

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zežula 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 254,5 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Kiekvienos kietosios kapsulės apvalkale taip pat yra 0,0172 mg dažiklio tartrazino (E 102).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Maždaug 22 mm × 8 mm kietoji kapsulė; baltas korpusas, ant kurio juodu rašalu atspausdinta „100 mg“ ir violetinis dangtelis, ant kurio baltu rašalu atspausdinta „Niraparib“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zežula skirtas:

- palaikomajam gydymui skiriant monoterapiją suaugusioms pacientėms, sergančioms pažengusių (*FIGO* III ir IV stadijos), didelio piktybiškumo epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurioms pasireiškė atsakas (pilnas ar dalinis) baigus pirmosios eilės chemoterapiją platinos pagrindu;
- suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu didelio piktybiškumo epitelinio seroziniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos platina pasireiškė visiškas arba dalinis atsakas į gydymą, palaikomajai monoterapijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zežula vartojimą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Kiaušidžių vėžio pirmos eilės palaikomasis gydymas

Rekomenduojama pradinė Zežula dozė – 200 mg (dvi 100 mg kapsulės) vieną kartą per parą. Vis dėlto, toms pacientėms, kurių kūno masė yra 77 kg ar didesnė ir pradinis trombocitų skaičius yra 150 000/μl ar didesnis, rekomenduojama pradinė Zežula dozė yra 300 mg (trys 100 mg kapsulės) vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atsinaujinusio kiaušidžių vėžio palaikomasis gydymas

Dozė yra trys 100 mg kietosios kapsulės kartą per parą, kurios atitinka bendrą 300 mg paros dozę.

Pacientes reikia paraginti vartoti dozę maždaug tuo pačiu paros metu. Vartojimas prieš miegą gali

padėti valdyti pykinimą.

Rekomenduojama gydyti tol, kol liga nepradės progresuoti arba pasireiškia toksiškumas.

Praleista dozė

Jeigu pacientė praleido dozę, tai turi gerti kitą įprastą dozę nustatytu laiku.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozavimo keitimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms rekomendacijos pateiktos 1, 2 ir 3 lentelėse.

Apskritai, rekomenduojama pirmiausia pertraukti gydymą (bet ne ilgiau nei 28 paroms iš eilės), kad pacientė atsigautų po nepageidaujamos reakcijos, ir po to vėl pradėti gydymą ta pačia doze. Jeigu nepageidaujama reakcija vėl atsiranda, gydymą rekomenduojama pertraukti ir po to atnaujinti, skiriant mažesnę dozę. Jeigu nepageidaujamos reakcijos išlieka ir po 28 parų nutraukus vartoti vaistinių preparatų, rekomenduojama visiškai nutraukti gydymą Zejula. Jeigu nepageidaujamų reakcijų nepavyksta suvaldyti naudojant šią laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo strategiją, rekomenduojama visiškai nutraukti vartoti Zejula.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms		
Pradinės dozės dydis	200 mg	300 mg
Pirmasis dozės sumažinimas	100 mg per parą	200 mg per parą (dvi 100 mg kapsulės)
Antrasis dozės sumažinimas	Nutraukti Zejula vartojimą.	100 mg per parą* (viena 100 mg kapsulė)

*Jeigu dozę reikia dar sumažinti iki mažesnės kaip 100 mg per parą dozės, Zejula vartojimą reikia nutraukti.

2 lentelė. Dozės koregavimas dėl nehematologinių nepageidaujamų reakcijų	
Nehematologinė <i>CTCAE</i> * ≥ 3 laipsnio su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, kai profilaktinis gydymas laikomas negalimu arba nepageidaujama reakcija išlieka ir taikant gydymą	Pasireiškus pirmą kartą: <ul style="list-style-type: none">Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paras arba kol nepageidaujama reakcija išnyks.Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnio dydžio dozę pagal 1 lentelę.
	Pasireiškus antrą kartą: <ul style="list-style-type: none">Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paras arba kol nepageidaujama reakcija išnyks.Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę, arba vartojimą nutraukti pagal 1 lentelę.
<i>CTCAE</i> ≥ 3 laipsnio su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, besitęsianti ilgiau kaip 28 paras, kai pacientė vartoja 100 mg/parą Zejula dozę	Nutraukti gydymą.

**CTCAE* = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų	
Gydant Zejula, ypač pradinėje gydymo fazėje, pasireiškė hematologinės nepageidaujamos reakcijos. Todėl pirmąjį gydymo mėnesį rekomenduojama kas savaitę atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir, jeigu reikia, koreguoti dozę. Po pirmojo mėnesio rekomenduojama kas mėnesį ir po to reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (žr. 4.4 skyrių). Remiantis konkrečios pacientės laboratoriniais duomenimis, antrąjį mėnesį gali prireikti atlikti kraujo tyrimą kas savaitę.	
Hematologinė nepageidauja reakcija, kai reikalingas kraujo perpylimas arba hematopoezinio augimo faktoriaus skyrimas	<ul style="list-style-type: none"> • Reikėtų apsvarstyti trombocitų transfuziją pacientėms, kurių trombocitų skaičius $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$. Jeigu yra kitų kraujavimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, kartu vartojami antikoagulantai ar antitrombocitiniai vaistiniai preparatai, apsvarstyti šių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimą ir (arba) transfuziją esant didesniai trombocitų skaičiui. • Tęsti gydymą mažesne Zejula doze.
Trombocitų skaičius $<100\ 000/\mu\text{l}$	Pasireiškus pirmą kartą: <ul style="list-style-type: none"> • Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol trombocitų skaičius bus $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant tą pačią ar mažesnę dozę pagal 1 lentelę, atsižvelgiant į klinikinį vertinimą. • Jeigu bet kuriuo metu trombocitų skaičius yra mažesnis kaip $75\ 000/\mu\text{l}$, atnaujinti gydymą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę.
	Pasireiškus antrą kartą: <ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol trombocitų skaičius bus $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę. • Nutraukti Zejula vartojimą, jeigu per 28 paras nutraukus vartoti vaistinį preparatą trombocitų skaičius nesugrįžo į priimtina lygį arba jei pacientei jau buvo sumažinta dozė iki 100 mg per parą.
Neutrofilų $< 1\ 000/\mu\text{l}$ arba hemoglobino $< 8\ \text{g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol neutrofilų skaičius bus $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ arba hemoglobinas bus $\geq 9\ \text{g/dl}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę. • Nutraukti Zejula vartojimą, jeigu per 28 paras nutraukus vartoti vaistinį preparatą neutrofilų ir (arba) hemoglobino skaičius nesugrįžo į priimtina lygį arba jei pacientei jau buvo sumažinta dozė iki 100 mg per parą.
Patvirtinta mielodisplazinio sindromo (MDS) arba ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) diagnozė	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti Zejula vartojimą.

Pacienčių, kurių kūno masė yra maža, sergančių atsinaujinusių kiaušidžių vėžiu, palaikomasis gydymas

Maždaug 25% NOVA tyrimo pacienčių svėrė mažiau kaip 58 kg, o maždaug 25% pacienčių svėrė daugiau kaip 77 kg. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV) dažniau pasireiškė mažos kūno masės pacientėms (78%) nei didelės kūno masės pacientėms (53%). Tik 13% mažos kūno masės pacienčių po 3-iojo ciklo tebevartojo 300 mg dozę. Mažiau nei 58 kg sveriančioms pacientėms būtų galima apsvarstyti 200 mg pradinės dozės vartojimą.

Senyvas amžius

Senyvosms pacientėms (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia. Vartojimo 75 metų ir vyresnėms

pacientėms klinikinių duomenų nedaug.

Inkstų sutrikimas

Pacientėms, turinčioms lengvą ar vidutinį inkstų sutrikimą, dozės koreguoti nereikia. Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi arba kurios serga terminalinės stadijos inkstų nepakankamumu ir joms atliekama hemodializė, vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Pacientėms, turinčioms lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas viršija viršutinę normos ribą [VNR], o bendrojo bilirubino [BB] koncentracija yra ties VNR ar mažesnė, arba bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR nuo daugiau kaip 1,0 iki 1,5 karto), dozės koreguoti nereikia. Pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR nuo daugiau kaip 1,5 iki 3 kartų), rekomenduojama pradinė Zejula dozė yra 200 mg vieną kartą per parą. Nėra duomenų apie pacientės, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR daugiau kaip 3 kartus), todėl joms vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientės, kurių būklė pagal ECOG 2–4 balai

Pacienčių, kurių būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) vertinama 2–4 balais, klinikinių duomenų nėra.

Vaikų populiacija

Niraparibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Zejula yra skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia praryti visas užgeriant vandeniu. Kapsulių negalima kramtyti arba smulkinti.

Zejula kapsules galima vartoti neatsižvelgiant į maisto vartojimą (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Pacientėms, gydytoms Zejula, buvo registruota hematologinių nepageidaujamų reakcijų (trombocitopenija, anemija, neutropenija) (žr. 4.8 skyrių). Pacientėms, kurių kūno masė yra mažesnė arba mažesnis pradinis trombocitų skaičius, gali būti didesnė 3+ sunkumo laipsnio trombocitopenijos rizika (žr. 4.2 skyrių).

Rekomenduojama pirmąjį mėnesį kas savaitę atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, o kitus 10 gydymo mėnesių – kas mėnesį, ir po to reguliariai gydymo metu stebėti kliniškai reikšmingus hematologinių parametrų pokyčius (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu pacientei pasireiškia sunkus nepraeinantis hematologinis toksinis poveikis, įskaitant pancitopeniją, kuris nepraeina per 28 paras nustojus vartoti Zejula, šio vaistinio preparato vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Dėl trombocitopenijos rizikos reikia atsargiai vartoti antikoagulantus ir trombocitų skaičių

mažinančius vaistinius preparatus (žr. 4.8 skyrių).

Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija

Vykdamas klinikinių tyrimų programą ar peregistraciniu vaistinio preparato laikotarpiu pacientėms, kurioms buvo skirta monoterapija Zejula ar kombinuotasis gydymas, buvo stebėti mielodisplazinio sindromo (MDS) ir ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejai, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, MDS / ŪML pasireiškė Zejula vartojus nuo 0,5 mėnesio iki ilgiau kaip 4,9 metų. Tai buvo tipiniai antrinio ar su vaistiniais preparatais nuo vėžio susijusių MDS / ŪML atvejai. Visoms pacientėms iki tol taikyti chemoterapijos platina kursai, daugeliui taip pat taikytas gydymas kitais DNR pažeidžiančiais vaistiniais preparatais ir radioterapija. Kai kurioms pacientėms anksčiau buvo pasireiškęs kaulų čiulpų slopinimas. NOVA tyrimo metu MDS / ŪML dažnis *gBRCA* mutacijų grupėje buvo didesnis (7,4 %) nei grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA* mutacijų (1,7 %).

Įtarus MDS / ŪML arba ilgalaikį hematologinį toksiškumą, pacientę reikia siųsti tolesniam hematologo ištyrimui. Patvirtinus MDS / ŪML, gydymą Zejula reikia nutraukti ir pacientę atitinkamai gydyti.

Hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę

Vartojant Zejula buvo pranešta apie hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant vartoti Zejula, esančią hipertenziją reikia tinkamai kontroliuoti. Gydant Zejula, pirmuosius du mėnesius kraujospūdį reikia matuoti bent vieną kartą per savaitę, po to – kas mėnesį pirmuosius metus ir vėliau reguliariai matuoti kraujospūdį. Galima apsvarstyti galimybę tinkamoms pacientėms matuoti kraujospūdį namuose, nurodant, kad padidėjus kraujospūdžiui, kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros įstaigą.

Hipertenziją reikia kontroliuoti vartojant antihipertenzinius vaistinius preparatus bei koreguojant Zejula dozę (žr. 4.2 skyrių), jeigu reikia. Klinikinės programos metu pacientėms, kol jos vartojo Zejula, kraujospūdis buvo matuojamas kiekvieno 28 parų ciklo 1-ąją dieną. Daugeliu atvejų hipertenzija buvo tinkamai kontroliuojama vartojant įprastus antihipertenzinius vaistinius preparatus ir koreguojant Zejula dozę arba jos nekoreguojant (žr. 4.2 skyrių). Hipertenzinės krizės atveju arba jeigu kliniškai reikšmingos hipertenzijos negalima tinkamai kontroliuoti antihipertenziniais vaistiniais preparatais, Zejula vartojimą reikia nutraukti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gauta pranešimų apie Zejula vartojančioms pacientėms pasireiškusių UGES (žr. 4.8 skyrių). UGES yra retas, laikinasis, neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai progresuojančiais simptomais, įskaitant traukulių priepuolius, galvos skausmą, psichinės būklės pokyčius, regos sutrikimą ar žievinį aklumą, susijusius arba nesusijusius su hipertenzija. UGES diagnozė turi būti patvirtinta smegenų vaizdinimo metodais, geriausia – magnetinio rezonanso tomografija (MRT).

Pasireiškus UGES, rekomenduojama nutraukti Zejula vartojimą ir gydyti specifinius simptomus, įskaitant hipertenziją. Ar saugu atnaujinti pacientę, pirmiau patyrusių UGES, gydymą Zejula, nežinoma.

Nėštumas ir kontracepcija

Zejula negalima vartoti nėštumo laikotarpiu bei vaisingoms moterims, nesutinkančioms naudoti labai veiksmingos kontracepcijos gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Zejula dozės pavartojimo (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant gydymą visos vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis pacienčių, kurioms diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, duomenimis, niraparibo ekspozicija pacienčių, kurioms yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme gali būti didesnė ir tokias pacientes reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Laktozė

Zejula kietosiose kapsulėse yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Tartrazinas (E 102)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra tartrazino (E 102), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Niraparibo vartojimo kartu su vakcinomis ar imunosupresinėmis medžiagomis tyrimų neatlikta.

Duomenų apie niraparibo vartojimą su citotoksinais vaistiniais preparatais nedaug. Todėl niraparibo skiriant kartu su vakcinomis, imunosupresinėmis medžiagomis ar kitais citotoksinais vaistiniais preparatais reikia būti atsargiems.

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka niraparibo poveikiui

Niraparibas kaip CYP (CYP1A2 ir CYP3A4) substratas

In vivo niraparibas yra karboksilesterazių (KE) ir uridindifosfato (UDF) gliukuronosiltransferazių (UGT) substratas. *In vivo* niraparibo oksidacinis metabolizmas minimalus. Zejula dozės koreguoti nereikia, kai šis preparatas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais (pvz., itrakonazoliu, ritonaviru ir klaritromicinu) ar sužadinančiais CYP fermentus (pvz., rifampinu, karbamazepinu ir fenitoinu).

Niraparibas kaip eflukso nešiklių (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ir MATE1/2) substratas

Niraparibas yra P glikoproteino (Pgp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substratas. Tačiau dėl didelio pralaidumo ir biologinio prieinamumo kliniškai reikšminga sąveika su vaistiniais preparatais, slopinančiais šiuos nešiklius, mažai tikėtina. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais Pgp (pvz., amjodaronu, verapamilium) arba BCRP (pvz., osimertinibu, velpatasviru ir eltrombopagu) Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibas nėra tulžies druskų eksporto siurblio (angl. *the bile export pump, BSEP*) ir su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusio baltymo 2 (angl. *the multidrug resistance-associated protein 2, MRP2*) substratas. Pagrindinis svarbiausias metabolitas M1 nėra Pgp, BCRP, BSEP ar MRP2 substratas. Niraparibas nėra įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymų (angl. *the multidrug and toxin extrusion, MATE*) 1 arba 2 substratas, o M1 yra abiejų šių nešiklių substratas.

Niraparibas kaip kepenų pereinamosios nešiklių (OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1) substratas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinius anijonus pernešančio polipeptido (angl. *the organic anion transport polypeptide, OATP*) 1B1 (*OATP1B1*), 1B3 (*OATP1B3*) arba organinių katijonų nešiklio (angl. *the organic cation transporter, OCT*) 1 (*OCT1*) substratas. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais *OATP1B1* ar 1B3 (pvz., gemfibrozilu, ritonaviru) arba *OCT1* (pvz., dolutegraviru) apykaitos nešikliais Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibas kaip inkstų peregios nešiklių (OAT1, OAT3 ir OCT2) substratas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinių anijonų nešiklio (angl. *OAT*) 1 (*OAT1*), 3 (*OAT3*) ir organinių katijonų nešiklio 2 (*OCT2*) substratas. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais *OAT1* (pvz., probenecidu) ar *OAT3* (pvz., probenecidu, diklofenaku) arba *OCT2* peregios nešikliais (pvz., cimetidinu, chinidinu), Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibo įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

CYP slopinimas (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4)

Nei niraparibas, nei M1 nėra jokią veikliąją medžiagą metabolizuojančių CYP fermentų, t. y. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5, inhibitorius.

