesiderati si basano sugli eventi avversi aggregati generati dagli studi PRIMA e NOVA (dose iniziale fissa di 300 mg/die), in cui l'esposizione delle pazienti è nota, e sono definite come segue:

molto comune $\geq 1/10$

comune $\geq 1/100$, $< 1/10$
 non comune $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
 raro $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
 molto raro $< 1/10\ 000$

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Infezione delle vie urinarie Comune Bronchite, congiuntivite	Non comune Infezione delle vie urinarie, bronchite
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Comune Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta ^a	Comune Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta ^a
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia Comune Leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	Comune Ipersensibilità ^b	Non comune Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto Comune Ipokaliemia	Comune Ipokaliemia Non comune Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Molto comune Insonnia Comune Ansia, depressione, compromissione cognitiva ^c Non comune Stato confusionale	Non comune Insonnia, ansia, depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Cefalea, capogiro Comune Disgeusia Raro Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) ^a	Non comune Cefalea
Patologie cardiache	Molto comune Palpitazioni Comune Tachicardia	
Patologie vascolari	Molto comune Ipertensione Raro Crisi ipertensive	Comune Ipertensione
Patologie respiratorie,	Molto comune	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4
toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse, nasofaringite Comune Epistassi Non comune Polmonite	Dispnea, epistassi, polmonite
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, stipsi, vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia Comune Bocca secca, distensione addominale, infiammazione delle mucose, stomatite	Comune Nausea, vomito, dolore addominale Non comune Diarrea, stipsi, infiammazione delle mucose, stomatite, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Fotosensibilità, eruzione cutanea	Non comune Fotosensibilità, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Dolore dorsale, artralgia Comune Mialgia	Non comune Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, astenia Comune Edema periferico	Comune Stanchezza, astenia
Esami diagnostici	Comune Gamma-glutamilttransferasi aumentata, AST aumentata, creatinina ematica aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito	Comune Gamma-glutamilttransferasi aumentata, ALT aumentata Non comune AST aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versione 4.02

^a Sulla base dei dati degli studi clinici su niraparib. Essi non sono limitati allo studio registrativo in monoterapia ENGOT-OV16.

^b Include ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide, eruzione cutanea da farmaco, angioedema e orticaria

^c Include compromissione della memoria e della concentrazione.

Le reazioni avverse osservate nel gruppo di pazienti alle quali è stata somministrata una dose iniziale di Zejula di 200 mg, sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, sono state di frequenza simile o inferiore rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg (Tabella 4).

Per informazioni specifiche riguardanti la frequenza di trombocitopenia, anemia e neutropenia, vedere di seguito.

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Le reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluse le diagnosi cliniche e/o i risultati di laboratorio, si sono verificate di solito precocemente durante il trattamento con niraparib e l'incidenza si è ridotta nel tempo.

Negli studi NOVA e PRIMA, le pazienti eleggibili alla terapia con Zejula avevano al basale i seguenti parametri ematologici: conta assoluta dei neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) $\geq 1\,500$ cellule/ μL ; piastrine $\geq 100\,000$ cellule/ μL ed emoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) o ≥ 10 g/dL (PRIMA). Nel programma di studi clinici, le reazioni avverse ematologiche sono state gestite mediante monitoraggio di laboratorio e modifiche posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio PRIMA, nelle pazienti a cui è stata somministrata una dose iniziale di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, trombocitopenia, anemia e neutropenia di grado ≥ 3 sono risultate ridotte dal 48% al 21%, dal 36% al 23% e dal 24% al 15%, rispettivamente, rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg. La sospensione a causa di trombocitopenia, anemia e neutropenia si è verificata rispettivamente nel 3%, 3% e 2% delle pazienti.

Trombocitopenia

Nello studio PRIMA, il 39% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4 rispetto allo 0,4% delle pazienti trattate con placebo con un tempo mediano di insorgenza iniziale dalla prima dose di 22 giorni (intervallo: da 15 a 335 giorni) e con una durata mediana di 6 giorni (intervallo: da 1 a 374 giorni). La sospensione a causa di trombocitopenia si è verificata nel 4% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, circa il 60% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado e il 34% delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nelle pazienti con conta piastrinica al basale inferiore a $180 \times 10^9/\text{L}$, la trombocitopenia di qualsiasi grado e di grado 3/4 si è verificata rispettivamente nel 76% e nel 45% delle pazienti. Il tempo mediano alla comparsa della trombocitopenia indipendentemente dal grado e della trombocitopenia di grado 3/4 è stato rispettivamente di 22 e 23 giorni. In seguito a modifiche intensive della dose effettuate nei primi due mesi di trattamento a partire dal ciclo 4, il tasso di nuove incidenze di trombocitopenia è stato dell'1,2%. La durata mediana degli eventi di trombocitopenia di qualsiasi grado è stata di 23 giorni e quella della trombocitopenia di grado 3/4 è stata di 10 giorni. Le pazienti trattate con Zejula che hanno sviluppato trombocitopenia potrebbero avere un rischio aumentato di emorragia. Nel programma clinico, la trombocitopenia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose e la trasfusione di piastrine ove appropriato (vedere paragrafo 4.2). La sospensione a causa degli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) si è verificata nel 3% circa delle pazienti.

Nello studio NOVA, il 13% (48/367) delle pazienti ha manifestato sanguinamento con trombocitopenia concomitante; tutti gli eventi di sanguinamento concomitante a trombocitopenia sono stati di severità di grado 1 o 2, tranne un evento di grado 3 di petecchie ed ematomi osservato concomitantemente ad una reazione avversa grave di pancitopenia. La trombocitopenia si è verificata più comunemente nelle pazienti con conta piastrinica al basale minore di $180 \times 10^9/\text{L}$. Circa il 76% delle pazienti con valori basali di piastrine più bassi ($< 180 \times 10^9/\text{L}$) che hanno ricevuto Zejula, ha manifestato trombocitopenia di un qualsiasi grado e il 45% delle pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4. È stata osservata pancitopenia in $< 1\%$ delle pazienti che ricevevano niraparib.

Anemia

Nello studio PRIMA, il 31% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato anemia di grado 3/4 rispetto al 2% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano dalla prima dose alla prima insorgenza di 80 giorni (intervallo: da 15 a 533 giorni) e con una durata mediana di 7 giorni (intervallo: da 1 a 119 giorni). La sospensione a causa di anemia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 50% circa delle pazienti ha sviluppato anemia di qualsiasi grado e il 25% delle pazienti ha sviluppato anemia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa dell'anemia di qualsiasi grado è stato di 42 giorni, e di 85 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 63 giorni, e di 8 giorni per gli eventi di grado 3/4. L'anemia di qualsiasi grado potrebbe persistere durante il trattamento con Zejula. Nel programma clinico, l'anemia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2) e, dove appropriato, con trasfusioni di globuli rossi. La sospensione a causa dell'anemia si è verificata nell'1% delle pazienti.

Neutropenia

Nello studio PRIMA, il 21% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato neutropenia di grado 3/4 rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 29 giorni (intervallo: da 15 a 421 giorni) e con una durata mediana di 8 giorni (intervallo: da 1 a 42 giorni). La sospensione a causa di neutropenia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, il 30% circa delle pazienti ha sviluppato neutropenia di qualsiasi grado e il 20% delle pazienti ha sviluppato neutropenia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa della neutropenia di qualsiasi grado è stato di 27 giorni, e di 29 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana della neutropenia di qualsiasi grado è stata di 26 giorni, e di 13 giorni per gli eventi di grado 3/4. Inoltre, al 6% circa delle pazienti trattate con niraparib è stato somministrato il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) come terapia concomitante per la neutropenia. La sospensione a causa di eventi di neutropenia si è verificata nel 2% delle pazienti.