CYP3A4 slopinimo kepenyse nesitikima, tačiau CYP3A4 slopinamoji geba žarnyno lygyje, esant atitinkamai niraparibo koncentracijai, neiširta. Todėl rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliąja medžiaga, kurios apykaita priklauso nuo CYP3A4, ypač turinčių siaurą terapinio veikimo indeksą (pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, alfentaniliu, ergotaminu, pimozidu, kvetiapiu ir halofantrinu).

UDF-gliukuronoziltransferazės (UGT) slopinimas

Niraparibas neslopina UGT izoformų (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ir UGT2B7) vartojant iki 200 µM dozės *in vitro*. Todėl kliniškai reikšmingo UGT slopinimo tikimybė yra minimali.

CYP indukcija (CYP1A2 ir CYP3A4)

In vitro nei niraparibas, nei M1 nėra CYP3A4 induktoriai. *In vitro* niraparibas yra silpnas CYP1A2 induktorius esant didelėms koncentracijoms ir negalima visiškai atmesti šio poveikio klinikinės svarbos. M1 nėra CYP1A2 induktorius. Todėl rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių apykaita priklauso nuo CYP1A2, ypač turinčių siaurą terapinio veikimo indeksą (pvz., klozapinu, teofilinu ir ropinirolu).

Efliukso nešiklių (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ir MATE1/2) slopinimas

Niraparibas nėra *BSEP* ar *MRP2* inhibitorius. *In vitro* niraparibas labai silpnai slopina Pgp ir *BCRP*, atitinkamai $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ ir $5,8 \mu\text{M}$. Todėl, nors kliniškai reikšminga sąveika, susijusi su šių efliukso nešiklių slopinimu, yra mažai tikėtina, negalima visiškai atmesti jos tikimybės. Rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su *BCRP* substratais (irinotekanu, rosuvastatinu, simvastatinu, atorvastatinu ir metotreksatu).

Niraparibas yra *MATE1* ir *MATE2* inhibitorius, o jo IC_{50} atitinkamai siekia $0,18 \mu\text{M}$ ir $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Negalima atmesti tikimybės, kad kartu skiriamų vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai (pvz., metformino), koncentracija plazmoje padidės.

Pagrindinis svarbiausias metabolitas M1 nėra Pgp, *BCRP*, *BSEP*, *MRP2* arba *MATE1/2* inhibitorius.

Kepenų peregios nešiklių (OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1) slopinimas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinius anijonus pernešančio polipeptido 1B1 (*OATP1B1*) ar 1B3 (*OATP1B3*) inhibitorius.

In vitro niraparibas silpnai slopina organinių katijonų nešiklį 1 (*OCT1*), kai $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Reikia būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios pernešamos *OCT1*, pavyzdžiui, metforminu.

Inkstų peregios nešiklių (OAT1, OAT3 ir OCT2) slopinimas

Nei niraparibas, nei M1 neslopina organinių anijonų nešiklio 1 (*OAT1*), 3 (*OAT3*) ir organinių katijonų nešiklio 2 (*OCT2*).

Visi klinikiniai tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi nepastoti, kol vartoja šį vaistinį preparatą ir neturi lauktis gydymo pradžioje. Prieš pradėdant gydymą, visos vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Zejula dozės pavartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie nireparibos vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nebuvo atlikta toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais. Tačiau remiantis nireparibos veikimo mechanizmu, šis vaistinis preparatas gali pakenkti embrionui ar vaisiui, įskaitant embriono mirtį ir teratogeninį poveikį, kai jo vartoja nėščios moterys. Zejula nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar nireparibas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Zejula negalima vartoti žindymo laikotarpiu ir negalima žindyti 1 mėn. po paskutinės jo dozės pavartojimo (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui klinikinių duomenų nėra. Buvo stebėtas žiurkių ir šunų spermatogenezės laikinas sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zejula gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Zejula vartojančioms pacientėms gali pasireikšti astenija, nuovargis, svaigulys ar gali būti sunku susikaupti. Pasireiškus šiems simptomams, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis sujungtais *PRIMA* (pradinė dozė 200 mg arba 300 mg) ir *NOVA* tyrimų duomenimis, visų sunkumo laipsnių NRV, kurios pasireiškė 10% ar dažniau, stebint 851 pacientę, kurioms buvo skirta Zejula monoterapija, buvo: pykinimas, anemija, trombocitopenija, nuovargis, vidurių užkietėjimas, vėmimas, galvos skausmas, nemiga, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, neutropenija, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, viduriavimas, dispnėja, hipertenzija, astenija, svaigulys, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, kosulys, artralgija, nugaros skausmas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas ir karščio pylimas.

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos (> 1% dažnis pradėjus gydymą) buvo trombocitopenija ir anemija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos duomenimis, pacientėms, kurioms buvo skirta Zejula monoterapija, pasireiškė toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4 lentelę). Nepageidaujamo poveikio dažnis buvo apskaičiuotas remiantis apibendrintais nepageidaujamų reakcijų duomenimis, gautais *PRIMA* ir *NOVA* tyrimų metu (fiksuota pradinė 300 mg per parą dozė), kai ekspozicija paciento organizme yra žinoma, ir apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Visų CTCAE* laipsnių dažnis	3-iojo ar 4-ojo CTCAE* laipsnių dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas Šlapimo takų infekcija Dažnas Bronchitas, konjunktyvitas	Nedažnas Šlapimo takų infekcija, bronchitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija **	Dažnas Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija **
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija Nedažnas Pancitopenija, febrilinė neutropenija	Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija Dažnas Leukopenija Nedažnas Pancitopenija, febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas Padidėjęs jautrumas [†]	Nedažnas Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas Sumažėjęs apetitas Dažnas Hipokalemija	Dažnas Hipokalemija Nedažnas Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas Nemiga Dažnas Nerimas, depresija, pažinimo sutrikimas ^{††} Nedažnas Sumišimo būklė	Nedažnas Nemiga, nerimas, depresija, sumišimo būklė
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas Galvos skausmas, svaigulys Dažnas Disgeuzija Retas Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)**	Nedažnas Galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Labai dažnas Palpitacijos Dažnas Tachikardija	
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas Hipertenzija Retas Hipertenzinė krizė	Dažnas Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas Dispneja, kosulys, nazofaringitas Dažnas Kraujavimas iš nosies Nedažnas Pneumonitas	Nedažnas Dispneja, kraujavimas iš nosies, pneumonitas

Organų sistemų klasė	Visų <i>CTCAE</i> * laipsnių dažnis	3-iojo ar 4-ojo <i>CTCAE</i> * laipsnių dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija Dažnas Burnos džiūvimas, pilvo pūtimas, gleivinės uždegimas, stomatitas	Dažnas Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas Nedažnas Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, gleivinės uždegimas, stomatitas, burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Jautrumas šviesai, išbėrimas	Nedažnas Jautrumas šviesai, išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Nugaros skausmas, artralgija Dažnas Mialgija	Nedažnas Nugaros skausmas, artralgija, mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Nuovargis, astenija Dažnas Periferinė edema	Dažnas Nuovargis, astenija
Tyrimai	Dažnas Padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs svoris	Dažnas Gama gliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas Nedažnas Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje

* *CTCAE* = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai, 4.02 versija.

** Remiantis klinikinio niraparibo tyrimo duomenimis, neapsiribojant pagrindžiamuoju *ENGOT-OV16* monoterapijos tyrimu.

† Įskaitant padidėjusį jautrumą, padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams, anafilaktoidinę reakciją, medikamentinį išbėrimą, angioneurozinę edemą ir dilgėlinę.

†† Įskaitant atminties sutrikimą, dėmesio sukaupimo sutrikimą.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos grupėje pacienčių, vartojančių pradinę Zejula 200 mg dozę, atsižvelgiant į pradinę kūno masę ir trombocitų skaičių, pasireiškė panašiu dažnumu ar rečiau, palyginti su grupe, kurioje pacientės vartojo fiksuotą pradinę 300 mg dozę (4 lentelė).

Žr. toliau pateiktą konkrečią informaciją apie trombocitopenijos, anemijos ir neutropenijos dažnį.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenija, anemija, neutropenija), įskaitant klinikines diagnozes ir (arba) laboratorinius rezultatus, paprastai pasireiškėdavo gydymo niraparibu pradžioje ir, einant laikui, jos retėdavo.

Remiantis *NOVA* ir *PRIMA* tyrimų duomenimis, pacienčių, kurioms tiko gydymas Zejula, pradiniai hematologiniai parametrai buvo tokie: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\,500$ ląstelių/ μl ; trombocitų skaičius $\geq 100\,000$ ląstelių/ μl , hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl (*NOVA*) arba ≥ 10 g/dl (*PRIMA*) prieš pradėdant gydymą. Vykdamas klinikinę programą, hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo valdomos, kontroliuojant laboratorinių tyrimų rodmenis ir keičiant dozę (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, pacienčių, kurioms pradinė Zejula dozė buvo paskirta atsižvelgiant į pradinę kūno masę ar trombocitų skaičių, duomenimis, 3 ar didesnio sunkumo laipsnio trombocitopenijos, anemijos ar neutropenijos atvejų sumažėjo atitinkamai nuo 48% iki 21%, nuo 36% iki 23% ir nuo 24% iki 15%, palyginti su tiriamųjų grupe, kurioje buvo vartota fiksuota pradinė 300 mg dozė. Gydymą dėl trombocitopenijos, anemijos ir neutropenijos nutraukė atitinkamai 3%, 3% ir 2% pacienčių.

Trombocitopenija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 39% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio trombocitopenija, palyginti su 0,4% placebo vartojusių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 22 paros (kitimo sritis: nuo 15 iki 335 parų), trukmės mediana – 6 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 374 parų). Gydymą dėl trombocitopenijos nutraukė 4% niraparibą vartojančių pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 60% Zejula gydytų pacienčių patyrė bet kurio laipsnio trombocitopeniją, o 34% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio trombocitopeniją. Pacientėms, kurių pradinis trombocitų skaičius buvo mažesnis kaip $180 \times 10^9/l$, bet kurio laipsnio ir 3/4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 76% ir 45% pacienčių. Vidutinis laikas iki bet kurio laipsnio trombocitopenijos ir 3/4 laipsnio trombocitopenijos pradžios atitinkamai buvo 22 ir 23 paros. Nujos trombocitopenijos atsiradimo dažnis po atlikto intensyvaus dozės keitimo pirmuosius du gydymo mėnesius nuo 4-ojo ciklo siekė 1,2%. Vidutinė bet kokio laipsnio trombocitopenijos trukmė buvo 23 paros, o vidutinė 3/4 laipsnio trombocitopenijos trukmė buvo 10 parų. Zejula gydytoms pacientėms, kurioms išsivystė trombocitopenija, gali būti didesnė kraujavimo rizika. Klinikinės programos metu trombocitopenija kontroliuota stebint laboratorinius rodiklius, koreguojant dozę ir atliekant trombocitų transfuzijas, jeigu taikytina (žr. 4.2 skyrių). Dėl trombocitopenijos reiškinų (trombocitopenijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimo) gydymas nutrauktas maždaug 3% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, 48 iš 367 (13%) pacienčių pasireiškė kraujavimas kartu su trombocitopenija. Visi kraujavimo reiškiniai, pasireiškę kartu su trombocitopenija, buvo 1 ar 2 sunkumo laipsnio, išskyrus vieną 3 sunkumo laipsnio taškinės kraujosruvos ir hematomos atvejį, pastebėtą kartu su pavojinga nepageidaujama pancitopenijos reakcija. Trombocitopenija dažniau pasireiškė pacientėms, kurių pradinis trombocitų skaičius buvo mažesnis kaip $180 \times 10^9/l$. Maždaug 76% pacienčių, kurių pradiniai trombocitų kiekiai buvo mažesni ($< 180 \times 10^9/l$), vartojančių Zejula, pasireiškė bet kurio sunkumo laipsnio trombocitopenija, o 45% pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio trombocitopenija. Pancitopenija buvo stebėta mažiau kaip 1% niraparibą vartojančių pacienčių.

Anemija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 31% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio anemija, palyginti su 2% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 80 parų (kitimo sritis: nuo 15 iki 533 parų), trukmės mediana – 7 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 119 parų). Gydymą dėl anemijos nutraukė 2% niraparibą vartojančių pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 50% pacienčių patyrė bet kokio laipsnio anemiją, o 25% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio anemiją. Vidutinis laikas iki bet kokio laipsnio anemijos pradžios buvo 42 paros, o iki 3/4 laipsnio anemijos – 85 paros. Vidutinė bet kokio laipsnio anemijos trukmė buvo 63 paros, o 3/4 laipsnio anemijos – 8 paros. Bet kokio laipsnio anemija gali tęstis gydymo Zejula laikotarpiu. Klinikinės programos metu anemija buvo kontroliuojama stebint laboratorinius rodiklius, koreguojant dozę (žr. 4.2 skyrių) ir, jeigu taikytina, atliekant eritrocitų transfuzijas. Dėl anemijos gydymas nutrauktas 1% niraparibą vartojančių pacienčių.

Neutropenija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 21% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio neutropenija, palyginti su 1% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 29 paros (kitimo sritis: nuo 15 iki 421 paros), trukmės mediana – 8 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 42 parų). Gydymą dėl neutropenijos

nutraukė 2% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 30% Zejula gydytų pacienčių patyrė bet kurio laipsnio neutropeniją, o 20% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio neutropeniją. Vidutinis laikas iki bet kurio laipsnio neutropenijos pradžios buvo 27 paros, ir 29 paros – iki 3/4 laipsnio neutropenijos. Vidutinė bet kurio laipsnio neutropenijos trukmė buvo 26 paros ir 13 parų – iki 3/4 laipsnio neutropenijos. Be to, granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GKSF) skirtas maždaug 6% niraparibu gydytų pacienčių kaip papildomas vaistas neutropenijai gydyti. Dėl neutropenijos gydymas nutrauktas 2% pacienčių.

Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, MDS / ŪML pasireiškė 1 % Zejula gydytų pacienčių ir 41 % atvejų baigėsi mirtimi. Dažnis po išgyvenimo stebėjimo 75 mėnesius buvo didesnis pacientėms, kurioms kiaušidžių vėžys atsinaujino ir buvo skirta 2 ar daugiau eilių pirmesnė platinos chemoterapija bei, kurios turėjo *gBRCA* mutaciją. Visos pacientės, kurioms pirmiau buvo skirta chemoterapija platinos vaistinėmis preparatais, turėjo jautrinamųjų MDS / ŪML rizikos veiksnių. Dauguma taip pat vartojo kitų DNR pažaidą sukeliančių vaistinių preparatų ir gavo spindulinį gydymą. Dauguma pranešimų buvo apie *gBRCA* mutacijų nešiotojas. Kai kurios pacientės pirmiau buvo sirgusios vėžiu arba joms buvo pasireiškęs kaulų čiulpų slopinimas.

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, MDS / ŪML dažnis pacientėms vartojant Zejula buvo 0,8 %, o pacientėms vartojant placebo – 0,4 %.

Remiantis *NOVA* tyrimo, kuriame dalyvavo pacientės, kurioms buvo diagnozuotas atsinaujinęs kiaušidžių vėžys ir pirmiau buvo skirta ne mažiau kaip dviejų eilių platinos chemoterapija, duomenimis, bendrasis MDS / ŪML dažnis po išgyvenimo stebėjimo 75 mėnesius buvo 3,8 % Zejula vartojusių pacienčių grupėje, o pacientėms vartojant placebo – 1,7 %. MDS / ŪML dažnis *gBRCA* mutacijų grupėje ir grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA* mutacijų, buvo atitinkamai 7,4 % ir 1,7 % pacientėms vartojant Zejula, o pacientėms vartojant placebo – atitinkamai 3,1 % ir 0,9 %.

Hipertenzija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 3/4 sunkumo laipsnio hipertenzija pasireiškė 6% Zejula gydytų pacienčių, palyginti su 1% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 50 parų (kitimo sritis: nuo 1 iki 589 parų), trukmės mediana – 12 parų (kitimo sritis: nuo 1 iki 61 paros). Gydymą dėl hipertenzijos nutraukė 0% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, bet kokio laipsnio hipertenzija pasireiškė 19,3% Zejula gydytų pacienčių. 3/4 laipsnio hipertenzija pasireiškė 8,2% pacienčių. Hipertenzija buvo lengvai kontroliuota antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Dėl hipertenzijos gydymas buvo nutrauktas 1% pacienčių.

Vaikų populiacija

Tyrimų vaikams neatlikta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Zejula specifinio gydymo nėra, perdozavimo simptomai nenustatyti. Perdozavus gydytojas turi taikyti bendras palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio, ATC kodas – L01XK02.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Niraparibas slopina poli(ADF ribozės) polimerazės (PARP) fermentus PARP--1 ir PARP--2, kurie reikalingi DNR reparacijai. *In vitro* tyrimai parodė, kad niraparibo sukeltas citotoksiškumas gali būti susijęs su PARP fermentų aktyvumo ir padidėjusio PARP ir DNR kompleksų susidarymo slopinimu, lemiančiu DNR pažeidimą, apoptozę ir ląstelių žūtį. Padidėjęs niraparibo sukeltas citotoksiškumas stebėtas navikinių ląstelių linijose esant su krūties vėžiu susijusio antigeno (angl. *BReast Cancer, BRCA*) 1 ir *BRCA 2* navikus slopinančių genų stygiui arba jo nesant. Ortotopiškai persodinus iš pacientės gautus didelio piktybiškumo serozinio kiaušidžių vėžio navikus (angl. *patient-derived xenograft tumours, PDX*) pelėms, niraparibas sumažino navikų augimą *BRCA 1* ir *BRCA 2* mutantėms, laukinio tipo *BRCA* esant homologinės rekombinacijos (HR) stygiui atvejais, ir navikuose, kurių *BRCA* laukinio tipo, tačiau HR stygiaus nenustatoma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacienčių, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžys, pirmos eilės palaikomasis gydymas

PRIMA – tai 3 fazės, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavusios pacientės (n = 733), kurios pilnai arba iš dalies reagavo į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstytos į gydymo niraparibu arba atitinkamo placebo vartojimo grupes. *PRIMA* tyrimą pradine 300 mg doze vieną kartą per parą pradėjo 475 pacientės (iš jų 317 atsitiktiniu būdu buvo paskirta į gydymo niraparibu grupę, palyginti su 158 pacientėmis placebo vartojimo grupėje) nenutrūkstamais 28 dienų ciklais. Pradinė dozė *PRIMA* tyrimo metu buvo keičiama, atsižvelgiant į protokolo 2 pataisą. Pradedant nuo šio momento, pacientės, kurių pradinė kūno masė buvo 77 kg ar didesnė ir pradinis trombocitų skaičius buvo 150 000/μl ar didesnis, vartojo 300 mg niraparibo dozę (n = 34) arba placebo per parą (n = 21), o pacientės, kurių pradinė kūno masė buvo mažesnė kaip 77 kg, o pradinis trombocitų skaičius mažesnis kaip 150 000/μl, vartojo 200 mg niraparibo dozę (n = 122) arba placebo per parą (n = 61).

Pacientės atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į grupes po pirmosios eilės chemoterapijos platinos pagrindu užbaigimo plius / minus operacijos. Tiriamosios per 12 savaičių po paskutiniojo chemoterapijos ciklo pirmosios dienos buvo atsitiktiniu būdu suskirstytos į grupes. Tiriamosioms buvo skirti 6 ar daugiau bet ne daugiau kaip 9 ciklai gydymo platinos pagrindu. Po didžiosios naviko dalies pašalinimo operacijos tiriamosioms buvo skirti 2 ir daugiau gydymo platinos pagrindu ciklų. Pacientės, kurios kartu su chemoterapija buvo gydytos bevacizumabu, bet negalėjo vartoti bevacizumabo palaikomajam gydymui, iš tyrimo šalinamos nebuvo. Pacientės turėjo būti pirmiau negydytos PARP inhibitoriumi (PARPi), įskaitant niraparibą. Pacientės, kurioms buvo atlikta neoadjuvantinė chemoterapija, o po to atlikta didžiosios naviko dalies pašalinimo operacija, galėjo turėti arba neturėti matomų liekamųjų ligos reiškinių. Pacientės, kurioms buvo diagnozuota III stadijos liga ir buvo atlikta pilna citoredukcija (t. y. nėra matomų liekamųjų ligos reiškinių) po pradinės didžiosios naviko dalies pašalinimo operacijos, iš tyrimo buvo pašalintos. Atsitiktinė atranka buvo sluoksniuojama, atsižvelgiant į geriausią atsaką į gydymą pagal pirmesnės eilės planą platinos pagrindu (pilnas atsakas, palyginti su daliniu atsaku), neoadjuvantinę chemoterapiją (NACT) („taip“, palyginti su „ne“) ir homologinės rekombinacijos stygiaus (angl. *homologous recombination deficiency, HRD*) būklę [teigiama (yra HR stygius), palyginti su neigiama (yra HR) arba nenustatyta]. *HRD* tyrimai buvo atlikti *HRD* testu tiriant navikinį audinį, paimtą pradinės diagnozės nustatymo metu. CA-125 koncentracijos turėjo būti normalių ribose (arba CA-125 sumažėjimas daugiau kaip 90%) pacientei skiriant pirmesnės eilės gydymą ir nekisti ne trumpiau kaip 7 paras.

Pacienčių gydymas buvo pradėtas 1 ciklo / 1 dieną (C1/D1) skiriant vartoti 200 mg ar 300 mg niraparibo dozes arba atitinkamą placebo vieną kartą per parą nepertraukiamais 28 parų ciklais.

Pacientės lankėsi klinikoje kiekvieno ciklo metu (4 savaitės ± 3 paros).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis – išgyvenimas ligai neprogresuojant (angl. *progression-free survival*, *PFS*), nustatytas remiantis koduota nepriklausoma centrine peržiūra (angl. *blinded independent central review*, *BICR*) vienam 1.1 versijos solidinių navikų gydymo poveikio kriterijui (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*, *RECIST*). Pagrindinė antraeilė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenimas (BI). *PFS* buvo tirtas hierarchiškai: pirmiausia – HR stygiaus populiacijoje, o tada bendrojoje populiacijoje. Amžiaus mediana – 62 metai, kitimo sritis – nuo 32 iki 85 metų pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirtas naudoti niraparibą, grupėje ir nuo 33 iki 88 metų pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti placebo, grupėje. Aštuoniasdešimt devyni procentai visų pacienčių buvo baltųjų rasės. Šešiasdešimt devyni procentai pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti niraparibą, ir 71 procentas pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti placebo, pradedant tyrimą buvo įvertintos 0 *ECOG* balų. Šešiasdešimt penkiems procentams bendrosios populiacijos pacienčių buvo diagnozuota III stadijos liga, o 35 procentai sirgo IV stadijos liga. Remiantis duomenimis bendrojoje populiacijoje, daugumos pacienčių (≥ 80%) pagrindinė naviko lokalizacija buvo kiaušidėse, daugumos pacienčių (≥ 90%) navikai buvo serozinės histologijos. Šešiasdešimt septyniems procentams pacienčių buvo skirta NACT. Šešiasdešimt devyniems procentams pacienčių pasireiškė pilnas atsakas į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Iš viso 6 niraparibu gydytos pacientės pirmiau kiaušidžių vėžiui gydyti vartojo bevacizumabą.

PRIMA tyrimas parodė statistiškai reikšmingą *PFS* pagerėjimą atsitiktiniu būdu paskirto gydymo niraparibu grupėje, palyginti su placebo grupe, HR stygiaus ir bendrojoje populiacijoje (5 lentelė, 1 ir 2 paveikslai).

Antraeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *PFS* po pirmosios paskesnės terapijos (*PFS2*) ir BI (5 lentelė).

5 lentelė. Veiksmingumo duomenys – *PRIMA* (nustatyta remiantis *BICR*)

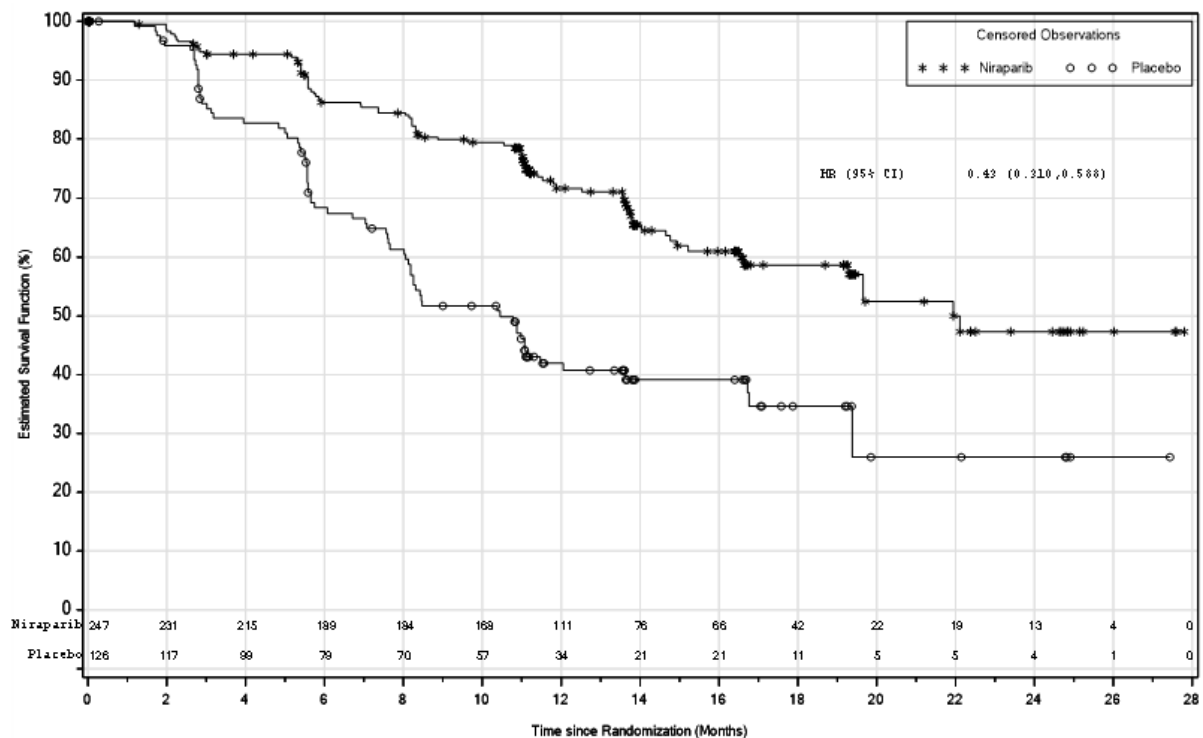
	HR stygiaus populiacija		Bendroji populiacija	
	niraparibas (N = 247)	placebas (N = 126)	niraparibas (N = 487)	placebas (N = 246)
<i>PFS</i> mediana (95% PI)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Rizikos santykis (95% PI)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
p-vertė	< 0,0001		< 0,0001	
<i>PFS2</i> Rizikos santykis (95% PI)	0,84 (0,485, 1,453)		0,81 (0,577, 1,139)	
BI* Rizikos santykis (95% PI)	0,61 (0,265, 1,388)		0,70 (0,44, 1,11)	

PFS = angl. *progression free survival* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant. PI = pasikliautinis intervalas. NE = nevertinamas. BI = bendrasis išgyvenimas. *PFS2* = angl. *PFS after the first subsequent therapy* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant po pirmosios vėlesnės terapijos.

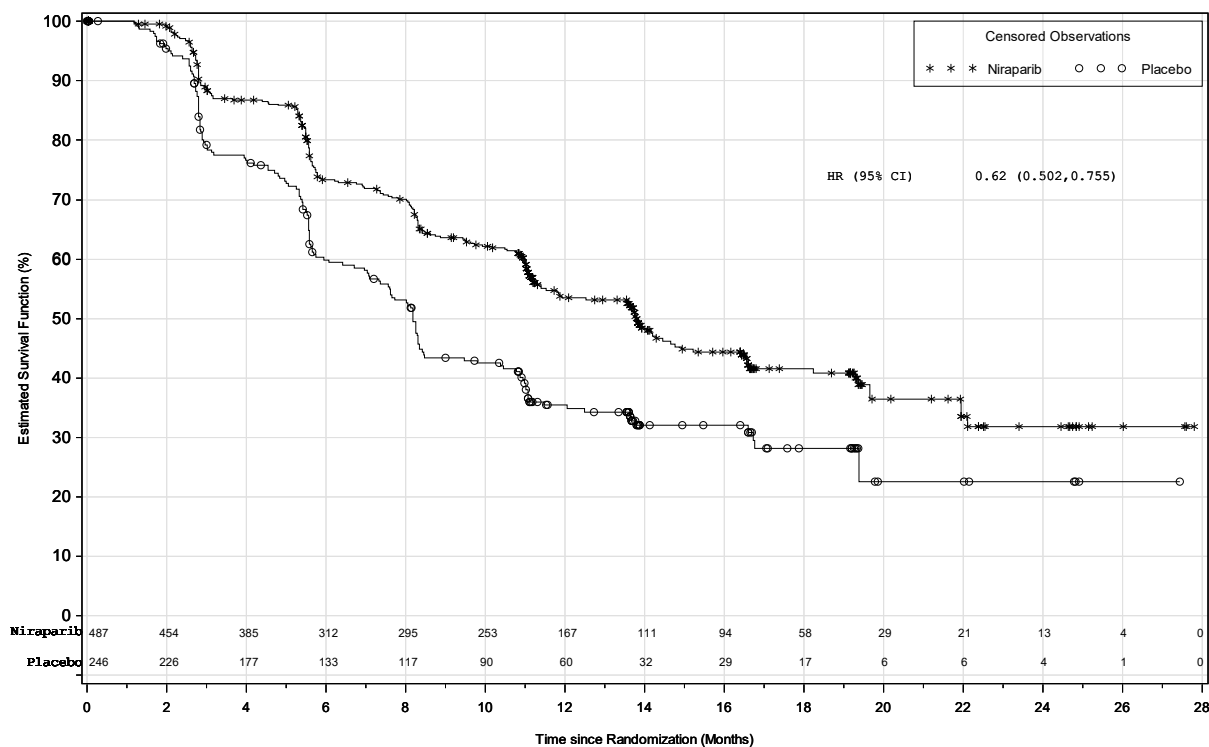
* Remiantis bendrosios populiacijos duomenimis pradinės *PFS* analizės metu, nustatyta, kad du metus po atsitiktinio suskirstymo į grupes išgyveno 84% Zejula vartojusių pacienčių, palyginti su 77% placebo vartojusių pacienčių.

PFS2 ir BI duomenys šiuo metu nėra galutiniai.

1 paveikslas. Pacienčių, kurioms diagnozuoti HR stygiaus navikai, išgyvenimas ligai neprogresuojant – *PRIMA* (numatytų gydyti pacienčių [angl. *intention to-treat, ITT*] populiacija, N = 373)



2 paveikslas. Bendrosios populiacijos pacienčių išgyvenimas ligai neprogresuojant – *PRIMA* (*ITT* populiacija, N = 733)



Duomenų pogrupiuose analizė

HR stygiaus populiacijos pacienčių, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžys su *BRCA* mutacija (N = 223), pogrupyje stebėtas rizikos santykis – 0,40 (95% PI: 0,27, 0,62). HR stygiaus populiacijos pacienčių be *BRCA* mutacijos pogrupyje (N = 150) rizikos santykis buvo 0,50 (95% PI: 0,31, 0,83). HR patyrusioje populiacijoje (N = 249) rizikos santykis buvo 0,68 (95% PI: 0,49, 0,94).

Remiantis tiriamojo pogrupio pacienčių, kurios vartojo Zejula 200 mg ar 300 mg dozę, atsižvelgiant į pradinę kūno masę ar trombocitų skaičių, duomenimis, buvo stebėtas panašus veiksmingumas (tyrėjo įvertintas *PFS*), rizikos santykis – 0,54 (95% PI: 0,33, 0,91) HR stygiaus populiacijoje ir rizikos santykis 0,68 (95% PI: 0,49, 0,94) bendrojoje populiacijoje. Remiantis HR patyrusio pogrupio duomenimis, 200 mg dozė sukėlė mažesnę gydymąjį poveikį, palyginti su 300 mg doze.

Platinai jautraus atsinaujinusio kiaušidžių vėžio palaikomasis gydymas

Niraparibo palaikomasis gydymas ir veiksmingumas tirtas atliekant 3 fazės atsitiktinės atrankos dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tarptautinį tyrimą (*NOVA*), kuriame dalyvavo pacientės, sergančios atsinaujinusi didelio piktybiškumo epiteliniu seroziniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės gydymui platina jautriu vėžiu, jautrumą apibūdinant kaip visišką atsaką (angl. *complete response*, *CR*) arba dalinį atsaką (angl. *partial response*, *PR*), stebėtą ilgiau kaip šešis mėnesius po jų priešpaskutinio gydymo platina. Į niraparibo grubę atrinktoms pacientėms turėjo būti nustatytas atsakas (*CR* arba *PR*) baigus paskutinę chemoterapiją platinos pagrindu. CA125 lygis po paskutinio gydymo platina turėjo būti normalus (arba > 90% mažesnis CA125, palyginti su pradiniu vertinimu) ir išlikti stabilus ne trumpiau kaip 7 paras. Pacientės prieš tai negalėjo būti gydytos PARPi, įskaitant Zejula. Reikalavimus atitinkančios pacientės paskirtos į vieną iš dviejų grupių pagal germinacinės *BRCA* (*gBRCA*) mutacijos tyrimą. Kiekvienoje grupėje pacientės atsitiktine tvarka buvo suskirstytos vartoti niraparibą ir placebo santykiu 2:1. Į *gBRCA* mutacijų grupę pacientės paskirtos remiantis kraujo mėginių, paimtų prieš atsitiktinę atranką, analize nustatant *gBRCA*. Naviko *BRCA* (angl. *tumour BRCA*, *tBRCA*) mutacijos ir *HRD* tyrimai atlikti *HRD* testu tiriant navikinį audinį, paimtą pradinės diagnozės nustatymo arba ligos atsikartojimo metu.