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

Negli studi clinici, si è verificata SMD/LMA nell'1% delle pazienti trattate con Zejula, con esito fatale nel 41% dei casi. Dopo un follow-up di sopravvivenza di 75 mesi, l'incidenza era più alta nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato gBRCA mutato che avevano ricevuto due o più precedenti linee di chemioterapia a base di platino. Tutte le pazienti presentavano fattori che potevano contribuire allo sviluppo di SMD/LMA avendo ricevuto precedente chemioterapia con derivati del platino. Molte avevano ricevuto anche altri agenti che causano danni al DNA e radioterapia. La maggior parte degli eventi segnalati riguardava pazienti portatrici di mutazione gBRCA. Alcune pazienti avevano avuto una precedente diagnosi di cancro o soppressione del midollo osseo.

Nello studio PRIMA, l'incidenza di SMD/LMA è stata del 2,3% nelle pazienti trattate con Zejula e dell'1,6% nelle pazienti trattate con placebo con un *follow-up* di 74 mesi..

Nello studio NOVA, su pazienti con carcinoma ovarico recidivato che avevano ricevuto almeno due precedenti linee di chemioterapia a base di platino, l'incidenza complessiva di SMD/LMA è stata del 3,8% nelle pazienti trattate con Zejula e dell'1,7% nelle pazienti trattate con placebo con un *follow-up* di 75 mesi. Nelle coorti gBRCAmut e non-gBRCAmut, l'incidenza di SMD/LMA è stata 7,4% e 1,7% nelle pazienti trattate con Zejula e 3,1% e 0,9% nelle pazienti trattate con placebo, rispettivamente.

Ipertensione

Nello studio PRIMA, si è verificata ipertensione di grado 3/4 nel 6% delle pazienti trattate con Zejula rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 50 giorni (intervallo: da 1 a 589 giorni) e con una durata mediana di 12 giorni (intervallo: da 1 a 61 giorni). Nessuna paziente ha interrotto l'assunzione di Zejula a causa dell'ipertensione.

Nello studio NOVA, l'ipertensione di qualsiasi grado si è verificata nel 19,3% delle pazienti trattate con Zejula. L'ipertensione di grado 3/4 si è verificata nell'8,2% delle pazienti. L'ipertensione è stata gestita prontamente con medicinali antipertensivi. La sospensione a causa dell'ipertensione si è verificata in < 1% delle pazienti.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi nelle pazienti pediatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Zejula, e i sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sovradosaggio, i medici devono intraprendere misure di supporto generali e attuare un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK02.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Niraparib è un inibitore degli enzimi poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), PARP-1 e PARP-2, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno mostrato che la citotossicità indotta da niraparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica di PARP e aumentare la formazione di complessi PARP-DNA che determinano danni al DNA, apoptosi e morte cellulare. È stato osservato un aumento della citotossicità indotta da niraparib in linee tumorali cellulari con o senza deficit dei geni oncosoppressori *BRCA* (BRCAst Cancer, carcinoma mammario) 1 e 2. Nello xenotrapianto ortotopico nei topi di cellule di carcinoma ovarico sieroso di alto grado paziente – derivate (PDX, patient-derived xenografts), niraparib ha dimostrato di ridurre la crescita di tumori BRCA 1 e 2 mutati, BRCA wild type sia con deficit della ricombinazione omologa (HR, homologous recombination) che senza deficit di HR rilevabile.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

PRIMA è stato uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui le pazienti (n = 733), che stavano rispondendo in maniera completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino, sono state randomizzate 2:1 a niraparib o a corrispondente placebo. Lo studio PRIMA era iniziato in 475 pazienti (di cui 317 randomizzate al braccio niraparib vs 158 nel braccio placebo) con una dose iniziale di 300 mg una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. La dose iniziale nello studio PRIMA è stata modificata con l'emendamento 2 al protocollo. Da quel momento in poi, alle pazienti con un peso corporeo al basale ≥ 77 kg e una conta piastrinica al basale $\geq 150\,000/\mu\text{L}$ è stato somministrato niraparib 300 mg (n = 34) o placebo quotidianamente (n = 21) mentre alle pazienti con un peso corporeo al basale < 77 kg o una conta piastrinica al basale $< 150\,000/\mu\text{L}$ è stato somministrato niraparib 200 mg (n = 122) o placebo quotidianamente (n = 61).

Le pazienti sono state randomizzate dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino con o senza intervento chirurgico. I soggetti sono stati randomizzati entro 12 settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo di chemioterapia. I soggetti avevano effettuato ≥ 6 e ≤ 9 cicli di terapia a base di platino. Dopo chirurgia citoreducente di intervallo i soggetti avevano effettuato ≥ 2 cicli post-operatori di terapia a base di platino. Le pazienti che avevano ricevuto bevacizumab con la chemioterapia, ma che non avrebbero potuto ricevere bevacizumab come terapia di mantenimento, non sono state escluse dallo studio. Le pazienti non potevano avere ricevuto in precedenza una terapia con inibitori PARP (PARPi), incluso niraparib. Le pazienti che avevano avuto una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoreducente di intervallo potevano o meno avere malattia residua visibile. Le pazienti con malattia in stadio III che avevano avuto citoreduzione completa (ossia nessuna malattia residua visibile) dopo chirurgia citoreducente primaria sono state escluse.

La randomizzazione è stata stratificata secondo la miglior risposta durante il trattamento di prima linea (risposta completa vs risposta parziale) con platino, chemioterapia neoadiuvante (NACT - *neoadjuvant chemotherapy*) (Sì vs No) e deficit della ricombinazione omologa (HRD - *homologous recombination deficiency*) [positivo (con deficit di HR) vs negativo (senza deficit di HR) o non determinato]. Il test HRD è stato effettuato usando il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale. I livelli di CA-125 dovevano essere compresi nell'intervallo normale (o riduzione del CA-125 del $> 90\%$) durante

la terapia di prima linea del paziente e rimanere stabili per almeno 7 giorni.

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/D1 - *Cycle 1/Day 1*), assumendo niraparib 200 o 300 mg o placebo una volta al giorno, in cicli continui di 28 giorni. Le visite presso il centro clinico sono state effettuate ad ogni ciclo (4 settimane $\pm$ 3 giorni).

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS – *progression-free survival*), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BIRC - *blinded independent central review*) in accordo ai criteri RECIST, versione 1.1. La determinazione della PFS è stata condotta gerarchicamente: prima nella popolazione con deficit HR, poi nella popolazione complessiva. Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso la PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e la sopravvivenza globale (OS) (Tabella 5). L'età mediana era di 62 anni tra le pazienti randomizzate a niraparib (intervallo da 32 a 85 anni) o randomizzate a placebo (intervallo da 33 a 88 anni). L'89% di tutte le pazienti era di etnia caucasica. Il 69% delle pazienti randomizzate a niraparib e il 71% delle pazienti randomizzate a placebo avevano al basale un ECOG pari a 0. Nella popolazione complessiva, il 65% delle pazienti aveva una malattia in stadio III e il 35% aveva una malattia in stadio IV. Nella popolazione complessiva, nella maggior parte delle pazienti ($\geq 80\%$) la sede del tumore primario era l'ovaio; la maggior parte delle pazienti ($> 90\%$) presentava tumori con istologia sierosa. Il 67% delle pazienti aveva ricevuto NACT. Il 69% delle pazienti ha avuto una risposta completa alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Un totale di 6 pazienti nel braccio Zejula aveva ricevuto bevacizumab come precedente trattamento per il carcinoma ovarico.

Lo studio PRIMA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per le pazienti randomizzate a niraparib rispetto al placebo nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva (Tabella 5 e Figure 1 e 2). I risultati di efficacia per l'analisi finale dei dati di OS sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia – PRIMA

	Popolazione con deficit HR		Popolazione complessiva	
	Zejula (N=247)	Placebo (N=126)	Zejula (N=487)	Placebo (N=246)
Endpoint primario (determinato da BIRC)				
PFS mediana, mesi (95% CI)	21,9 (19,3; NS)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard ratio (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Valore p	<0,0001		<0,0001	
Endpoint secondari ^{a, b, c}				
PFS2 mediana, mesi (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)
Hazard ratio (95% CI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
OS mediana, mesi ^d (95% CI)	71,9 (55,5; NS)	69,8 (51,6; NS)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Hazard ratio (95% CI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = sopravvivenza libera da progressione; CI = intervallo di confidenza; NS: non stimabile; PFS2 = PFS dopo la prima terapia successiva; OS = sopravvivenza globale.