Kiekvienoje grupėje atsitiktinė atranka stratifikuota pagal laiką iki ligos progresavimo po priešpaskutinio gydymo platinos preparatais prieš įtraukimą į tyrimą (nuo 6 iki < 12 mėnesių ir ≥ 12 mėnesių); bevacizumabo vartojimą arba nevartojimą kartu su priešpaskutiniu ar paskutiniu gydymu platinos preparatais ir geriausią atsaką į paskutinį gydymą platinos preparatais (visiškas ir dalinis atsakas į gydymą).

Pacientėms gydymas buvo pradėtas 1-ojo ciklo/1-ąją dieną (C1/D1) 300 mg niraparibo arba atitinkamu placebo, vartojamais kartą per parą nepertraukiamais 28 parų ciklais. Klinikiniai vizitai turėjo būti atliekami kiekvieną ciklą (4 savaitės ± 3 paras).

NOVA tyrime 48% pacienčių dozės vartojimas 1-ojo ciklo metu buvo sustabdytas. Maždaug 47% pacienčių vėl pradėjo vartoti vaistinį preparatą mažesne doze 2-ojo ciklo metu.

NOVA tyrime dažniausiai pacientės vartojo 200 mg niraparibo dozę.

Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (*PFS*) nustatytas pagal solidinių navikų gydymo poveikio kriterijų 1.1 versiją (*RECIST*) arba klinikinius požymius ir simptomus bei padidėjusį CA125. *PFS* vertintas nuo atsitiktinės atrankos (kuri vykdyta praėjus iki 8 savaičių po chemoterapijos) iki ligos progresavimo arba mirties.

PFS pirminio veiksmingumo analizė nustatyta koduotu centralizuotu nepriklausomu vertinimu ir perspektyviai apibrėžta bei vertinta grupei su *BRCA* mutacija (*gBRCAmut*) ir grupei be *BRCA* mutacijos (ne *gBRCAmut*) atskirai. Bendrojo išgyvento laikotarpio (BI) analizė buvo antrinės baigties priemonė.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys: laikotarpis be chemoterapijos (angl. *chemotherapy-free interval*, *CFI*), laikotarpis iki pirmojo vėlesnio gydymo (angl. *time to first*

subsequent therapy, TFST), PFS po pirmojo vėlesnio gydymo (PFS2) ir BI.

Demografiniai duomenys, pradinės ligos savybės ir ankstesnio gydymo istorija niraparibą ir placebo vartojančių pacienčių pogrupiuose tiek *gBRCAmut* (n = 203), tiek ir ne *gBRCAmut* grupėse (n = 350) iš esmės buvo gerai suderinti. Gydomų pacienčių amžiaus mediana grupėse ir pogrupiuose buvo 57–63 metai. Daugumos pacienčių (> 80%) kiekvienoje grupėje pirminė naviko vieta buvo kiaušidė; dauguma pacienčių (> 84%) turėjo serozinės histologijos navikus. Didelė dalis pacienčių abiejų gydymo grupių abiejuose pogrupiuose anksčiau gydytos taikant 3 ar daugiau chemoterapijos kursų, įskaitant atitinkamai 49% ir 34% niraparibu gydytų pacienčių *gBRCAmut* ir ne *gBRCAmut* grupėse. Dauguma pacienčių buvo nuo 18 iki 64 metų (78%), baltosios (86%), o jų būklė pagal *ECOG* vertinta 0 balų (68%).

gBRCAmut grupėje vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo didesnis niraparibo nei placebo pogrupyje (atitinkamai 14 ir 7 ciklai). Dauguma pacienčių niraparibo pogrupyje tęsė gydymą daugiau kaip 12 mėnesių, palyginus su placebo pogrupiu (atitinkamai 54,4% ir 16,9%).

Visoje ne *gBRCAmut* grupėje vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo didesnis niraparibo nei placebo pogrupyje (atitinkamai 8 ir 5 ciklai). Daugiau pacienčių niraparibo pogrupyje tęsė gydymą daugiau kaip 12 mėnesių, palyginus su placebo pogrupiu (atitinkamai 34,2% ir 21,1%).

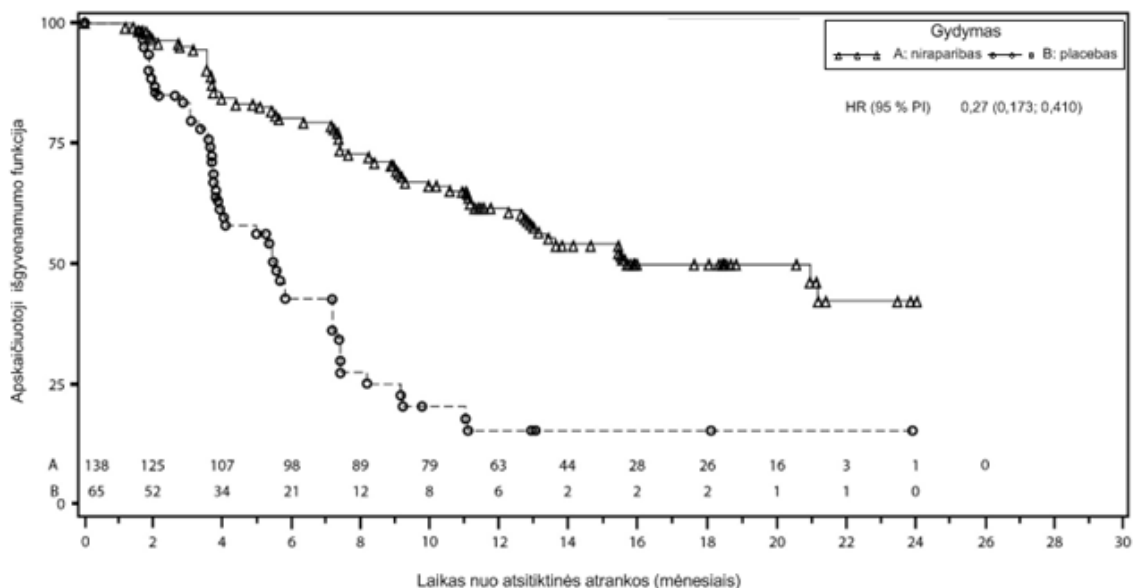
Tyrimas pasiekė savo pagrindinį tikslą (statistiškai reikšmingą *PFS* pagerėjimą taikant niraparibo palaikomąją monoterapiją, palyginti su placebo) *gBRCAmut* grupėje bei bendroje ne *gBRCAmut* grupėje. 6 lentelėje bei 3 ir 4 paveiksluose pateikti *PFS* pirminio veiksmingumo populiacijų (*gBRCAmut* grupės ir bendros ne *gBRCAmut* grupės) pagrindinės vertinamosios baigties duomenys.

6 lentelė. NOVA tyrimo pagrindinio tikslo rezultatų santrauka

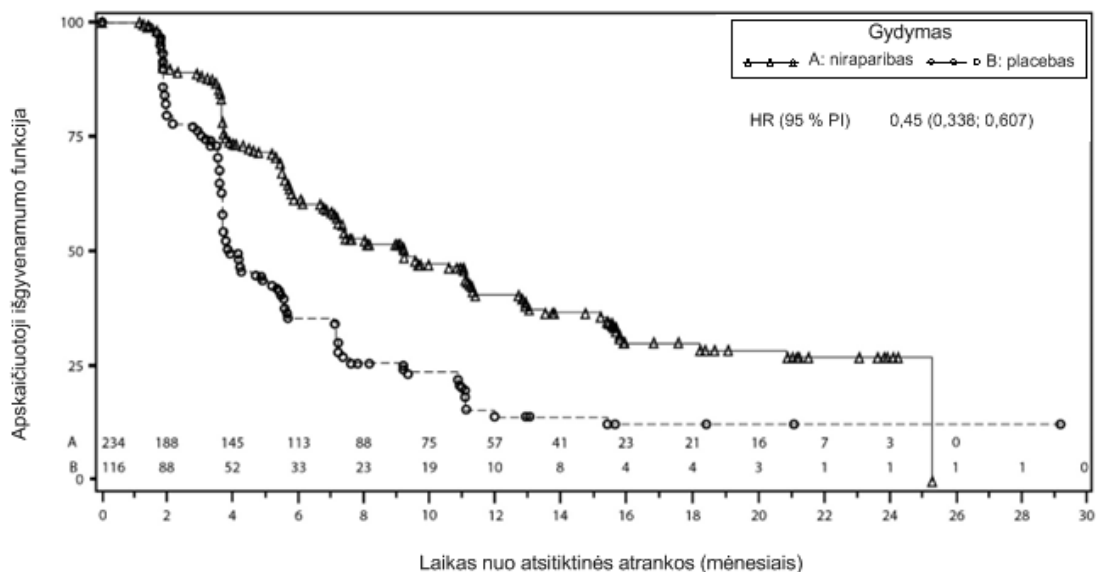
	<i>gBRCAmut</i> grupė		Ne <i>gBRCAmut</i> grupė	
	niraparibas (N = 138)	placebas (N = 65)	niraparibas (N = 234)	placebas (N = 116)
<i>PFS</i> mediana (95% PI*)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p vertė	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis (Nir:plac) (95% PI*)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = angl. *progression free survival* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant. PI = pasikliautinis intervalas. NE = nevertinamas.

3 pav. Neprogresuojant ligai *gBRCA*mut grupės pacienčių išgyvento laikotarpio Kaplan-Meier grafikas, paremtas *IRC* vertinimu – *NOVA* (*ITT* populiacija, N = 203)



4 pav. Neprogresuojant ligai ne *gBRCA*mut grupės pacienčių išgyvento laikotarpio Kaplan-Meier grafikas, paremtas *IRC* vertinimu – *NOVA* (*ITT* populiacija, N = 350)



NOVA tyrimo antraeilės vertinamosios baigtys

Atliekant galutinę analizę, *PFS2* mediana gydant niraparibu *gBRCA*mut grupėje buvo 29,9 mėnesio, palyginti su 22,7 mėnesio pacientėms vartojant placebo (RS = 0,70; 95 % PI: 0,50, 0,97). *PFS2* mediana grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut, buvo 19,5 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 16,1 mėnesio pacientėms vartojant placebo (RS = 0,80; 95 % PI: 0,63, 1,02).

Atliekant galutinę bendrojo išgyvenimo analizę, BI mediana *gBRCA*mut grupėje (n = 203) buvo 40,9 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 38,1 mėnesio pacientėms vartojant placebo (RS = 0,85; 95 % PI: 0,61, 1,20). Stebėjimo baigtumas *gBRCA*mut grupėje buvo 76 %. BI mediana grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut (n = 350), buvo 31,0 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 34,8 mėnesio pacientėms vartojant placebo (RS = 1,06; 95 % PI: 0,81, 1,37). Stebėjimo baigtumas grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut, buvo 79 %.

Pacienčių pateiktų rezultatų (angl. *the patient-reported outcome, PRO*) duomenys iš patikrintų apklausos priemonių (*FOSI* ir *EQ-5D*) rodo, kad niraparibu gydytų pacienčių atsakymai apie gyvenimo kokybę (angl. *QoL*) nesiskyrė nuo placebo gydytų pacienčių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Zejula tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kiaušidžių vėžiui (išskyrus rabdomiosarkomą ir užuomazginių ląstelių navikus) gydyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus vienkartinę 300 mg niraparibo dozę nevalgius, niraparibo kiekį galima buvo išmatuoti plazmoje po 30 minučių, o vidutinė didžiausia niraparibo koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekta maždaug per 3 valandas (804 ng/ml (% CV :50,2 %)). Pavartojus kartotines niraparibo dozes nuo 30 mg iki 400 mg kartą per parą, niraparibo akumuliacija buvo maždaug 2–3 kartus didesnė.

Sisteminė niraparibo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėjo tiesiogiai proporcingai dozei, kai niraparibo dozė didinta nuo 30 mg iki 400 mg. Niraparibo absoliutusias biologinis prieinamumas yra maždaug 73%, kas rodo minimalų ikisisteminių metabolizmą. Remiantis niraparibo farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, buvo apskaičiuotas biologinio įsisavinamumo kintamumas skirtingų tiriamųjų organizme: variacijos koeficientas (angl. *the coefficient of variation, CV*) – 31%.

Kartu vartojamas labai riebus maistas neturėjo reikšmingo poveikio niraparibo farmakokinetikai po 300 mg niraparibo kapsulės suvartojimo.

Įrodyta, kad tabletės ir kapsulės yra biologiškai ekvivalentiškos. Paskyrus vieną 300 mg tabletę arba tris 100 mg niraparibo kapsules 108 pacientams, sergantiems solidiniais navikais nevalgius, 90% geometrinio vidurkio pasikliautinieji intervalai tabletėms, palyginti su kapsulėmis, atitinkantys C_{max} , $AUC_{paskutinis}$ ir AUC_{∞} bioekvivalentiškumo ribos (0,80 ir 1,25).

Pasiskirstymas

Vidutinis kiekis niraparibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (83%), daugiausia prie serumo albuminų. Remiantis niraparibo farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d/F) vėžiu sergančių pacientų organizme buvo 1 311 l (apskaičiuotas 70 kg sveriančiam pacientui; CV – 116%), o tai rodo, kad niraparibas gerai pasiskirsto audiniuose.

Biotransformacija

Niraparibą daugiausia metabolizuoja karboksilesterazės (KE), kad susidarytų pagrindinis neaktyvus metabolitas M1. Masių pusiausvyros tyrime M1 ir M10 (toliau susidarę M1 gliukuronidai) buvo pagrindiniai kraujotakoje aptinkami metabolitai.

Eliminacija

Pavartojus vieną 300 mg niraparibo dozę per burną, vidutinis niraparibo pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) buvo nuo 48 iki 51 valandos (maždaug 2 paros). Populiacijos farmakokinetinėje analizėje vėžiu sergančių pacientų bendras niraparibo klirensas (CL/F) buvo 16,5 l/val. (CV – 23,4%).

Niraparibas daugiausiai šalinamas per kepenų ir tulžies bei inkstų sistemas. Pavartojus vienkartinę 300 mg [^{14}C]niraparibo dozę per burną, vidutiniškai 86,2% (diapazonas 71–91%) dozės buvo rasta šlapime ir išmatose per 21 parą. Radioaktyviosios dozės šlapime rasta 47,5% (diapazonas 33,4, 60,2%), o išmatose – 38,8% (diapazonas 28,3, 47%). Per 6 paras rinktuose jungtiniuose mėginiuose 40% dozės rasta šlapime, daugiausia metabolitų forma, o 31,6% dozės – išmatose, daugiausia

nepakitusio niraparibo forma.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, pacientų, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 60-90 ml/min.) ar vidutinis (30-60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, niraparibo klirensas šiek tiek sumažėjo, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (7-17% didesnė ekspozicija lengvo ir 17-38% didesnė ekspozicija vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo atveju). Laikoma, kad dėl ekspozicijos skirtumo dozės keisti nereikia. Klinikiniuose tyrimuose pacientų, pradinio vertinimo metu turinčių sunkų inkstų sutrikimą arba terminalinės stadijos inkstų ligą ir gydomų taikant hemodializę nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Populiacijos duomenų, gautų iš pacientų klinikinių tyrimų, farmakokinetikos analizė rodo, kad pradinio vertinimo metu esantis lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (n = 155) neturi įtakos niraparibo klirensui. Remiantis klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo vėžiu sergančios pacientės ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo klasifikuojamas remiantis *NCI-ODWG* kriterijais, duomenimis, niraparibo AUC_{inf} po 300 mg dozės suvartojimo pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (n = 8), organizme buvo 1,56 karto didesnė (90% PI: 1,06, 2,30) už niraparibo AUC_{inf} pacienčių, kurių kepenų funkcija buvo normali (n = 9), organizme. Rekomenduojama keisti niraparibo dozę pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos niraparibo C_{max} arba niraparibo prisijungimui prie baltymų. Pacientams, turintiems sunkų kepenų sutrikimą, niraparibo farmakokinetinės savybės neįvertintos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno masė, amžius ir rasė

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, pastebėta, kad didėjant kūno masei, didėja niraparibo pasiskirstymo tūris. Kūno masės poveikio niraparibo klirensui ar bendrajai ekspozicijai nenustatyta. Dozės keitimas atsižvelgiant į kūno masę farmakokinetikos požiūriu nėra pagrįstas.