^a Dati basati sull'analisi finale.

^b Nella popolazione con deficit di HR e nella popolazione complessiva, rispettivamente il 15,8% e il 11,7% delle pazienti nel braccio Zejula hanno ricevuto una terapia successiva con PARPi.

- ^c Nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva, rispettivamente il 48,4% e il 37,8% delle pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto una terapia successiva con PARPi.
- ^d La maturità dei dati di OS, per la popolazione con deficit HR e la popolazione complessiva, è stata rispettivamente del 49,6% e del 62,5%.

Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione con deficit di HR -PRIMA (ITT)

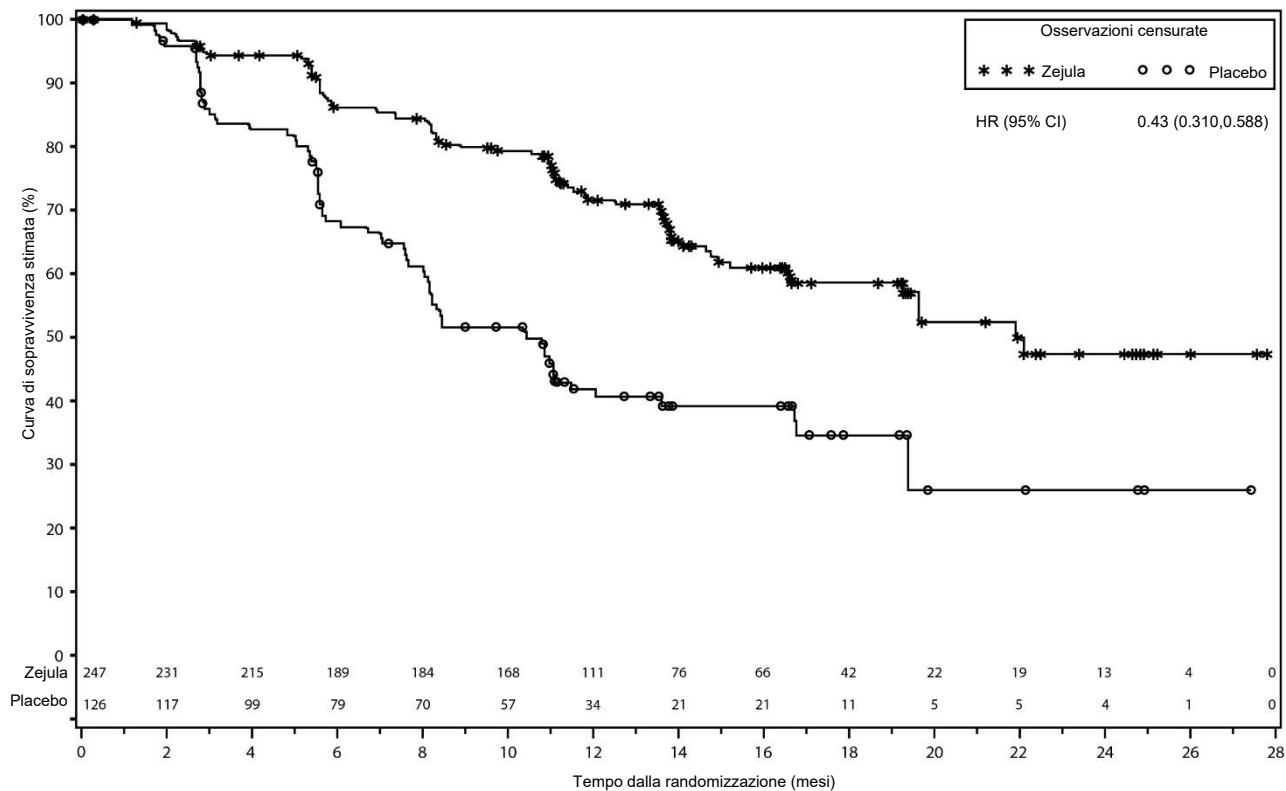
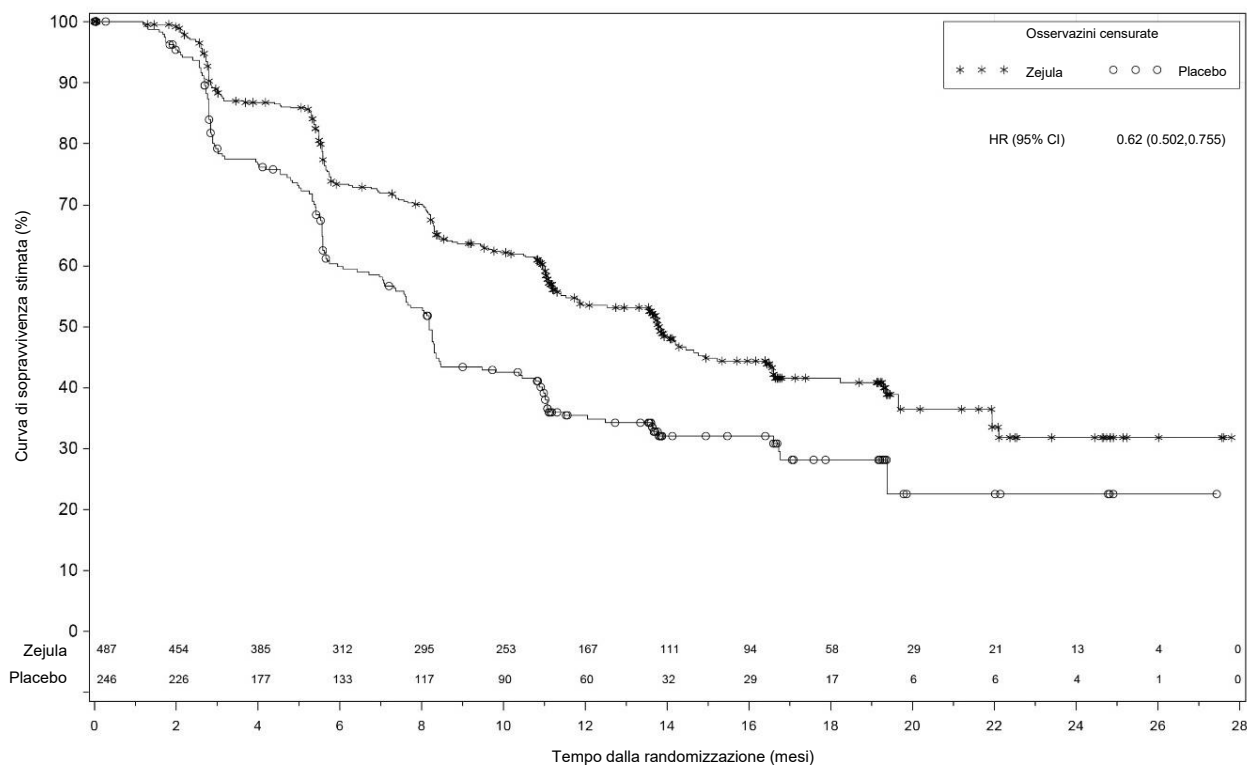


Figura 2: P Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione complessiva – PRIMA (ITT)



Analisi della PFS dei sottogruppi

Nella popolazione con deficit di HR, è stato osservato un *hazard ratio* della PFS di 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) nel sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico con mutazione *BRCA* (n = 223). Nel sottogruppo delle pazienti con deficit di HR senza mutazione *BRCA* (n = 150), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83).

La PFS mediana nella popolazione senza deficit di HR (N = 249) è stata 8,1 mesi per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto a 5,4 mesi per le pazienti randomizzate a placebo con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94).

Nelle analisi esplorative dei sottogruppi delle pazienti a cui è stata somministrata una dose di 200 o 300 mg di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, è stata osservata un'efficacia comparabile (PFS valutata dal ricercatore) con un *hazard ratio* di PFS di 0,54 (95% CI: 0,33; 0,91) nella popolazione con deficit di HR e con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) nella popolazione complessiva. Nel sottogruppo senza deficit di HR, la dose di 200 mg ha apparentemente prodotto un effetto di trattamento inferiore rispetto alla dose di 300 mg.

Analisi dell'OS dei sottogruppi

Nel sottogruppo di pazienti con deficit di HR con carcinoma ovarico con mutazione di *BRCA* (n = 223), è stato osservato un *hazard ratio* di OS di 0,94 (95% CI: 0,63; 1,41). Nel sottogruppo di pazienti con deficit di HR senza mutazione di *BRCA* (n = 149), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,97 (95% CI: 0,62; 1,53).

L'OS mediana nella popolazione senza deficit di HR (n = 249) è stata 36,6 mesi per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto a 32,2 mesi per il placebo, con un *hazard ratio* di 0,93 (95% CI: 0,69; 1,26).

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante sensibile al platino

La sicurezza e l'efficacia di niraparib come terapia di mantenimento sono state valutate in uno studio

internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 (NOVA) in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo, prevalentemente di grado elevato, recidivato, che erano sensibili al platino in base alla risposta completa (RC) o parziale (RP) per più di sei mesi alla penultima terapia a base di platino. Per essere idonee al trattamento con niraparib, le pazienti dovevano essere ancora responsive (RC o RP) dopo avere completato l'ultima chemioterapia a base di platino. I livelli di CA-125 dovevano essere normali (o ridotti > 90 % rispetto al livello basale) dopo l'ultimo trattamento a base di platino ed essere stabili da almeno 7 giorni. Le pazienti non potevano avere assunto una precedente terapia con PARPi, incluso Zejula. Le pazienti idonee sono state assegnate a una di due coorti in base ai risultati del test di mutazione *BRCA* della linea germinale (*gBRCA*). All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate con un'assegnazione 2:1 a niraparib e al placebo. Le pazienti sono state assegnate alla coorte *gBRCA*mut sulla base dei campioni di sangue per l'analisi del *gBRCA* prelevati prima della randomizzazione. La determinazione della mutazione *BRCA* su tessuto tumorale (tBRCA) e dell'HRD è stata effettuata con il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale o della recidiva.

La randomizzazione all'interno di ciascuna coorte è stata stratificata in base al tempo alla progressione dopo la penultima terapia a base di platino prima dell'arruolamento nello studio (da 6 a < 12 mesi e $\geq$ 12 mesi); all'utilizzo o meno di bevacizumab insieme al penultimo o all'ultimo regime a base di platino; e alla migliore risposta durante l'ultimo regime a base di platino (RC e RP).

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/G1) con niraparib 300 mg o con il corrispondente placebo somministrati una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. A ogni ciclo sono state effettuate visite in ambulatorio (4 settimane $\pm$ 3 giorni).

Nello studio NOVA, il 48 % delle pazienti ha interrotto la somministrazione durante il Ciclo 1. Il 47 % circa delle pazienti ha ripreso il trattamento a una dose ridotta nel Ciclo 2.

La dose impiegata più comunemente nelle pazienti trattate con niraparib nello studio NOVA è stata quella da 200 mg.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) è stata determinata in base ai RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1) o ai segni e sintomi clinici e all'aumento del CA-125. La PFS è stata misurata dal momento della randomizzazione (che si è verificata fino a 8 settimane dopo il completamento del regime chemioterapico) fino alla progressione della malattia o al decesso.

L'analisi primaria di efficacia per la PFS è stata determinata attraverso una valutazione indipendente centralizzata in cieco ed è stata definita in modo prospettico e valutata separatamente per la coorte *gBRCA*mut e la coorte non-*gBRCA*mut. Le analisi di sopravvivenza globale (OS) erano un endpoint secondario.

Gli endpoint secondari di efficacia includevano intervallo libero dalla chemioterapia (CFI, chemotherapy-free interval), tempo alla prima terapia successiva (TFST, time to first subsequent therapy), PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e OS.

Dati demografici, caratteristiche della malattia al basale e sequenza dei trattamenti precedenti sono risultati generalmente ben bilanciati tra i bracci di niraparib e placebo nelle coorti *gBRCA*mut (n = 203) e non-*gBRCA*mut (n = 350). Le età mediane variavano tra 57 e 63 anni tra i diversi trattamenti e le diverse coorti. In ciascuna coorte, nella maggior parte delle pazienti (> 80%) la sede del tumore primitivo era l'ovaio; nella maggior parte delle pazienti (> 84%) l'istologia dei tumori era di tipo sieroso. In entrambi i bracci di trattamento di entrambe le coorti, un'elevata percentuale di pazienti aveva ricevuto 3 o più precedenti linee di chemioterapia, comprese il 49% e il 34% delle pazienti del braccio niraparib rispettivamente nelle coorti *gBRCA*mut e non-*gBRCA*mut. La maggior parte delle pazienti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (78%), era bianca (86%) e aveva un performance status ECOG di 0 (68%).

Nella coorte *gBRCA*mut, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 14 e 7 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo

niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 54,4% e 16,9%).

Nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 8 e 5 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 34,2% e 21,1%).

Lo studio ha soddisfatto l'obiettivo primario del miglioramento statisticamente significativo della PFS per niraparib in monoterapia di mantenimento rispetto al placebo nella coorte *gBRCA*mut nonché nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso. La Tabella 6 e le Figure 3 e 4 mostrano i risultati dell'endpoint primario PFS per le popolazioni per l'efficacia primaria (coorte *gBRCA*mut e coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso).

Tabella 6. Sintesi degli esiti dell'obiettivo primario nello studio NOVA

	Coorte <i>gBRCA</i> mut		Coorte non- <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Placebo (N = 116)
PFS mediana (IC al 95 %)	21,0 (12,9-NS)	5,5 (3,8-7,2)	9,3 (7,2-11,2)	3,9 (3,7-5,5)
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio (Zejula:placebo) (IC al 95 %)	0,27 (0,173-0,410)		0,45 (0,338-0,607)	

PFS = sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza; NS: = non stimabile.

Figura 3: Sopravvivenza libera da progressione nella coorte *gBRCA*mut sulla base della valutazione dell'IRC – NOVA (ITT)