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, pastebėta, kad senstant, niraparibo klirensas mažėja. Prognozuojama, kad niraparibo ekspozicija 91 metų paciento organizme būtų 23% didesnė nei 30 metų amžiaus paciento organizme. Manoma, kad dozės dėl amžiaus poveikio keisti nereikia.

Duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas apie rasės poveikį niraparibo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Niraparibo farmakokinetikos tyrimų su vaikais neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Saugumo farmakologija

In vitro niraparibas slopino dopamino nešiklį DAT esant mažesnėms koncentracijoms nei ekspozicijos lygiai žmogaus organizme. Vienkartinės niraparibo dozės pelėms padidino viduląstelinio dopamino ir metabolitų lygius smegenų žievėje. Viename iš dviejų tyrimų su pelėmis, kurioms skirta vienkartinė dozė, nustatytas sumažėjęs lokomotorinis aktyvumas. Šių rezultatų klinikinė reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikio elgsenai ir (arba) neurologiniams parametrams nenustatyta, kai apskaičiuotasis ekspozicijos centrinėje nervų sistemoje (CNS) lygis buvo panašus į tikėtiną terapinį ekspozicijos lygį arba mažesnis.

Kartotinių dozių toksiškumas

Esant mažesnėms už klinikinę ekspozicijoms, buvo stebėtas žiurkių ir šunų spermatogenezės sumažėjimas, kuris nutraukus dozavimą, beveik išnyko per 4 savaites.

Genotoksiškumas

Mutageninio niraparibo poveikio bakterijų grįžtamųjų mutacijų testu (*Ames*) nenustatyta, tačiau nustatytas klastogeninis poveikis žinduolių chromosomų aberacijų *in vitro* tyrime ir žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime *in vivo*. Šis klastogeniškumas atitinka poveikį genomo nestabilumui kurį lemia niraparibo farmakologinės savybės, ir rodo galimą genotoksiškumą žmonėms.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta niraparibo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų.

Kancerogeniškumas

Nebuvo atlikta niraparibo kancerogeniškumo tyrimų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Magnio stearatas

Laktozė monohidratas

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E 171)

Želatina

Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)

Eritrozinas (E 127)

Tartrazinas (E 102)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E 904)

Propilenglikolis (E 1520)

Kalio hidroksidas (E 525)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Natrio hidroksidas (E 524)

Povidonas (E 1201)

Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aklaro / PVC / aliuminio folijos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse su 84 × 1, 56 × 1 ir 28 × 1 kietosiomis kapsulėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. lapkričio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeजूla 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINė IR KIEKYBINė SUDėTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 34,7 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINė FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Pilka, ovalios formos (12 mm × 8 mm) plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje atspausdinta „100“, o kitoje pusėje „Zeजूla“.

4. KLINIKINė INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zeजूla skirtas:

- palaikomajam gydymui skiriant monoterapiją suaugusioms pacientėms, sergančioms pažengusiu (*FIGO* III ir IV stadijos), didelio piktybiškumo epitelinu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms pasireiškė atsakas (pilnas ar dalinis) baigus pirmosios eilės chemoterapiją platinos pagrindu;
- suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu didelio piktybiškumo epitelinu seroziniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos platina pasireiškė visiškas arba dalinis atsakas į gydymą, palaikomajai monoterapijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zeजूla vartojimą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Kiaušidžių vėžio pirmos eilės palaikomasis gydymas

Rekomenduojama pradinė Zeजूla dozė – 200 mg (dvi 100 mg tabletės) vieną kartą per parą. Vis dėlto, toms pacientėms, kurių kūno masė yra 77 kg ar didesnė ir pradinis trombocitų skaičius yra 150 000/μl ar didesnis, rekomenduojama pradinė Zeजूla dozė yra 300 mg (trys 100 mg tabletės) vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Atsinaujusio kiaušidžių vėžio palaikomasis gydymas

Dozė yra trys 100 mg tabletės kartą per parą, kurios atitinka bendrą 300 mg paros dozę.

Pacientes reikia paraginti vartoti dozę maždaug tuo pačiu paros metu. Vartojimas prieš miegą gali padėti valdyti pykinimą.

Rekomenduojama gydyti tol, kol liga nepradės progresuoti arba pasireiškia toksiškumas.

Praleista dozė

Jeigu pacientė praleido dozę, tai turi gerti kitą įprastą dozę nustatytu laiku.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozavimo keitimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms rekomendacijos pateiktos 1, 2 ir 3 lentelėse.

Apskritai, rekomenduojama pirmiausia pertraukti gydymą (bet ne ilgiau nei 28 paroms iš eilės), kad pacientė atsigautų po nepageidaujamos reakcijos, ir po to vėl pradėti gydymą ta pačia doze. Jeigu nepageidaujama reakcija vėl atsiranda, gydymą rekomenduojama pertraukti ir po to atnaujinti, skiriant mažesnę dozę. Jeigu nepageidaujamos reakcijos išlieka ir po 28 parų nutraukus vartoti vaistinių preparatą, rekomenduojama visiškai nutraukti gydymą Zejula. Jeigu nepageidaujamų reakcijų nepavyksta suvaldyti naudojant šią laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir dozės mažinimo strategiją, rekomenduojama visiškai nutraukti vartoti Zejula.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms		
Pradinės dozės dydis	200 mg	300 mg
Pirmasis dozės sumažinimas	100 mg per parą	200 mg per parą (dvi 100 mg tabletės)
Antrasis dozės sumažinimas	Nutraukti Zejula vartojimą.	100 mg per parą* (viena 100 mg tabletė)

*Jeigu dozę reikia dar sumažinti iki mažesnės kaip 100 mg per parą dozės, Zejula vartojimą reikia nutraukti.

2 lentelė. Dozės koregavimas dėl nehematologinių nepageidaujamų reakcijų	
Nehematologinė <i>CTCAE</i> * ≥ 3 laipsnio su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, kai profilaktinis gydymas laikomas negalimu arba nepageidaujama reakcija išlieka ir taikant gydymą	Pasireiškus pirmą kartą: <ul style="list-style-type: none"> Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paras arba kol nepageidaujama reakcija išnyks. Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnio dydžio dozę pagal 1 lentelę.
	Pasireiškus antrą kartą: <ul style="list-style-type: none"> Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paras arba kol nepageidaujama reakcija išnyks. Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę, arba vartojimą nutraukti pagal 1 lentelę.
<i>CTCAE</i> ≥ 3 laipsnio su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, besitęsianti ilgiau kaip 28 paras, kai pacientė vartoja 100 mg/parą Zejula dozę	Nutraukti gydymą.

**CTCAE* = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl hematologinių nepageidaujamų reakcijų	
Gydant Zejula, ypač pradinėje gydymo fazėje, pasireiškė hematologinės nepageidaujamos reakcijos. Todėl pirmąjį gydymo mėnesį rekomenduojama kas savaitę atlikti bendrąjį kraujo tyrimą ir, jeigu reikia, koreguoti dozę. Po pirmojo mėnesio rekomenduojama kas mėnesį ir po to reguliariai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (žr. 4.4 skyrių). Remiantis konkrečios pacientės laboratoriniais duomenimis, antrąjį mėnesį gali prireikti atlikti kraujo tyrimą kas savaitę.	
Hematologinė nepageidauja reakcija, kai reikalingas kraujo perpylimas arba hematopoezinio augimo faktoriaus skyrimas	<ul style="list-style-type: none"> • Reikėtų apsvarstyti trombocitų transfuziją pacientėms, kurių trombocitų skaičius $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$. Jeigu yra kitų kraujavimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, kartu vartojami antikoagulantai ar antitrombocitiniai vaistiniai preparatai, apsvarstyti šių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimą ir (arba) transfuziją esant didesniai trombocitų skaičiui. • Tęsti gydymą mažesne Zejula doze.
Trombocitų skaičius $<100\ 000/\mu\text{l}$	Pasireiškus pirmą kartą: <ul style="list-style-type: none"> • Sustabdyti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol trombocitų skaičius bus $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant tą pačią ar mažesnę dozę pagal 1 lentelę, atsižvelgiant į klinikinį vertinimą. • Jeigu bet kuriuo metu trombocitų skaičius yra mažesnis kaip $75\ 000/\mu\text{l}$, atnaujinti gydymą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę.
	Pasireiškus antrą kartą: <ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol trombocitų skaičius bus $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę. • Nutraukti Zejula vartojimą, jeigu per 28 paras nutraukus vartoti vaistinį preparatą trombocitų skaičius nesugrįžo į priimtina lygį arba jei pacientei jau buvo sumažinta dozė iki $100\ \text{mg}$ per parą.
Neutrofilų $< 1\ 000/\mu\text{l}$ arba hemoglobino $< 8\ \text{g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti Zejula vartojimą ne ilgiau kaip 28 paroms ir kas savaitę atlikti kraujo tyrimą, kol neutrofilų skaičius bus $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ arba hemoglobinas bus $\geq 9\ \text{g/dl}$. • Atnaujinti Zejula vartojimą, skiriant mažesnę dozę pagal 1 lentelę. • Nutraukti Zejula vartojimą, jeigu per 28 paras nutraukus vartoti vaistinį preparatą neutrofilų ir (arba) hemoglobino skaičius nesugrįžo į priimtina lygį arba jei pacientei jau buvo sumažinta dozė iki $100\ \text{mg}$ per parą.
Patvirtinta mielodisplazinio sindromo (MDS) arba ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) diagnozė	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti Zejula vartojimą.

Pacienčių, kurių kūno masė yra maža, sergančių atsinaujinusių kiaušidžių vėžiu, palaikomasis gydymas

Maždaug 25% NOVA tyrimo pacienčių svėrė mažiau kaip 58 kg, o maždaug 25% pacienčių svėrė daugiau kaip 77 kg. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV) dažniau pasireiškė mažos kūno masės pacientėms (78%) nei didelės kūno masės pacientėms (53%). Tik 13% mažos kūno masės pacienčių po 3-iojo ciklo tebevartojo 300 mg dozę. Mažiau nei 58 kg svėriančioms pacientėms būtų galima apsvarstyti 200 mg pradinės dozės vartojimą.

Senyvas amžius

Senyvosms pacientėms (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia. Vartojimo 75 metų ir vyresnėms

pacientėms klinikinių duomenų nedaug.

Inkstų sutrikimas

Pacientėms, turinčioms lengvą ar vidutinį inkstų sutrikimą, dozės koreguoti nereikia. Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi arba kurios serga terminalinės stadijos inkstų nepakankamumu ir joms atliekama hemodializė, vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Pacientėms, turinčioms lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas viršija viršutinę normos ribą [VNR], o bendrojo bilirubino [BB] koncentracija yra ties VNR ar mažesnė, arba bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR nuo daugiau kaip 1,0 iki 1,5 karto), dozės koreguoti nereikia. Pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR nuo daugiau kaip 1,5 iki 3 kartų), rekomenduojama pradinė Zejula dozė yra 200 mg vieną kartą per parą. Nėra duomenų apie pacientės, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (bet koks AST aktyvumas ir BB koncentracija viršija VNR daugiau kaip 3 kartus), todėl joms vaistinio preparato reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientės, kurių būklė pagal ECOG 2–4 balai

Pacienčių, kurių būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) vertinama 2–4 balais, klinikinių duomenų nėra.

Vaikų populiacija

Niraparibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Zejula skirtas vartoti per burną.

Zejula tabletes rekomenduojama išgerti nevalgčius (likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgyimo arba praėjus 2 valandoms po valgio) arba su lengvu maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Pacientėms, gydytoms Zejula, buvo registruota hematologinių nepageidaujamų reakcijų (trombocitopenija, anemija, neutropenija) (žr. 4.8 skyrių). Pacientėms, kurių kūno masė yra mažesnė arba mažesnis pradinis trombocitų skaičius, gali būti didesnė 3+ sunkumo laipsnio trombocitopenijos rizika (žr. 4.2 skyrių).

Rekomenduojama pirmąjį mėnesį kas savaitę atlikti bendrąjį kraujo tyrimą, o kitus 10 gydymo mėnesių – kas mėnesį, ir po to reguliariai gydymo metu stebėti kliniškai reikšmingus hematologinių parametų pokyčius (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu pacientei pasireiškia sunkus nepraeinantis hematologinis toksinis poveikis, įskaitant pancitopeniją, kuris nepraeina per 28 paras nustojus vartoti Zejula, šio vaistinio preparato vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Dėl trombocitopenijos rizikos reikia atsargiai vartoti antikoaguliantus ir trombocitų skaičių mažinančius vaistinius preparatus (žr. 4.8 skyrių).

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Vykdamas klinikinių tyrimų programą ar peregistraciniu vaistinio preparato laikotarpiu pacientams, kurioms buvo skirta monoterapija Zejula ar kombinuotasis gydymas, buvo stebėti mielodisplazinio sindromo (MDS) ir ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejai, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, MDS / ŪML pasireiškė Zejula vartojus nuo 0,5 mėnesio iki ilgiau kaip 4,9 metų. Tai buvo tipiniai antrinio ar su vaistiniais preparatais nuo vėžio susijusių MDS / ŪML atvejai. Visoms pacientėms iki tol taikyti chemoterapijos platina kursai, daugeliui taip pat taikytas gydymas kitais DNR pažeidžiančiais vaistiniais preparatais ir radioterapija. Kai kurioms pacientėms anksčiau buvo pasireiškęs kaulų čiulpų slopinimas. NOVA tyrimo metu MDS / ŪML dažnis *gBRCA* mutacijų grupėje buvo didesnis (7,4 %) nei grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA* mutacijų (1,7 %).

Įtarus MDS / ŪML arba ilgalaikį hematologinį toksiškumą, pacientę reikia siųsti tolesniam hematologo ištyrimui. Patvirtinus MDS / ŪML, gydymą Zejula reikia nutraukti, o pacientę atitinkamai gydyti.

Hipertenzija, įskaitant hipertenzinę krizę

Vartojant Zejula buvo pranešta apie hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant vartoti Zejula, esančią hipertenziją reikia tinkamai kontroliuoti. Gydant Zejula, pirmuosius du mėnesius kraujospūdį reikia matuoti bent vieną kartą per savaitę, po to – kas mėnesį pirmuosius metus ir vėliau reguliariai matuoti kraujospūdį. Galima apsvarstyti galimybę tinkamoms pacientėms matuoti kraujospūdį namuose, nurodant, kad padidėjus kraujospūdžiui, kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros įstaigą.

Hipertenziją reikia kontroliuoti vartojant antihipertenzinius vaistinius preparatus bei koreguojant Zejula dozę (žr. 4.2 skyrių), jeigu reikia. Klinikinės programos metu pacientėms, kol jos vartojo Zejula, kraujospūdis buvo matuojamas kiekvieno 28 parų ciklo 1-ąją dieną. Daugeliu atvejų hipertenzija buvo tinkamai kontroliuojama vartojant įprastus antihipertenzinius vaistinius preparatus ir koreguojant Zejula dozę arba jos nekoreguojant (žr. 4.2 skyrių). Hipertenzinės krizės atveju arba jeigu kliniškai reikšmingos hipertenzijos negalima tinkamai kontroliuoti antihipertenziniais vaistiniais preparatais, Zejula vartojimą reikia nutraukti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gauta pranešimų apie Zejula vartojančioms pacientėms pasireiškusių UGES (žr. 4.8 skyrių). UGES yra retas, laikinasis, neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai progresuojančiais simptomais, įskaitant traukulių priepuolius, galvos skausmą, psichinės būklės pokyčius, regos sutrikimą ar žievinį aklumą, susijusius arba nesusijusius su hipertenzija. UGES diagnozė turi būti patvirtinta smegenų vaizdinimo metodais, geriausia – magnetinio rezonanso tomografija (MRT).

Pasireiškus UGES, rekomenduojama nutraukti Zejula vartojimą ir gydyti specifinius simptomus, įskaitant hipertenziją. Ar saugu atnaujinti pacientų, pirmiau patyrusių UGES, gydymą Zejula, nežinoma.

Nėštumas ir kontracepcija

Zejula negalima vartoti nėštumo laikotarpiu bei vaisingoms moterims, nesutinkančioms naudoti labai veiksmingos kontracepcijos gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Zejula dozės pavartojimo (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant gydymą visos vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis pacienčių, kurioms diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, duomenimis, niraparibo ekspozicija pacienčių, kurioms yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme gali būti didesnė ir tokias pacientes reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Laktozė

Zejula plėvele dengtose tabletėse yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Niraparibo vartojimo kartu su vakcinomis ar imunosupresinėmis medžiagomis tyrimų neatlikta.

Duomenų apie niraparibo vartojimą su citotoksinais vaistiniais preparatais nedaug. Todėl niraparibo skiriant kartu su vakcinomis, imunosupresinėmis medžiagomis ar kitais citotoksinais vaistiniais preparatais reikia būti atsargiems.