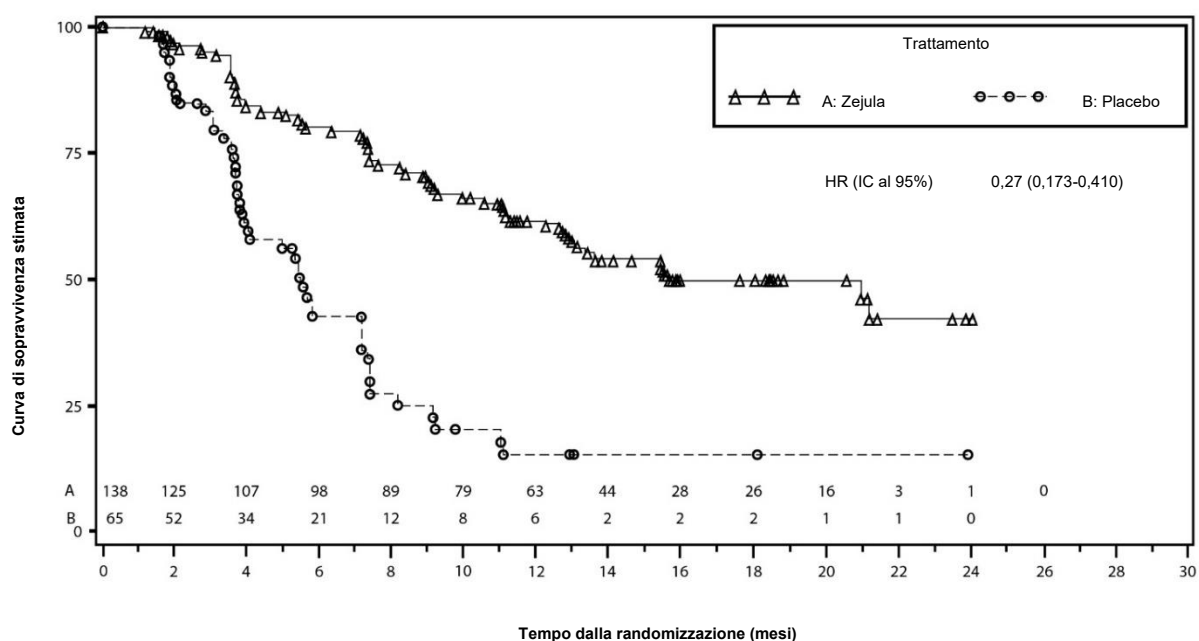
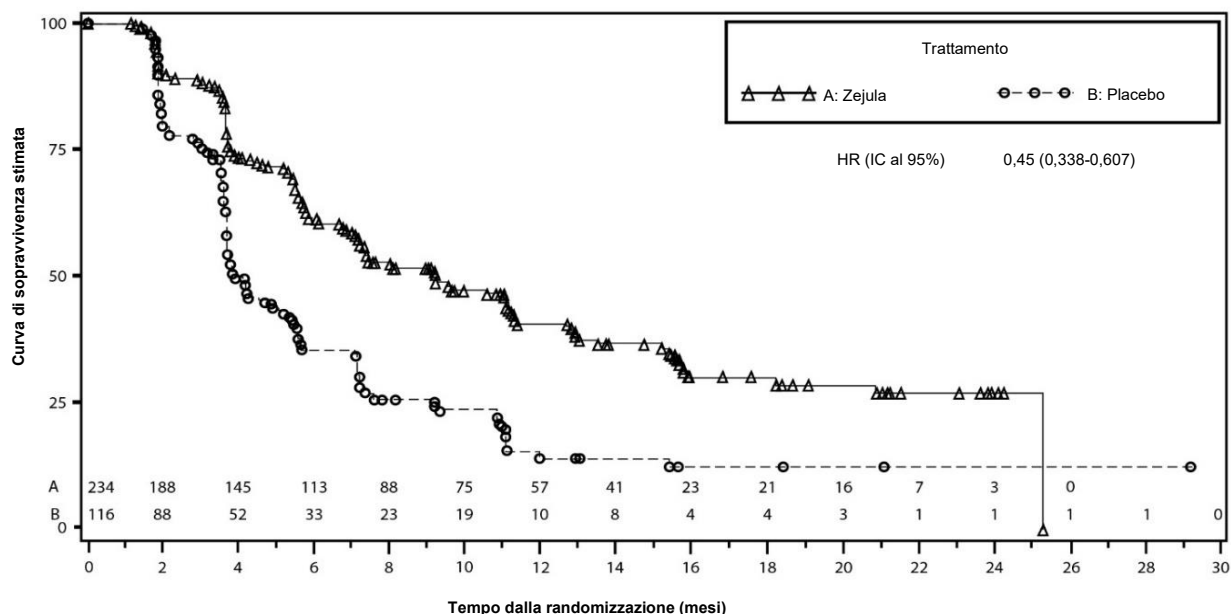


Figura 4: Sopravvivenza libera da progressione nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso sulla base della valutazione dell'IRC – NOVA (ITT)



Endpoint secondari di efficacia nello studio NOVA

All'analisi finale, la PFS2 mediana nella coorte *gBRCA*mut è stata 29,9 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 22,7 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,70; 95% CI: 0,50-0,97). La PFS2 mediana nella coorte non-*gBRCA*mut è stata di 19,5 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 16,1 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,80; 95% CI: 0,63-1,02).

All'analisi finale di sopravvivenza globale, l'OS mediana nella coorte *gBRCA*mut (n = 203) è stata di 40,9 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 38,1 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 0,85; 95% CI: 0,61-1,20). La maturità per la coorte *gBRCA*mut era del 76%. L'OS mediana nella coorte non-*gBRCA*mut (n = 350) è stata 31,0 mesi per le pazienti trattate con niraparib rispetto a 34,8 mesi per le pazienti in trattamento con placebo (HR = 1,06; 95% CI: 0,81-1,37). La maturità per la coorte non-*gBRCA*mut era del 79%.

Esiti riferiti dalle pazienti

I dati sugli esiti riferiti dalle pazienti ottenuti con strumenti di indagine convalidati (FOSI ed EQ-5D) indicano che le pazienti trattate con niraparib non hanno riferito alcuna differenza nei parametri associati alla qualità della vita rispetto alle pazienti trattate con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZeJula in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma ovarico, con l'esclusione del rhabdomyosarcoma e dei tumori delle cellule germinali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 300 mg di niraparib a digiuno, niraparib è risultato misurabile nel plasma entro 30 minuti; il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di niraparib è

stato raggiunto entro 3 -5 ore [intervallo 508-875 ng/mL nei diversi studi. In seguito a dosi multiple di niraparib per via orale, da 30 mg a 400 mg una volta al giorno, l'accumulo di niraparib è stato di circa 2-3 volte.

Le esposizioni sistemiche (C_{max} e AUC) a niraparib aumentano in modo proporzionale alla dose quando il dosaggio di niraparib viene aumentato da 30 mg a 400 mg. La biodisponibilità assoluta di niraparib è del 73% circa, il che indica che l'effetto di primo passaggio è minimo. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, la variabilità interindividuale della biodisponibilità è stata stimata in un coefficiente di variazione (CV) del 33,8%.

La somministrazione delle compresse di niraparib, dopo un pasto ricco di grassi, a pazienti con tumori solidi, ha portato a un aumento dei parametri di C_{max} e AUC_{inf} rispettivamente dell'11% e del 28% rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Le formulazioni in compresse e capsule hanno dimostrato di essere equivalenti. A seguito della somministrazione di una compressa da 300 mg o di tre capsule da 100 mg di niraparib in 108 pazienti con tumori solidi in condizioni di digiuno, gli intervalli di confidenza al 90% dei rapporti delle medie geometriche per le compresse rispetto alle capsule per C_{max} , AUC_{last} e AUC_{∞} sono risultati entro i limiti di bioequivalenza (0,80 e 1,25).

Distribuzione

Niraparib è risultato moderatamente legato alle proteine del plasma umano (83%), prevalentemente all'albumina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, il volume di distribuzione apparente (V_d/F) è risultato pari a 1.206 L (sulla base di una paziente di 70 kg) nelle pazienti oncologiche (CV 18,4%), indicando una elevata distribuzione tissutale di niraparib.

Biotrasformazione

Niraparib è metabolizzato soprattutto dalle carbossilesterasi (CE) che formano un metabolita principale inattivo, M1. Secondo uno studio sull'equilibrio di massa, M1 ed M10 (i glucuronidi di M1 che si formano successivamente) sono i principali metaboliti circolanti

Eliminazione

In seguito a una singola dose orale di 300 mg di niraparib, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) media di niraparib è risultata compresa tra 44 e 54 ore (circa 2 giorni) nei diversi studi. In un'analisi farmacocinetica di popolazione effettuata in pazienti oncologiche, la clearance totale apparente (CL/F) di niraparib era di 15,9 L/h (CV 24,0%).

Niraparib viene eliminato principalmente attraverso le vie epatobiliare e renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 300 mg di [^{14}C]-niraparib, nelle urine e nelle feci è stato recuperato in media l'86,2% della dose (tra il 71% il 91%) nell'arco di 21 giorni. Il recupero della radioattività è risultato del 47,5% (fra il 33,4% e il 60,2%) della dose nelle urine e del 38,8% (fra il 28,3% e il 47,0%) nelle feci. In campioni aggregati raccolti nell'arco di 6 giorni, il 40,0% della dose è stato recuperato nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti mentre il 31,6% della dose è stato recuperato nelle feci principalmente come niraparib immodificato.

Studi *in vitro*

In vitro, niraparib è un induttore del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

Niraparib è un substrato di P-gp e BCRP. Tuttavia, per effetto dell'elevata permeabilità e biodisponibilità di niraparib, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con medicinali che inibiscono questi trasportatori è improbabile.

In vitro, niraparib è un inibitore di P-gp, BCRP, MATE1/2K e del trasportatore dei cationi organici 1

(OCT1) (vedere paragrafo 4.5).