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka niraparibo poveikiui

Niraparibas kaip CYP (CYP1A2 ir CYP3A4) substratas

In vivo niraparibas yra karboksilesterazių (KE) ir uridindifosfato (UDF) gliukuronosiltransferazių (UGT) substratas. *In vivo* niraparibo oksidacinis metabolizmas minimalus. Zejula dozės koreguoti nereikia, kai šis preparatas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais (pvz., itrakonazoliu, ritonaviru ir klaritromicinu) ar sužadinančiais CYP fermentus (pvz., rifampinu, karbamazepinu ir fenitoinu).

Niraparibas kaip eflukso nešiklių (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ir MATE1/2) substratas

Niraparibas yra P glikoproteino (Pgp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substratas. Tačiau dėl didelio pralaidumo ir biologinio prieinamumo kliniškai reikšminga sąveika su vaistiniais preparatais, slopinančiais šiuos nešiklius, mažai tikėtina. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais Pgp (pvz., amjodaronu, verapamilium) arba BCRP (pvz., osimertinibu, velpatasviru ir eltrombopagu) Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibas nėra tulžies druskų eksporto siurblio (angl. *the bile export pump, BSEP*) ir su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusio baltymo 2 (angl. *the multidrug resistance-associated protein 2, MRP2*) substratas. Pagrindinis svarbiausias metabolitas M1 nėra Pgp, BCRP, BSEP ar MRP2 substratas. Niraparibas nėra įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymų (angl. *the multidrug and toxin extrusion, MATE*) 1 arba 2 substratas, o M1 yra abiejų šių nešiklių substratas.

Niraparibas kaip kepenų pereinamos nešiklių (OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1) substratas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinius anijonus pernešančio polipeptido (angl. *the organic anion transport polypeptide, OATP*) 1B1 (*OATP1B1*), 1B3 (*OATP1B3*) arba organinių katijonų nešiklio (angl. *the organic cation transporter, OCT*) 1 (*OCT1*) substratas. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais *OATP1B1* ar 1B3 (pvz., gemfibrozilu, ritonaviru) arba *OCT1* (pvz., dolutegraviru) apykaitos nešikliais Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibas kaip inkstų pereinamos nešiklių (OAT1, OAT3 ir OCT2) substratas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinių anijonų nešiklio (angl. *OAT*) 1 (*OAT1*), 3 (*OAT3*) ir organinių katijonų nešiklio 2 (*OCT2*) substratas. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais

OAT1 (pvz., probenecidu) ar *OAT3* (pvz., probenecidu, diklofenaku) arba *OCT2* pereigos nešikliais (pvz., cimetidinu, chinidinu), Zejula dozės koreguoti nereikia.

Niraparibo įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

CYP slopinimas (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4)

Nei niraparibas, nei M1 nėra jokią veikliąją medžiagą metabolizuojančių CYP fermentų, t. y. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5, inhibitorius.

CYP3A4 slopinimo kepenyse nesitikima, tačiau CYP3A4 slopinamoji geba žarnyno lygyje, esant atitinkamai niraparibo koncentracijai, neištirta. Todėl rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliąja medžiaga, kurios apykaita priklauso nuo CYP3A4, ypač turinčių siaurą terapinio veikimo indeksą (pvz., ciklosporinu, takrolimuzu, alfentaniliu, ergotaminu, pimozidu, kvetiapiu ir halofantrinu).

UDF-gliukuronoziltransferazės (UGT) slopinimas

Niraparibas neslopina UGT izoformų (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 ir UGT2B7) vartojant iki 200 µM dozės *in vitro*. Todėl kliniškai reikšmingo UGT slopinimo tikimybė yra minimali.

CYP indukcija (CYP1A2 ir CYP3A4)

In vitro nei niraparibas, nei M1 nėra CYP3A4 induktoriai. *In vitro* niraparibas yra silpnas CYP1A2 induktorius esant didelėms koncentracijoms ir negalima visiškai atmesti šio poveikio klinikinės svarbos. M1 nėra CYP1A2 induktorius. Todėl rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių apykaita priklauso nuo CYP1A2, ypač turinčių siaurą terapinio veikimo indeksą (pvz., klozapinu, teofilinu ir ropiniroliu).

Efliukso nešiklių (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 ir MATE1/2) slopinimas

Niraparibas nėra BSEP ar MRP2 inhibitorius. *In vitro* niraparibas labai silpnai slopina Pgp ir BCRP, atitinkamai $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ ir $5,8 \mu\text{M}$. Todėl, nors kliniškai reikšminga sąveika, susijusi su šių efluksų nešiklių slopinimu, yra mažai tikėtina, negalima visiškai atmesti jos tikimybės. Rekomenduojama būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su BCRP substratais (irinotekanu, rosuvastatinu, simvastatinu, atorvastatinu ir metotreksatu).

Niraparibas yra MATE1 ir MATE2 inhibitorius, o jo IC_{50} atitinkamai siekia $0,18 \mu\text{M}$ ir $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Negalima atmesti tikimybės, kad kartu skiriamų vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai (pvz., metformino), koncentracija plazmoje padidės.

Pagrindinis svarbiausias metabolitas M1 nėra Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 arba MATE1/2 inhibitorius.

Kepenų pereigos nešiklių (OATP1B1, OATP1B3 ir OCT1) slopinimas

Nei niraparibas, nei M1 nėra organinius anijonus pernešančio polipeptido 1B1 (OATP1B1) ar 1B3 (OATP1B3) inhibitorius.

In vitro niraparibas silpnai slopina organinių katijonų nešiklį 1 (OCT1), kai $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Reikia būti atsargiems, kai niraparibas vartojamas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios pernešamos OCT1, pavyzdžiui, metforminu.

Inkstų pereigos nešiklių (OAT1, OAT3 ir OCT2) slopinimas

Nei niraparibas, nei M1 neslopina organinių anijonų nešiklio 1 (OAT1), 3 (OAT3) ir organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2).

Visi klinikiniai tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi nepastoti, kol vartoja šį vaistinį preparatą ir neturi lauktis gydymo pradžioje. Prieš pradėdant gydymą, visos vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Zejula dozės pavartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie nireparabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nebuvo atlikta toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais. Tačiau remiantis nireparabo veikimo mechanizmu, šis vaistinis preparatas gali pakenkti embrionui ar vaisiui, įskaitant embriono mirtį ir teratogeninį poveikį, kai jo vartoja nėščios moterys. Zejula nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar nireparabas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Zejula negalima vartoti žindymo laikotarpiu ir negalima žindyti 1 mėn. po paskutinės jo dozės pavartojimo (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui klinikinių duomenų nėra. Buvo stebėtas žiurkių ir šunų spermatogenezės laikinas sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zejula gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Zejula vartojančioms pacientėms gali pasireikšti astenija, nuovargis, svaigulys ar gali būti sunku susikaupti. Pasireiškus šiems simptomams, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis sujungtais *PRIMA* (pradinė dozė 200 mg arba 300 mg) ir *NOVA* tyrimų duomenimis, visų sunkumo laipsnių NRV, kurios pasireiškė 10% ar dažniau, stebint 851 pacientę, kurioms buvo skirta Zejula monoterapija, buvo: pykinimas, anemija, trombocitopenija, nuovargis, vidurių užkietėjimas, vėmimas, galvos skausmas, nemiga, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, neutropenija, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, viduriavimas, dispnėja, hipertenzija, astenija, svaigulys, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, kosulys, artralgija, nugaros skausmas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas ir karščio pylimas.

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos (> 1% dažnis pradėjus gydymą) buvo trombocitopenija ir anemija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos duomenimis, pacientėms, kurioms buvo skirta Zejula monoterapija, pasireiškė toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4 lentelę). Nepageidaujamo poveikio dažnis buvo apskaičiuotas remiantis apibendrintais nepageidaujamų reakcijų duomenimis, gautais *PRIMA* ir *NOVA* tyrimų metu (fiksuota pradinė 300 mg per parą dozė), kai ekspozicija paciento organizme yra žinoma, ir apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Visų CTCAE* laipsnių dažnis	3-iojo ar 4-ojo CTCAE* laipsnių dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas Šlapimo takų infekcija Dažnas Bronchitas, konjunktyvitas	Nedažnas Šlapimo takų infekcija, bronchitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija **	Dažnas Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija **
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija, leukopenija Nedažnas Pancitopenija, febrilinė neutropenija	Labai dažnas Trombocitopenija, anemija, neutropenija Dažnas Leukopenija Nedažnas Pancitopenija, febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas Padidėjęs jautrumas [†]	Nedažnas Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas Sumažėjęs apetitas Dažnas Hipokalemija	Dažnas Hipokalemija Nedažnas Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas Nemiga Dažnas Nerimas, depresija, pažinimo sutrikimas ^{††} Nedažnas Sumišimo būklė	Nedažnas Nemiga, nerimas, depresija, sumišimo būklė
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas Galvos skausmas, svaigulys Dažnas Disgeuzija Retas Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)**	Nedažnas Galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Labai dažnas Palpitacijos Dažnas Tachikardija	
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas Hipertenzija Retas Hipertenzinė krizė	Dažnas Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas Dispneja, kosulys, nazofaringitas Dažnas Kraujavimas iš nosies Nedažnas Pneumonitas	Nedažnas Dispneja, kraujavimas iš nosies, pneumonitas

Organų sistemų klasė	Visų <i>CTCAE</i> * laipsnių dažnis	3-iojo ar 4-ojo <i>CTCAE</i> * laipsnių dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas Pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija Dažnas Burnos džiūvimas, pilvo pūtimas, gleivinės uždegimas, stomatitas	Dažnas Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas Nedažnas Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, gleivinės uždegimas, stomatitas, burnos džiūvimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Jautrumas šviesai, išbėrimas	Nedažnas Jautrumas šviesai, išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Nugaros skausmas, artralgija Dažnas Mialgija	Nedažnas Nugaros skausmas, artralgija, mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Nuovargis, astenija Dažnas Periferinė edema	Dažnas Nuovargis, astenija
Tyrimai	Dažnas Padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs svoris	Dažnas Gama gliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas, ALT aktyvumo padidėjimas Nedažnas Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje

* *CTCAE* = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai, 4.02 versija.

** Remiantis klinikinio niraparibo tyrimo duomenimis, neapsiribojant pagrindžiamuoju *ENGOT-OV16* monoterapijos tyrimu.

† Įskaitant padidėjusį jautrumą, padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams, anafilaktoidinę reakciją, medikamentinį išbėrimą, angioneurozinę edemą ir dilgėlinę.

†† Įskaitant atminties sutrikimą, dėmesio sukaupimo sutrikimą.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos grupėje pacienčių, vartojančių pradinę Zejula 200 mg dozę, atsižvelgiant į pradinę kūno masę ir trombocitų skaičių, pasireiškė panašiu dažnumu ar rečiau, palyginti su grupe, kurioje pacientės vartojo fiksuotą pradinę 300 mg dozę (4 lentelė).

Žr. toliau pateiktą konkrečią informaciją apie trombocitopenijos, anemijos ir neutropenijos dažnį.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenija, anemija, neutropenija), įskaitant klinikines diagnozes ir (arba) laboratorinius rezultatus, paprastai pasireiškėdavo gydymo niraparibu pradžioje ir, einant laikui, jos retėdavo.

Remiantis *NOVA* ir *PRIMA* tyrimų duomenimis, pacienčių, kurioms tiko gydymas Zejula, pradiniai hematologiniai parametrai buvo tokie: absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\,500$ ląstelių/ μl ; trombocitų skaičius $\geq 100\,000$ ląstelių/ μl , hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl (*NOVA*) arba ≥ 10 g/dl (*PRIMA*) prieš pradėdant gydymą. Vykdamas klinikinę programą, hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo valdomos, kontroliuojant laboratorinių tyrimų rodmenis ir keičiant dozę (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, pacienčių, kurioms pradinė Zejula dozė buvo paskirta atsižvelgiant į pradinę kūno masę ar trombocitų skaičių, duomenimis, 3 ar didesnio sunkumo laipsnio trombocitopenijos, anemijos ar neutropenijos atvejų sumažėjo atitinkamai nuo 48% iki 21%, nuo 36% iki 23% ir nuo 24% iki 15%, palyginti su tiriamųjų grupe, kurioje buvo vartota fiksuota pradinė 300 mg dozė. Gydymą dėl trombocitopenijos, anemijos ir neutropenijos nutraukė atitinkamai 3%, 3% ir 2% pacienčių.

Trombocitopenija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 39% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio trombocitopenija, palyginti su 0,4% placebo vartojusių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 22 paros (kitimo sritis: nuo 15 iki 335 parų), trukmės mediana – 6 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 374 parų). Gydymą dėl trombocitopenijos nutraukė 4% niraparibą vartojančių pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 60% Zejula gydytų pacienčių patyrė bet kurio laipsnio trombocitopeniją, o 34% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio trombocitopeniją. Pacientėms, kurių pradinis trombocitų skaičius buvo mažesnis kaip $180 \times 10^9/l$, bet kurio laipsnio ir 3/4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 76% ir 45% pacienčių. Vidutinis laikas iki bet kurio laipsnio trombocitopenijos ir 3/4 laipsnio trombocitopenijos pradžios atitinkamai buvo 22 ir 23 paros. Nujos trombocitopenijos atsiradimo dažnis po atlikto intensyvaus dozės keitimo pirmuosius du gydymo mėnesius nuo 4-ojo ciklo siekė 1,2%. Vidutinė bet kokio laipsnio trombocitopenijos trukmė buvo 23 paros, o vidutinė 3/4 laipsnio trombocitopenijos trukmė buvo 10 parų. Zejula gydytoms pacientėms, kurioms išsivystė trombocitopenija, gali būti didesnė kraujavimo rizika. Klinikinės programos metu trombocitopenija kontroliuota stebint laboratorinius rodiklius, koreguojant dozę ir atliekant trombocitų transfuzijas, jeigu taikytina (žr. 4.2 skyrių). Dėl trombocitopenijos reiškinų (trombocitopenijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimo) gydymas nutrauktas maždaug 3% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, 48 iš 367 (13%) pacienčių pasireiškė kraujavimas kartu su trombocitopenija. Visi kraujavimo reiškiniai, pasireiškę kartu su trombocitopenija, buvo 1 ar 2 sunkumo laipsnio, išskyrus vieną 3 sunkumo laipsnio taškinės kraujosruvos ir hematomos atvejį, pastebėtą kartu su pavojinga nepageidaujama pancitopenijos reakcija. Trombocitopenija dažniau pasireiškė pacientėms, kurių pradinis trombocitų skaičius buvo mažesnis kaip $180 \times 10^9/l$. Maždaug 76% pacienčių, kurių pradiniai trombocitų kiekiai buvo mažesni ($< 180 \times 10^9/l$), vartojančių Zejula, pasireiškė bet kurio sunkumo laipsnio trombocitopenija, o 45% pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio trombocitopenija. Pancitopenija buvo stebėta mažiau kaip 1% niraparibą vartojančių pacienčių.

Anemija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 31% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio anemija, palyginti su 2% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 80 parų (kitimo sritis: nuo 15 iki 533 parų), trukmės mediana – 7 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 119 parų). Gydymą dėl anemijos nutraukė 2% niraparibą vartojančių pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 50% pacienčių patyrė bet kokio laipsnio anemiją, o 25% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio anemiją. Vidutinis laikas iki bet kokio laipsnio anemijos pradžios buvo 42 paros, o iki 3/4 laipsnio anemijos – 85 paros. Vidutinė bet kokio laipsnio anemijos trukmė buvo 63 paros, o 3/4 laipsnio anemijos – 8 paros. Bet kokio laipsnio anemija gali tęstis gydymo Zejula laikotarpiu. Klinikinės programos metu anemija buvo kontroliuojama stebint laboratorinius rodiklius, koreguojant dozę (žr. 4.2 skyrių) ir, jeigu taikytina, atliekant eritrocitų transfuzijas. Dėl anemijos gydymas nutrauktas 1% niraparibą vartojančių pacienčių.

Neutropenija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 21% Zejula gydytų pacienčių pasireiškė 3/4 sunkumo laipsnio neutropenija, palyginti su 1% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 29 paros (kitimo sritis: nuo 15 iki 421 paros), trukmės mediana – 8 paros (kitimo sritis: nuo 1 iki 42 parų). Gydymą dėl neutropenijos

nutraukė 2% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, maždaug 30% Zejula gydytų pacienčių patyrė bet kurio laipsnio neutropeniją, o 20% pacienčių patyrė 3/4 laipsnio neutropeniją. Vidutinis laikas iki bet kurio laipsnio neutropenijos pradžios buvo 27 paros, ir 29 paros – iki 3/4 laipsnio neutropenijos. Vidutinė bet kurio laipsnio neutropenijos trukmė buvo 26 paros ir 13 parų – iki 3/4 laipsnio neutropenijos. Be to, granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GKSF) skirtas maždaug 6% niraparibu gydytų pacienčių kaip papildomas vaistas neutropenijai gydyti. Dėl neutropenijos gydymas nutrauktas 2% pacienčių.