Particolari popolazioni di pazienti

Compromissione renale

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, le pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-90 mL/min) e moderata (30-60 mL/min) hanno avuto una riduzione lieve della clearance di niraparib rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Non si ritiene che la differenza in esposizione giustifichi un aggiustamento della dose. Negli studi clinici non è stata individuata nessuna paziente con compromissione renale preesistente severa o con insufficienza renale terminale che è stata sottoposta a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici su pazienti, una preesistente compromissione epatica lieve ($n = 155$) non ha influito sulla clearance di niraparib. In uno studio clinico di pazienti oncologici che utilizzava i criteri NCI-ODWG di classificazione del grado di compromissione epatica, l' AUC_{inf} di niraparib nei pazienti con compromissione epatica moderata ($n = 8$) era 1,56 volte (90% CI: 1,06-2,30) l' AUC_{inf} di niraparib nei pazienti con funzionalità epatica normale ($n = 9$) in seguito alla somministrazione di una dose singola da 300 mg. Si raccomanda l'aggiustamento della dose di niraparib per i pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2). La compromissione epatica moderata non ha influito sulla C_{max} di niraparib o sul legame di niraparib alle proteine. La farmacocinetica di niraparib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Peso, età, e etnia

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con peso crescente aumenta il volume di distribuzione di niraparib. Non è stato identificato alcun impatto del peso sulla clearance di niraparib o sull'esposizione totale.

L'età (intervallo da 26 a 91 anni) non è risultata un fattore significativo per la clearance o il volume di distribuzione di niraparib nell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Vi sono dati insufficienti tra le etnie per trarre conclusioni sull'impatto dell'etnia sulla farmacocinetica di niraparib.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di niraparib nelle pazienti pediatriche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Farmacologia di sicurezza

In vitro, niraparib inibisce il trasportatore della dopamina (DAT) a concentrazioni inferiori a quelle dell'esposizione nell'uomo. Nel topo, dosi singole di niraparib aumentano i livelli intracellulari di dopamina e dei metaboliti nella corteccia. In uno dei due studi a dose singola nel topo è stata osservata una riduzione dell'attività locomotoria. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Nessun effetto sul comportamento e/o sui parametri neurologici è stato osservato negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane a livelli di esposizione stimati nel sistema nervoso centrale simili o inferiori ai livelli di esposizione terapeutici attesi.

Tossicità a dosi ripetute

Nel ratto e nel cane è stata osservata una riduzione della spermatogenesi a livelli di esposizione inferiori a quelli che si verificano in clinica; questa è risultata ampiamente reversibile entro 4 settimane dalla cessazione della somministrazione.

Genotossicità

Niraparib non è risultato mutageno nel test della mutazione batterica inversa (Ames), ma è apparso clastogeno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei mammiferi e nel test *in vivo* del micronucleo sul midollo osseo di ratto. Questa clastogenicità è compatibile con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria di niraparib e indica la possibile genotossicità nell'uomo.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con niraparib.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità con niraparib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
crospovidone
lattosio monoidrato
magnesio stearato
cellulosa microcristallina (E 460)
povidone (E 1201)
silice colloidale idrata

Rivestimento della compressa
polivinil alcol (E 1203)
titanio biossido (E 171)
macrogol (E 1521)
talco (E 553b)
ossido di ferro nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere le compresse dall'assorbimento di acqua in condizioni di elevata umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/alluminio/PVC/alluminio/vinile/acrilico in scatole da 84 e 56 compresse rivestite con film oppure blister OPA/alluminio/PVC/alluminio/vinile/acrilico/carta a prova di bambino in scatole da 84 e da 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2017
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Capsule rigide e compresse rivestite con film:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

Comprese rivestite con film:

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Irlanda

oppure

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLE CAPSULE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zejula 100 mg capsule rigide
niraparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tartrazina (E 102). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

84 × 1 capsule rigide

56 × 1 capsule rigide

28 × 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1235/001 84 capsule rigide
EU/1/17/1235/002 56 capsule rigide
EU/1/17/1235/003 28 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

zejula

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DELLE CAPSULE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zejula 100 mg capsule
niraparib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLE COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg compresse rivestite con film
niraparib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1235/004 56 compresse rivestite con film
EU/1/17/1235/005 84 compresse rivestite con film
EU/1/17/1235/006 56 compresse rivestite con film in blister a prova di bambino
EU/1/17/1235/007 84 compresse rivestite con film in blister a prova di bambino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

zejula tablet

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DELLE COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zejula 100 mg compresse
niraparib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zejula 100 mg capsule rigide niraparib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Zejula e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula
3. Come prendere Zejula
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zejula
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zejula e a cosa serve

Cos'è Zejula e come funziona

Zejula contiene il principio attivo niraparib. Niraparib è un tipo di medicinale antitumorale chiamato inibitore di PARP un enzima chiamato [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi. PARP aiuta le cellule a riparare il DNA danneggiato per cui la sua inibizione da parte di Zejula impedisce la riparazione del DNA delle cellule tumorali. Ciò comporta la morte delle cellule tumorali e contribuisce a tenere sotto controllo il tumore.

A cosa serve Zejula

Zejula viene utilizzato nelle donne adulte per il trattamento del tumore dell'ovaio, delle tube di Falloppio (parte del sistema riproduttivo femminile che collega le ovaie all'utero) o del peritoneo (la membrana che riveste l'addome).

Zejula viene utilizzato per il tumore che:

- ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino, oppure
- si è ripresentato (recidiva) dopo che il cancro ha risposto a un trattamento precedente con chemioterapia standard a base di platino.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula

Non prenda Zejula

- se è allergico a niraparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere o mentre sta prendendo questo medicinale nei seguenti casi:

Bassi livelli di cellule del sangue

Zejula riduce i livelli delle cellule del sangue, come i globuli rossi (anemia), i globuli bianchi (neutropenia) o le piastrine (trombocitopenia). I segni e i sintomi da tenere sotto controllo sono febbre o infezione e una anomala tendenza alla formazione di lividi o al sanguinamento (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4). Il medico la sottoporrà regolarmente a esami del sangue durante tutto il trattamento.

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

In rari casi, i bassi livelli delle cellule del sangue possono essere un segno di problemi più gravi che riguardano il midollo osseo, come la ‘sindrome mielodisplastica’ (SMD) o la ‘leucemia mieloide acuta’ (LMA). Il medico potrebbe richiedere un esame del midollo osseo per rilevare l’eventuale presenza di questi problemi.

Pressione sanguigna elevata

Zejula può causare un aumento della pressione sanguigna, che in alcuni casi potrebbe essere grave. Il medico controllerà regolarmente la sua pressione sanguigna durante tutto il trattamento. Potrà anche somministrarle un medicinale per trattare la pressione alta e correggere la dose di Zejula, se necessario. Il medico può raccomandarle di controllare a casa la pressione sanguigna e darle indicazioni su quando contattarlo/la in caso di aumento della pressione stessa.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Un effetto indesiderato neurologico raro, chiamato PRES, è stato associato al trattamento con Zejula. Si rivolga al medico se manifesta mal di testa, alterazioni della vista, confusione o convulsioni, in presenza o meno di pressione sanguigna elevata.

Bambini e adolescenti

Zejula non deve essere somministrato ai di sotto dei 18 anni. Questo medicinale non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Zejula

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Zejula può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali. È particolarmente importante che comunichi qualsiasi medicinale contenente il principio attivo metformina (impiegato per abbassare i livelli di zucchero nel sangue), in quanto il medico potrebbe dover aggiustare la dose di metformina.

Gravidanza

Non deve assumere Zejula durante la gravidanza perché potrebbe danneggiare il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di iniziare ad assumere questo medicinale.

Se lei è una donna che potrebbe rimanere incinta deve usare un sistema contraccettivo altamente efficace mentre prende Zejula e deve continuare a usarlo per 6 mesi dopo avere assunto l’ultima dose. Il medico le chiederà di confermare che non è incinta con un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con Zejula contatti immediatamente il medico.