Mielodisplazinis sindromas / ūminė mieloidinė leukemija

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, MDS / ŪML pasireiškė 1 % Zejula gydytų pacienčių ir 41 % atvejų baigėsi mirtimi. Dažnis po išgyvenimo stebėjimo 75 mėnesius buvo didesnis pacientėms, kurioms kiaušidžių vėžys atsinaujino ir buvo skirta 2 ar daugiau eilių pirmesnė platinos chemoterapija bei, kurios turėjo *gBRCA* mutaciją. Visos pacientės, kurioms pirmiau buvo skirta chemoterapija platinos vaistinėmis preparatais, turėjo jautrinamųjų MDS / ŪML rizikos veiksnių. Dauguma taip pat vartojo kitų DNR pažaidą sukeliančių vaistinių preparatų ir gavo spindulinį gydymą. Dauguma pranešimų buvo apie *gBRCA* mutacijų nešiotojas. Kai kurios pacientės pirmiau buvo sirgusios vėžiu arba joms buvo pasireiškęs kaulų čiulpų slopinimas.

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, MDS / ŪML dažnis pacientėms vartojant Zejula buvo 0,8 %, o pacientėms vartojant placebo – 0,4 %.

Remiantis *NOVA* tyrimo, kuriame dalyvavo pacientės, kurioms buvo diagnozuotas atsinaujinęs kiaušidžių vėžys ir pirmiau buvo skirta ne mažiau kaip dviejų eilių platinos chemoterapija, duomenimis, bendrasis MDS / ŪML dažnis po išgyvenimo stebėjimo 75 mėnesius buvo 3,8 % Zejula vartojusių pacienčių grupėje, o pacientėms vartojant placebo – 1,7 %. MDS / ŪML dažnis *gBRCA* mutacijų grupėje ir grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA* mutacijų, buvo atitinkamai 7,4 % ir 1,7 % pacientėms vartojant Zejula, o pacientėms vartojant placebo – atitinkamai 3,1 % ir 0,9 %.

Hipertenzija

Remiantis *PRIMA* tyrimo duomenimis, 3/4 sunkumo laipsnio hipertenzija pasireiškė 6% Zejula gydytų pacienčių, palyginti su 1% placebo vartojančių pacienčių, laikotarpio, praėjusio nuo pirmosios dozės išgėrimo iki reiškinio atsiradimo pradžios, mediana – 50 parų (kitimo sritis: nuo 1 iki 589 parų), trukmės mediana – 12 parų (kitimo sritis: nuo 1 iki 61 paros). Gydymą dėl hipertenzijos nutraukė 0% pacienčių.

Remiantis *NOVA* tyrimo duomenimis, bet kokio laipsnio hipertenzija pasireiškė 19,3% Zejula gydytų pacienčių. 3/4 laipsnio hipertenzija pasireiškė 8,2% pacienčių. Hipertenzija buvo lengvai kontroliuota antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Dėl hipertenzijos gydymas buvo nutrauktas 1% pacienčių.

Vaikų populiacija

Tyrimų vaikams neatlikta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Zejula specifinio gydymo nėra, perdozavimo simptomai nenumatyti. Perdozavus gydytojas turi taikyti bendras palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio, ATC kodas – L01XK02.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Niraparibas slopina poli(ADF ribozės) polimerazės (PARP) fermentus PARP--1 ir PARP--2, kurie reikalingi DNR reparacijai. *In vitro* tyrimai parodė, kad niraparibo sukeltas citotoksiškumas gali būti susijęs su PARP fermentų aktyvumo ir padidėjusio PARP ir DNR kompleksų susidarymo slopinimu, lemiančiu DNR pažeidimą, apoptozę ir ląstelių žūtį. Padidėjęs niraparibo sukeltas citotoksiškumas stebėtas navikinių ląstelių linijose esant su krūties vėžiu susijusio antigeno (angl. *BReast Cancer, BRCA*) 1 ir *BRCA 2* navikus slopinančių genų stygiui arba jo nesant. Ortotopiškai persodinus iš pacientės gautus didelio piktybiškumo serozinio kiaušidžių vėžio navikus (angl. *patient-derived xenograft tumours, PDX*) pelėms, niraparibas sumažino navikų augimą *BRCA 1* ir *BRCA 2* mutantėms, laukinio tipo *BRCA* esant homologinės rekombinacijos (HR) stygiui atvejais, ir navikuose, kurių *BRCA* laukinio tipo, tačiau HR stygiaus nenustatoma.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacienčių, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžys, pirmos eilės palaikomasis gydymas

PRIMA – tai 3 fazės, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavusios pacientės (n = 733), kurios pilnai arba iš dalies reagavo į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu, atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstytos į gydymo niraparibu arba atitinkamo placebo vartojimo grupes. *PRIMA* tyrimą pradine 300 mg doze vieną kartą per parą pradėjo 475 pacientės (iš jų 317 atsitiktiniu būdu buvo paskirta į gydymo niraparibu grupę, palyginti su 158 pacientėmis placebo vartojimo grupėje) nenutrūkstamais 28 dienų ciklais. Pradinė dozė *PRIMA* tyrimo metu buvo keičiama, atsižvelgiant į protokolo 2 pataisą. Pradedant nuo šio momento, pacientės, kurių pradinė kūno masė buvo 77 kg ar didesnė ir pradinis trombocitų skaičius buvo 150 000/μl ar didesnis, vartojo 300 mg niraparibo dozę (n = 34) arba placebo per parą (n = 21), o pacientės, kurių pradinė kūno masė buvo mažesnė kaip 77 kg, o pradinis trombocitų skaičius mažesnis kaip 150 000/μl, vartojo 200 mg niraparibo dozę (n = 122) arba placebo per parą (n = 61).

Pacientės atsitiktiniu būdu buvo suskirstytos į grupes po pirmosios eilės chemoterapijos platinos pagrindu užbaigimo plus / minus operacijos. Tiriamosios per 12 savaičių po paskutiniojo chemoterapijos ciklo pirmosios dienos buvo atsitiktiniu būdu suskirstytos į grupes. Tiriamosioms buvo skirti 6 ar daugiau bet ne daugiau kaip 9 ciklai gydymo platinos pagrindu. Po didžiosios naviko dalies pašalinimo operacijos tiriamosioms buvo skirti 2 ir daugiau gydymo platinos pagrindu ciklų. Pacientės, kurios kartu su chemoterapija buvo gydytos bevacizumabu, bet negalėjo vartoti bevacizumabo palaikomajam gydymui, iš tyrimo šalinamos nebuvo. Pacientės turėjo būti pirmiau negydytos PARP inhibitoriumi (PARPi), įskaitant niraparibą. Pacientės, kurioms buvo atlikta neoadjuvantinė chemoterapija, o po to atlikta didžiosios naviko dalies pašalinimo operacija, galėjo turėti arba neturėti matomų liekamųjų ligos reiškinių. Pacientės, kurioms buvo diagnozuota III stadijos liga ir buvo atlikta pilna citoredukcija (t. y. nėra matomų liekamųjų ligos reiškinių) po pradinės didžiosios naviko dalies pašalinimo operacijos, iš tyrimo buvo pašalintos. Atsitiktinė atranka buvo sluoksniuojama, atsižvelgiant į geriausią atsaką į gydymą pagal pirmesnės eilės planą platinos pagrindu (pilnas atsakas, palyginti su daliniu atsaku), neoadjuvantinę chemoterapiją (NACT) („taip“, palyginti su „ne“) ir homologinės rekombinacijos stygiaus (angl. *homologous recombination deficiency, HRD*) būklę [teigiama (yra HR stygius), palyginti su neigiama (yra HR) arba nenustatyta]. *HRD* tyrimai buvo atlikti *HRD* testu tiriant navikinį audinį, paimtą pradinės diagnozės nustatymo metu. CA-125 koncentracijos turėjo būti normalių ribose (arba CA-125 sumažėjimas daugiau kaip 90 %) pacientei skiriant pirmesnės eilės gydymą ir nekisti ne trumpiau kaip 7 paras.

Pacienčių gydymas buvo pradėtas 1 ciklo / 1 dieną (C1/D1) skiriant vartoti 200 mg ar 300 mg niraparibo dozes arba atitinkamą placebo vieną kartą per parą nepertraukiamais 28 parų ciklais.

Pacientės lankėsi klinikoje kiekvieno ciklo metu (4 savaitės ± 3 paros).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis – išgyvenimas ligai neprogresuojant (angl. *progression-free survival*, *PFS*), nustatytas remiantis koduota nepriklausoma centrine peržiūra (angl. *blinded independent central review*, *BICR*) vienam 1.1 versijos solidinių navikų gydymo poveikio kriterijui (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*, *RECIST*). Pagrindinė antraeilė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenimas (BI). *PFS* buvo tirtas hierarchiškai: pirmiausia – HR stygiaus populiacijoje, o tada bendrojoje populiacijoje. Amžiaus mediana – 62 metai, kitimo sritis – nuo 32 iki 85 metų pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirtas naudoti niraparibą, grupėje ir nuo 33 iki 88 metų pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti placebo, grupėje. Aštuoniasdešimt devyni procentai visų pacienčių buvo baltųjų rasės. Šešiasdešimt devyni procentai pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti niraparibą, ir 71 procentas pacienčių, kurioms atsitiktiniu būdu buvo paskirta naudoti placebo, pradedant tyrimą buvo įvertintos 0 *ECOG* balų. Šešiasdešimt penkiems procentams bendrosios populiacijos pacienčių buvo diagnozuota III stadijos liga, o 35 procentai sirgo IV stadijos liga. Remiantis duomenimis bendrojoje populiacijoje, daugumos pacienčių (≥ 80%) pagrindinė naviko lokalizacija buvo kiaušidėse, daugumos pacienčių (≥ 90%) navikai buvo serozinės histologijos. Šešiasdešimt septyniems procentams pacienčių buvo skirta *NACT*. Šešiasdešimt devyniems procentams pacienčių pasireiškė pilnas atsakas į pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Iš viso 6 niraparibu gydytos pacientės pirmiau kiaušidžių vėžiui gydyti vartojo bevacizumabą.

PRIMA tyrimas parodė statistiškai reikšmingą *PFS* pagerėjimą atsitiktiniu būdu paskirto gydymo niraparibu grupėje, palyginti su placebo grupe, HR stygiaus ir bendrojoje populiacijoje (5 lentelė, 1 ir 2 paveikslai).

Antraeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *PFS* po pirmosios paskesnės terapijos (*PFS2*) ir BI (5 lentelė).

5 lentelė. Veiksmingumo duomenys – *PRIMA* (nustatyta remiantis *BICR*)

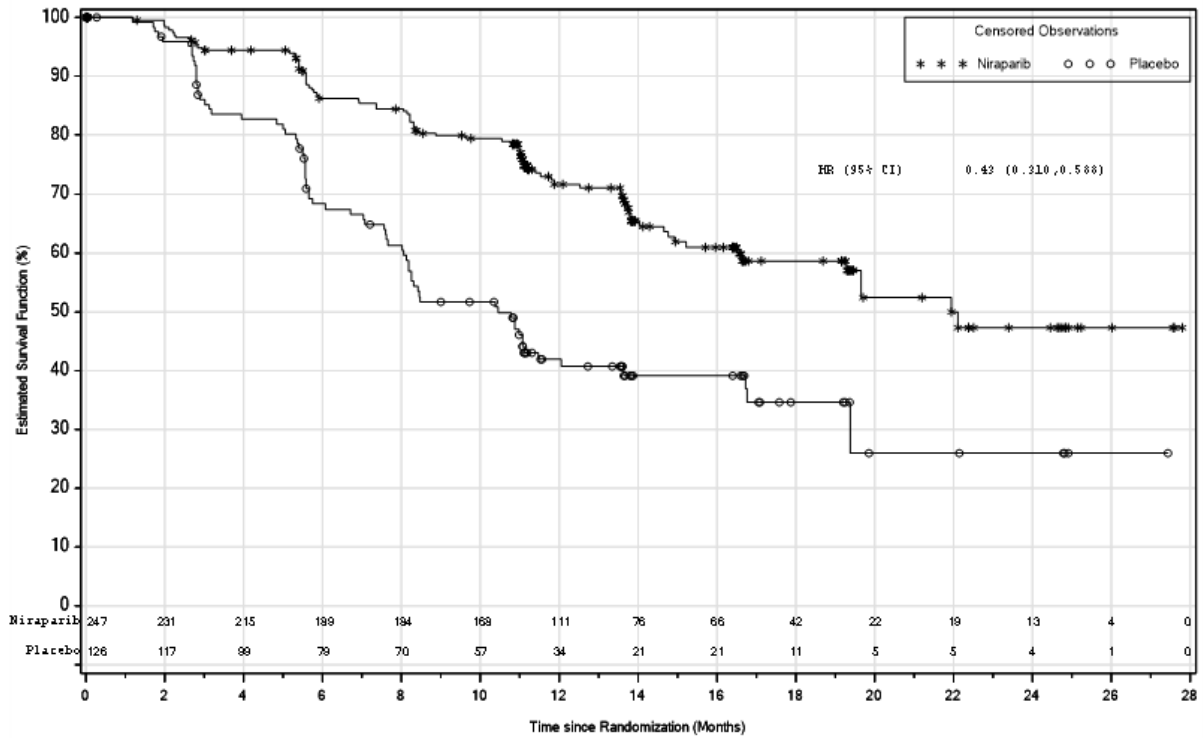
	HR stygiaus populiacija		Bendroji populiacija	
	niraparibas (N = 247)	placebas (N = 126)	niraparibas (N = 487)	placebas (N = 246)
<i>PFS</i> mediana (95% PI)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Rizikos santykis (95% PI)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
p-vertė	< 0,0001		< 0,0001	
<i>PFS2</i> Rizikos santykis (95% PI)	0,84 (0,485, 1,453)		0,81 (0,577, 1,139)	
BI* Rizikos santykis (95 % PI)	0,61 (0,265, 1,388)		0,70 (0,44, 1,11)	

PFS = angl. *progression free survival* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant. PI = pasikliautinis intervalas. NE = nevertinamas. BI = bendrasis išgyvenimas. *PFS2* = angl. *PFS after the first subsequent therapy* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant po pirmosios vėlesnės terapijos.

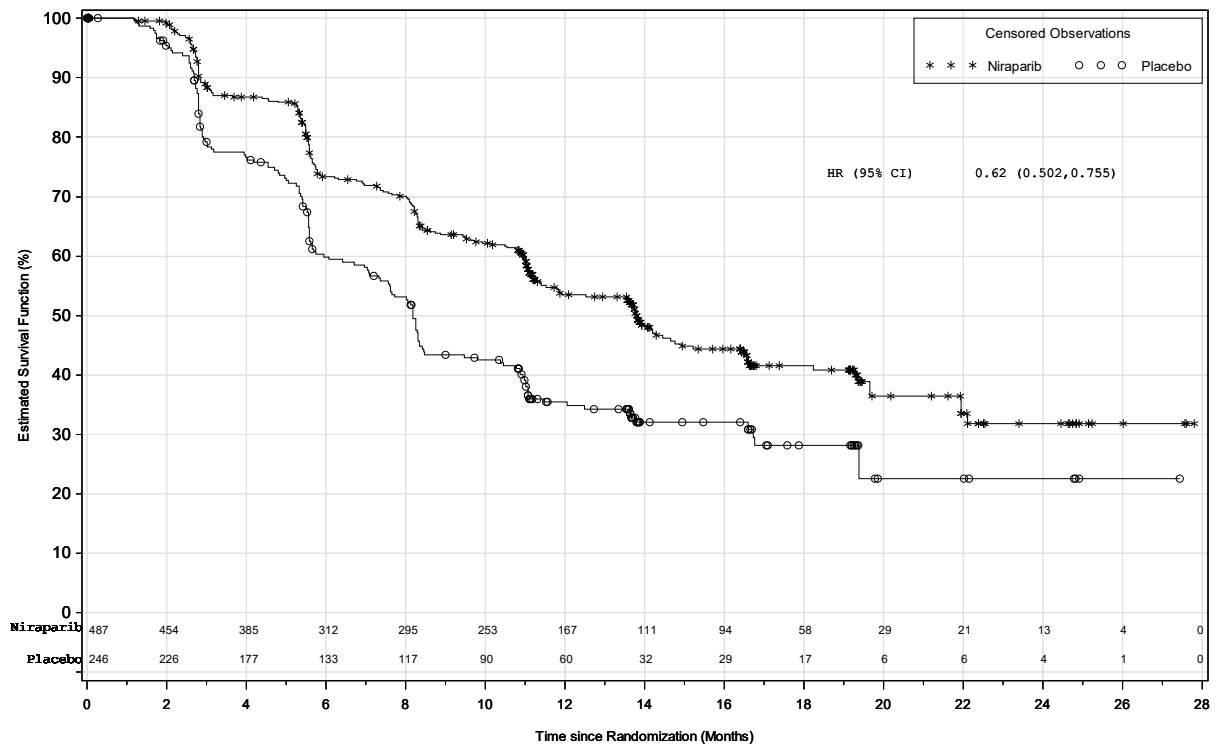
* Remiantis bendrosios populiacijos duomenimis pradinės *PFS* analizės metu, nustatyta, kad du metus po atsitiktinio suskirstymo į grupes išgyveno 84 % Zejula vartojusių pacienčių, palyginti su 77 % placebo vartojusių pacienčių.