Allattamento

Non deve prendere Zejula se sta allattando perché non è noto se Zejula passi nel latte materno. Se sta allattando, deve interrompere prima di iniziare a prendere Zejula e non deve riprendere l’allattamento fino a 1 mese dopo avere preso l’ultima dose. Chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Quando prende Zejula potrebbe avvertire debolezza, difficoltà di concentrazione, stanchezza o capogiri e ciò potrebbe influenzare la sua capacità di guidare e utilizzare macchinari. Faccia attenzione nel guidare o utilizzare macchinari.

Zejula contiene lattosio

Se il medico le ha comunicato che lei è intollerante a qualche tipo di zucchero, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Zejula contiene tartrazina (E 102)

Può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Zejula

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Per il tumore dell'ovaio che ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino

La dose iniziale raccomandata è 200 mg (due capsule da 100 mg), da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo. Se ha un peso ≥ 77 kg e una conta piastrinica $\geq 150.000/\mu\text{L}$ prima di iniziare il trattamento, la dose iniziale raccomandata è 300 mg (tre capsule da 100 mg), da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo.

Per il tumore dell'ovaio che si è ripresentato (recidiva)

La dose iniziale raccomandata è 300 mg (tre capsule da 100 mg) da prendere insieme una volta al giorno, con o senza cibo.

Prenda Zejula all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Prendere Zejula al momento di coricarsi può aiutare a gestire la nausea.

Il medico può modificare la dose iniziale se lei ha problemi al fegato.

Ingerire le capsule intere con un po' d'acqua. Non masticarle né schiacciarle. Ciò assicurerà che il medicinale funzioni nel miglior modo possibile.

Il medico può raccomandare una dose inferiore se si manifestano effetti indesiderati (come nausea, stanchezza, sanguinamento/lividi anomali, anemia).

Il medico la controllerà periodicamente e di solito lei continuerà a prendere Zejula fino a quando ne trarrà beneficio e non dovrà subire effetti indesiderati inaccettabili.

Se prende più Zejula di quanto deve

Se prende più della dose normale, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Zejula

Non prenda una dose aggiuntiva se dimentica una dose o se vomita dopo avere preso Zejula. Prenda la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota la comparsa di qualcuno dei seguenti effetti indesiderati GRAVI; può avere urgentemente bisogno di un trattamento medico:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Lividi o sanguinamento che durano più del solito dopo un trauma; possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia).

- Affanno, sensazione di stanchezza profonda, pallore cutaneo o battito del cuore accelerato; possono essere segni di un basso numero di globuli rossi (anemia).
- Febbre o infezione; un basso numero di globuli bianchi (neutropenia) può aumentare il rischio di infezione. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse, dolore o sensazione di bruciore quando si urina. Alcune infezioni possono essere gravi e comportare il decesso.
- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucopenia)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Reazione allergica (inclusa grave reazione allergica che può essere pericolosa per la vita). I segni includono eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria) e gonfiore—talvolta del viso o della bocca (angioedema), che causa difficoltà respiratorie e collasso o perdita di conoscenza
- Basso numero delle cellule del sangue dovuto a un problema nel midollo osseo o a un tumore del sangue che ha inizio dal midollo osseo “sindrome mielodisplastica” (SMD) o “leucemia mieloide acuta” (LMA).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- febbre con basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile)
- riduzione del numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine (pancitopenia)

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- un improvviso aumento della pressione sanguigna, che può rappresentare un'emergenza medica la quale potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita
- una condizione neurologica con sintomi che includono convulsioni, mal di testa, confusione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile o PRES), la quale costituisce un'emergenza medica che potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita.

Se si manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Tra gli altri:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- nausea
- diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue
- diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue (anemia)
- sensazione di stanchezza
- sensazione di debolezza
- stitichezza
- vomito
- dolore allo stomaco
- incapacità di dormire
- mal di testa
- appetito ridotto
- naso che cola o chiuso
- diarrea
- respiro affannoso
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni
- pressione sanguigna elevata
- cattiva digestione (dispepsia)
- capogiri
- tosse
- infezione delle vie urinarie
- palpitazioni (sensazione che il cuore perda dei colpi o che batta più forte del solito)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni simili all'eritema solare dopo l'esposizione alla luce
- gonfiore ai piedi, alle caviglie, alle gambe e/o alle mani

- bassi livelli di potassio nel sangue
- infiammazione o gonfiore delle vie respiratorie tra bocca e naso e i polmoni, bronchite
- gonfiore addominale
- preoccupazione, nervosismo o inquietudine
- sensazione di tristezza, depressione
- sangue dal naso
- riduzione del peso
- dolore muscolare
- disturbi della concentrazione, della comprensione, della memoria e del pensiero (compromissione cognitiva)
- occhi arrossati
- battito del cuore rapido che può causare capogiri, dolore al torace o mancanza di respiro
- bocca secca
- infiammazione della bocca e/o del tratto digerente
- eruzione cutanea
- esami del sangue con valori elevati
- esami del sangue alterati
- sensazione del gusto alterata

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- stato confusionale
- infiammazione dei polmoni che può causare respiro affannoso e difficoltà respiratorie (polmonite non infettiva)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zejula

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zejula

- Il principio attivo è niraparib. Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono:
 contenuto della capsula: magnesio stearato, lattosio monoidrato
 opercolo della capsula: titanio biossido (E 171), gelatina, blu brillante FCF (E 133), eritrosina (E 127), tartrazina (E 102)
 inchiostro per la stampa: gommialacca (E 904), propilenglicole (E 1520), potassio idrossido (E 525), ferro nero ossido (E 172), sodio idrossido (E 524), povidone (E 1201) e titanio biossido (E 171).

Questo medicinale contiene lattosio e tartrazina; per maggiori informazioni, vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Zejula e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Zejula sono costituite da un corpo bianco opaco e da un cappuccio viola opaco. Sul corpo bianco opaco della capsula è impresso '100 mg' con inchiostro nero e sul cappuccio viola della capsula è impresso 'Niraparib' con inchiostro bianco. Le capsule contengono una polvere bianca o biancastra.

Le capsule rigide sono confezionate in blister monodose da

- 84 × 1 capsule rigide
- 56 × 1 capsule rigide
- 28 × 1 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 (Malta) (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

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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/YYYY.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zejula 100 mg compresse rivestite con film niraparib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Zejula e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula
3. Come prendere Zejula
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zejula
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zejula e a cosa serve

Cos'è Zejula e come funziona

Zejula contiene il principio attivo niraparib. Niraparib è un tipo di medicinale antitumorale chiamato inibitore di PARP un enzima chiamato [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi. PARP aiuta le cellule a riparare il DNA danneggiato per cui la sua inibizione da parte di Zejula impedisce la riparazione del DNA delle cellule tumorali. Ciò comporta la morte delle cellule tumorali e contribuisce a tenere sotto controllo il tumore.

A cosa serve Zejula

Zejula viene utilizzato nelle donne adulte per il trattamento del tumore dell'ovaio, delle tube di Falloppio (parte del sistema riproduttivo femminile che collega le ovaie all'utero) o del peritoneo (la membrana che riveste l'addome).

Zejula viene utilizzato per il tumore che:

- ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino, oppure
- si è ripresentato (recidiva) dopo che il cancro ha risposto a un trattamento precedente con chemioterapia standard a base di platino.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zejula

Non prenda Zejula

- se è allergico a niraparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere o mentre sta prendendo questo medicinale nei seguenti casi:

Bassi livelli di cellule del sangue

Zejula riduce i livelli delle cellule del sangue, come i globuli rossi (anemia), i globuli bianchi (neutropenia) o le piastrine (trombocitopenia). I segni e i sintomi da tenere sotto controllo sono febbre o infezione e una anomala tendenza alla formazione di lividi o al sanguinamento (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4). Il medico la sottoporà regolarmente a esami del sangue durante tutto il trattamento.

Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

In rari casi, i bassi livelli delle cellule del sangue possono essere un segno di problemi più gravi che riguardano il midollo osseo, come la ‘sindrome mielodisplastica’ (SMD) o la ‘leucemia mieloide acuta’ (LMA). Il medico potrebbe richiedere un esame del midollo osseo per rilevare l’eventuale presenza di questi problemi.

Pressione sanguigna elevata

Zejula può causare un aumento della pressione sanguigna, che in alcuni casi potrebbe essere grave. Il medico controllerà regolarmente la sua pressione sanguigna durante tutto il trattamento. Potrà anche somministrarle un medicinale per trattare la pressione alta e correggere la dose di Zejula, se necessario. Il medico può raccomandarle di controllare a casa la pressione sanguigna e darle indicazioni su quando contattarlo/la in caso di aumento della pressione stessa.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Un effetto indesiderato neurologico raro, chiamato PRES, è stato associato al trattamento con Zejula. Si rivolga al medico se manifesta mal di testa, alterazioni della vista, confusione o convulsioni, in presenza o meno di pressione sanguigna elevata.

Bambini e adolescenti

Zejula non deve essere somministrato ai di sotto dei 18 anni. Questo medicinale non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Zejula

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Zejula può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali. È particolarmente importante che comunichi qualsiasi medicinale contenente il principio attivo metformina (impiegato per abbassare i livelli di zucchero nel sangue), in quanto il medico potrebbe dover aggiustare la dose di metformina.

Gravidanza

Non deve assumere Zejula durante la gravidanza perché potrebbe danneggiare il bambino. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di iniziare ad assumere questo medicinale.

Se lei è una donna che potrebbe rimanere incinta deve usare un sistema contraccettivo altamente efficace mentre prende Zejula e deve continuare a usarlo per 6 mesi dopo avere assunto l’ultima dose. Il medico le chiederà di confermare che non è incinta con un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con Zejula contatti immediatamente il medico.

Allattamento

Non deve prendere Zejula se sta allattando perché non è noto se Zejula passi nel latte materno. Se sta allattando, deve interrompere prima di iniziare a prendere Zejula e non deve riprendere l’allattamento fino a 1 mese dopo avere preso l’ultima dose. Chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Quando prende Zejula potrebbe avvertire debolezza, difficoltà di concentrazione, stanchezza o capogiri e ciò potrebbe influenzare la sua capacità di guidare e utilizzare macchinari. Faccia attenzione nel guidare o utilizzare macchinari.

Zejula contiene lattosio

Se il medico le ha comunicato che lei è intollerante a qualche tipo di zucchero, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Zejula

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Per il tumore dell'ovaio che ha risposto al primo trattamento con chemioterapia a base di platino

La dose iniziale raccomandata è 200 mg, ossia due compresse da 100 mg da prendere insieme una volta al giorno, lontano dai pasti (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto) o insieme ad un pasto leggero. Se ha un peso ≥ 77 kg e una conta piastrinica $\geq 150.000/\mu\text{L}$ prima di iniziare il trattamento, la dose iniziale raccomandata è 300 mg, ossia tre compresse da 100 mg da prendere insieme una volta al giorno, lontano dai pasti (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto) o insieme ad un pasto leggero.

Per il tumore dell'ovaio che si è ripresentato (recidiva)

La dose iniziale raccomandata è 300 mg, ossia tre compresse da 100 mg da prendere insieme una volta al giorno, lontano dai pasti (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto) o insieme ad un pasto leggero.

Prenda Zejula all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Prendere Zejula al momento di coricarsi può aiutare a gestire la nausea.

Il medico può modificare la dose iniziale se lei ha problemi al fegato.

Il medico può raccomandare una dose inferiore se si manifestano effetti indesiderati (come nausea, stanchezza, sanguinamento/lividi anomali, anemia).

Il medico la controllerà periodicamente e di solito lei continuerà a prendere Zejula fino a quando ne trarrà beneficio e non dovrà subire effetti indesiderati inaccettabili.

Se prende più Zejula di quanto deve

Se prende più della dose normale, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Zejula

Non prenda una dose aggiuntiva se dimentica una dose o se vomita dopo avere preso Zejula. Prenda la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota la comparsa di qualcuno dei seguenti effetti indesiderati GRAVI; può avere urgentemente bisogno di un trattamento medico:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Lividi o sanguinamento che durano più del solito dopo un trauma; possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia).
- Affanno, sensazione di stanchezza profonda, pallore cutaneo o battito del cuore accelerato; possono essere segni di un basso numero di globuli rossi (anemia).
- Febbre o infezione; un basso numero di globuli bianchi (neutropenia) può aumentare il rischio di infezione. I segni possono includere febbre, brividi, sensazione di debolezza o di confusione, tosse,

dolore o sensazione di bruciore quando si urina. Alcune infezioni possono essere gravi e comportare il decesso.

- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue (leucopenia)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Reazione allergica (inclusa grave reazione allergica che può essere pericolosa per la vita). I segni includono eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria) e gonfiore—talvolta del viso o della bocca (angioedema), che causa difficoltà respiratorie e collasso o perdita di conoscenza
- Basso numero delle cellule del sangue dovuto a un problema nel midollo osseo o un tumore del sangue che ha inizio dal midollo osseo “sindrome mielodisplastica” (SMD) o “leucemia mieloide acuta” (LMA).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- febbre con basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile)
- riduzione del numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine (pancitopenia)

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- un improvviso aumento della pressione sanguigna, che può rappresentare un'emergenza medica la quale potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita
- una condizione neurologica con sintomi che includono convulsioni, mal di testa, confusione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile o PRES), la quale costituisce un'emergenza medica che potrebbe danneggiare degli organi o essere pericolosa per la vita.

Se si manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato, si rivolga al medico. Tra gli altri:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- nausea
- diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue
- diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue (anemia)
- sensazione di stanchezza
- sensazione di debolezza
- stitichezza
- vomito
- dolore allo stomaco
- incapacità di dormire
- mal di testa
- appetito ridotto
- naso che cola o chiuso
- diarrea
- respiro affannoso
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni
- pressione sanguigna elevata
- cattiva digestione (dispepsia)
- capogiri
- tosse
- infezione delle vie urinarie
- palpitazioni (sensazione che il cuore perda dei colpi o che batta più forte del solito)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni simili all'eritema solare dopo l'esposizione alla luce
- gonfiore ai piedi, alle caviglie, alle gambe e/o alle mani
- bassi livelli di potassio nel sangue
- infiammazione o gonfiore delle vie respiratorie tra bocca e naso e i polmoni, bronchite
- gonfiore addominale
- preoccupazione, nervosismo o inquietudine

- sensazione di tristezza, depressione
- sangue dal naso
- riduzione del peso
- dolore muscolare
- disturbi della concentrazione, della comprensione, della memoria e del pensiero (compromissione cognitiva)
- occhi arrossati
- battito del cuore rapido che può causare capogiri, dolore al torace o mancanza di respiro
- bocca secca
- infiammazione della bocca e/o del tratto digerente
- eruzione cutanea
- esami del sangue con valori elevati
- esami del sangue alterati
- sensazione del gusto alterata

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- stato confusionale
- infiammazione dei polmoni che può causare respiro affannoso e difficoltà respiratorie (polmonite non infettiva)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zejula

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere le compresse dall'assorbimento di acqua in condizioni di elevata umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zejula

- Il principio attivo è niraparib. Ogni compressa rivestita con film contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono:

Nucleo della compressa: crospovidone, lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina (E 460), povidone (E1201), silice colloidale idrata

Rivestimento della compressa: polivinil alcol (E 1203), titanio biossido (E 171), macrogol (E 1521), talco (E 553b), ossido di ferro nero (E 172).

Questo medicinale contiene lattosio; per maggiori informazioni, vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Zejula e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 100 mg di Zejula sono di colore grigio, di forma ovale, impresse con "100" su un lato e "Zejula" sull'altro.

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister oppure in blister a prova di bambino da

- 84 compresse rivestite con film
- 56 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

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 ehf.
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

GlaxoSmithKline (Malta) (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/YYYY.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.