PFS2 ir BI duomenys šiuo metu nėra galutiniai.

1 paveikslas. Pacienčių, kurioms diagnozuoti HR stygiaus navikai, išgyvenimas ligai neprogresuojant – *PRIMA* (numatytų gydyti pacienčių [angl. *intention to-treat, ITT*] populiacija, N = 373)



2 paveikslas. Bendrosios populiacijos pacienčių išgyvenimas ligai neprogresuojant – *PRIMA* (*ITT* populiacija, N = 733)



Duomenų pogrupiuose analizė

HR stygiaus populiacijos pacienčių, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžys su *BRCA* mutacija (N = 223), pogrupyje stebėtas rizikos santykis – 0,40 (95% PI: 0,27, 0,62). HR stygiaus populiacijos pacienčių be *BRCA* mutacijos pogrupyje (N = 150) rizikos santykis buvo 0,50 (95% PI: 0,31, 0,83). HR patyrusioje populiacijoje (N = 249) rizikos santykis buvo 0,68 (95% PI: 0,49, 0,94).

Remiantis tiriamojo pogrupio pacienčių, kurios vartojo Zejula 200 mg ar 300 mg dozę, atsižvelgiant į pradinę kūno masę ar trombocitų skaičių, duomenimis, buvo stebėtas panašus veiksmingumas (tyrėjo įvertintas *PFS*), rizikos santykis 0,54 (95% PI: 0,33, 0,91) HR stygiaus populiacijoje ir rizikos santykis 0,68 (95% PI: 0,49, 0,94) bendrojoje populiacijoje. Remiantis HR patyrusio pogrupio duomenimis, 200 mg dozė sukėlė mažesnę gydymąjį poveikį, palyginti su 300 mg doze.

Platinai jautraus atsinajinusio kiaušidžių vėžio palaikomasis gydymas

Niraparibo palaikomasis gydymas ir veiksmingumas tirtas atliekant 3 fazės atsitiktinės atrankos dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tarptautinį tyrimą (*NOVA*), kuriame dalyvavo pacientės, sergančios atsinajinusiu didelio piktybiškumo epiteliniu seroziniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės gydymui platina jautriu vėžiu, jautrumą apibūdinant kaip visišką atsaką (angl. *complete response*, *CR*) arba dalinį atsaką (angl. *partial response*, *PR*), stebėtą ilgiau kaip šešis mėnesius po jų priešpaskutinio gydymo platina. Į niraparibo grubę atrinktoms pacientėms turėjo būti nustatytas atsakas (*CR* arba *PR*) baigus paskutinę chemoterapiją platinos pagrindu. CA125 lygis po paskutinio gydymo platina turėjo būti normalus (arba > 90 % mažesnis CA125, palyginti su pradiniu vertinimu) ir išlikti stabilus ne trumpiau kaip 7 paras. Pacientės prieš tai negalėjo būti gydytos PARPi, įskaitant Zejula. Reikalavimus atitinkančios pacientės paskirtos į vieną iš dviejų grupių pagal germinacinę *BRCA* (*gBRCA*) mutacijos tyrimą. Kiekvienoje grupėje pacientės atsitiktine tvarka buvo suskirstytos vartoti niraparibą ir placebo santykiu 2:1. Į *gBRCA* mutacijų grupę pacientės paskirtos remiantis kraujo mėginių, paimtų prieš atsitiktinę atranką, analize nustatant *gBRCA*. Naviko *BRCA* (angl. *tumour BRCA*, *tBRCA*) mutacijos ir *HRD* tyrimai atlikti *HRD* testu tiriant navikinį audinį, paimtą pradinės diagnozės nustatymo arba ligos atsikartojimo metu.

Kiekvienoje grupėje atsitiktinė atranka stratifikuota pagal laiką iki ligos progresavimo po priešpaskutinio gydymo platinos preparatais prieš įtraukimą į tyrimą (nuo 6 iki < 12 mėnesių ir ≥ 12 mėnesių); bevacizumabo vartojimą arba nevartojimą kartu su priešpaskutiniu ar paskutiniu gydymu platinos preparatais ir geriausią atsaką į paskutinį gydymą platinos preparatais (visiškas ir dalinis atsakas į gydymą).

Pacientėms gydymas buvo pradėtas 1-ojo ciklo/1-ąją dieną (C1/D1) 300 mg niraparibo arba atitinkamu placebo, vartojamais kartą per parą nepertraukiamais 28 parų ciklais. Klinikiniai vizitai turėjo būti atliekami kiekvieną ciklą (4 savaitės ± 3 paras).

NOVA tyrime 48% pacienčių dozės vartojimas 1-ojo ciklo metu buvo sustabdytas. Maždaug 47% pacienčių vėl pradėjo vartoti vaistinį preparatą mažesne doze 2-ojo ciklo metu.

NOVA tyrime dažniausiai pacientės vartojo 200 mg niraparibo dozę.

Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (*PFS*) nustatytas pagal solidinių navikų gydymo poveikio kriterijų 1.1 versiją (*RECIST*) arba klinikinius požymius ir simptomus bei padidėjusį CA125. *PFS* vertintas nuo atsitiktinės atrankos (kuri vykdyta praėjus iki 8 savaičių po chemoterapijos) iki ligos progresavimo arba mirties.

PFS pirminio veiksmingumo analizė nustatyta koduotu centralizuotu nepriklausomu vertinimu ir perspektyviai apibrėžta bei vertinta grupei su *BRCA* mutacija (*gBRCAmut*) ir grupei be *BRCA* mutacijos (ne *gBRCAmut*) atskirai. Bendrojo išgyvento laikotarpio (BI) analizė buvo antrinės baigties priemonė.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys: laikotarpis be chemoterapijos (angl. *chemotherapy-free interval*, *CFI*), laikotarpis iki pirmojo vėlesnio gydymo (angl. *time to first*

subsequent therapy, TFST), PFS po pirmojo vėlesnio gydymo (PFS2) ir BI.

Demografiniai duomenys, pradinės ligos savybės ir ankstesnio gydymo istorija niraparibą ir placebo vartojančių pacienčių pogrupiuose tiek *gBRCAmut* (n = 203), tiek ir ne *gBRCAmut* grupėse (n = 350) iš esmės buvo gerai suderinti. Gdomų pacienčių amžiaus mediana grupėse ir pogrupiuose buvo 57–63 metai. Daugumos pacienčių (> 80%) kiekvienoje grupėje pirminė naviko vieta buvo kiaušidė; dauguma pacienčių (> 84%) turėjo serozinės histologijos navikus. Didelė dalis pacienčių abiejų gydymo grupių abiejuose pogrupiuose anksčiau gydytos taikant 3 ar daugiau chemoterapijos kursų, įskaitant atitinkamai 49% ir 34% niraparibu gydytų pacienčių *gBRCAmut* ir ne *gBRCAmut* grupėse. Dauguma pacienčių buvo nuo 18 iki 64 metų (78%), baltosios (86%), o jų būklė pagal *ECOG* vertinta 0 balų (68%).

gBRCAmut grupėje vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo didesnis niraparibo nei placebo pogrupyje (atitinkamai 14 ir 7 ciklai). Dauguma pacienčių niraparibo pogrupyje tęsė gydymą daugiau kaip 12 mėnesių, palyginus su placebo pogrupiu (atitinkamai 54,4% ir 16,9%).

Visoje ne *gBRCAmut* grupėje vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo didesnis niraparibo nei placebo pogrupyje (atitinkamai 8 ir 5 ciklai). Daugiau pacienčių niraparibo pogrupyje tęsė gydymą daugiau kaip 12 mėnesių, palyginus su placebo pogrupiu (atitinkamai 34,2% ir 21,1%).

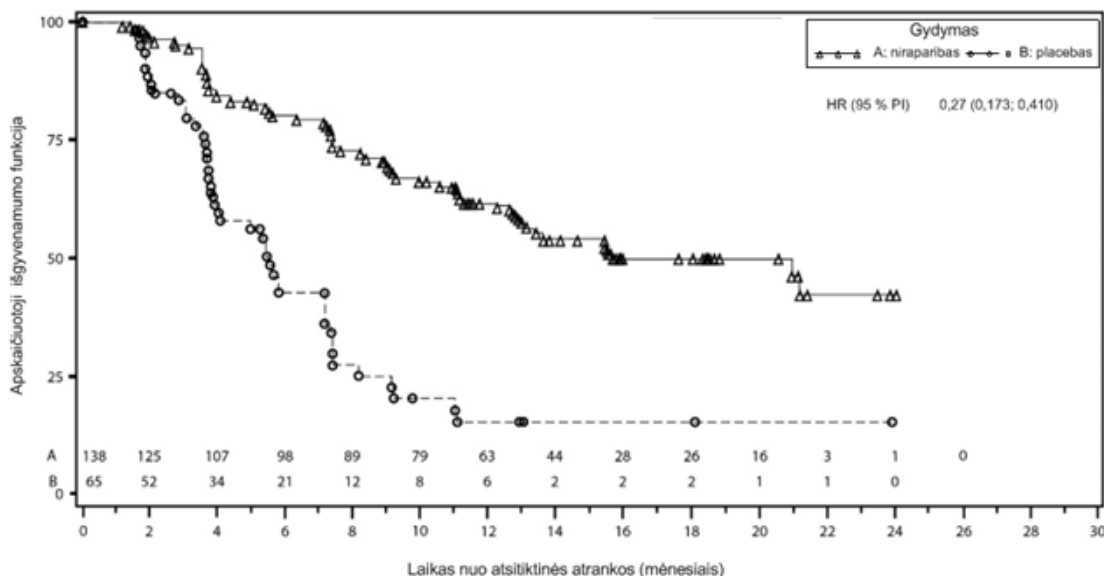
Tyrimas pasiekė savo pagrindinį tikslą (statistiškai reikšmingą *PFS* pagerėjimą taikant niraparibo palaikomąją monoterapiją, palyginti su placebo) *gBRCAmut* grupėje bei bendroje ne *gBRCAmut* grupėje. 6 lentelėje bei 3 ir 4 paveiksluose pateikti *PFS* pirminio veiksmingumo populiacijų (*gBRCAmut* grupės ir bendros ne *gBRCAmut* grupės) pagrindinės vertinamosios baigties duomenys.

6 lentelė. NOVA tyrimo pagrindinio tikslo rezultatų santrauka

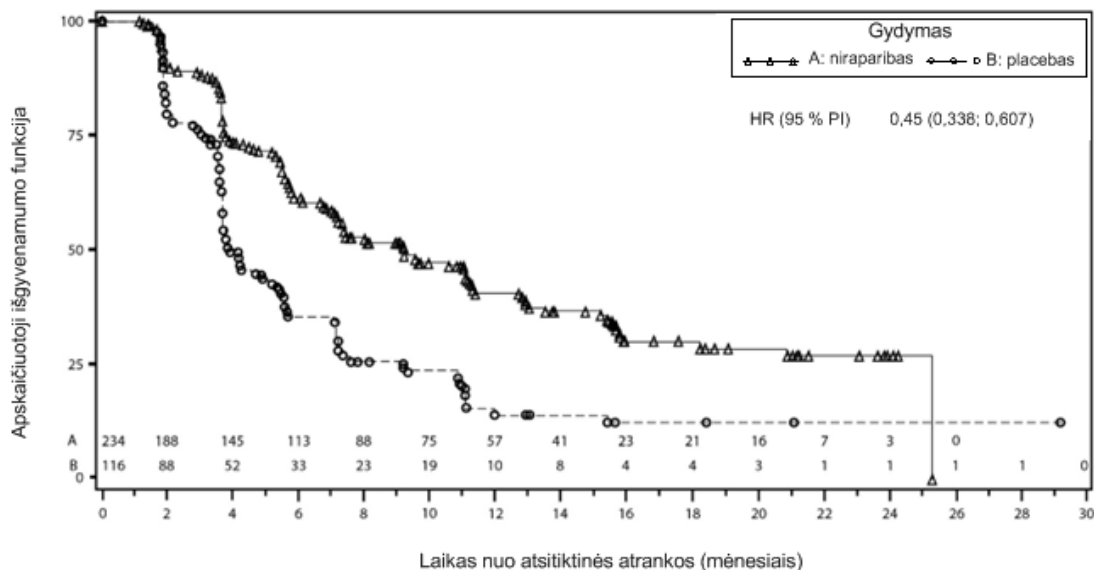
	<i>gBRCAmut</i> grupė		Ne <i>gBRCAmut</i> grupė	
	niraparibas (N = 138)	placebas (N = 65)	niraparibas (N = 234)	placebas (N = 116)
<i>PFS</i> mediana (95% PI*)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p vertė	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis (Nir:plac) (95% PI*)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = angl. *progression free survival* = išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant. PI = pasikliautinis intervalas. NE = nevertinamas.

3 pav. Neprogresuojant ligai *gBRCA*mut grupės pacienčių išgyvento laikotarpio Kaplan-Meier grafikas, paremtas *IRC* vertinimu – *NOVA* (*ITT* populiacija, N = 203)



4 pav. Neprogresuojant ligai ne *gBRCA*mut grupės pacienčių išgyvento laikotarpio Kaplan-Meier grafikas, paremtas *IRC* vertinimu – *NOVA* (*ITT* populiacija, N = 350)



NOVA tyrimo antraeilės vertinamosios baigtys

Atliekant galutinę analizę, *PFS2* mediana gydant niraparibu *gBRCA*mut grupėje buvo 29,9 mėnesio, palyginti su 22,7 mėnesio pacientėms vartojant placebo (*RS* = 0,70; 95 % *PI*: 0,50, 0,97). *PFS2* mediana grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut, buvo 19,5 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 16,1 mėnesio pacientėms vartojant placebo (*RS* = 0,80; 95 % *PI*: 0,63, 1,02).

Atliekant galutinę bendrojo išgyvenimo analizę, *BI* mediana *gBRCA*mut grupėje (n = 203) buvo 40,9 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 38,1 mėnesio pacientėms vartojant placebo (*RS* = 0,85; 95 % *PI*: 0,61, 1,20). Stebėjimo baigtumas *gBRCA*mut grupėje buvo 76 %. *BI* mediana grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut (n = 350), buvo 31,0 mėnesio pacientės gydant niraparibu, palyginti su 34,8 mėnesio pacientėms vartojant placebo (*RS* = 1,06; 95 % *PI*: 0,81, 1,37). Stebėjimo baigtumas grupėje, kurioje nebuvo *gBRCA*mut, buvo 79 %.

Pacienčių pateiktų rezultatų (angl. *the patient-reported outcome, PRO*) duomenys iš patikrintų apklausos priemonių (*FOSI* ir *EQ-5D*) rodo, kad niraparibu gydytų pacienčių atsakymai apie gyvenimo kokybę (angl. *QoL*) nesiskyrė nuo placebo gydytų pacienčių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Zejula tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kiaušidžių vėžiui (išskyrus rabdomiosarkomą ir užuomazginių ląstelių navikus) gydyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus vienkartinę 300 mg niraparibo dozę nevalgius, niraparibo kiekį galima buvo išmatuoti plazmoje po 30 minučių, o vidutinė didžiausia niraparibo koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekta maždaug per 3 valandas (804 ng/ml (% CV :50,2%)). Pavartojus kartotines niraparibo dozes nuo 30 mg iki 400 mg kartą per parą, niraparibo akumuliacija buvo maždaug 2–3 kartus didesnė.

Sisteminė niraparibo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėjo tiesiogiai proporcingai dozei, kai niraparibo dozė didinta nuo 30 mg iki 400 mg. Niraparibo absoliutusias biologinis prieinamumas yra maždaug 73%, kas rodo minimalų ikisisteminių metabolizmą. Remiantis niraparibo farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, buvo apskaičiuotas biologinio įsisavinamumo kintamumas skirtingų tiriamųjų organizme: variacijos koeficientas (angl. *the coefficient of variation, CV*) – 31%.

Pacientams, turintiems solidinių navikų, suvalgius labai riebaus maisto ir išgėrus niraparibo tablečių, niraparibo C_{max} ir AUC_{inf} padidėjo atitinkamai 11 % ir 28 %, palyginti su vartojimu nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Įrodyta, kad tabletės ir kapsulės yra biologiškai ekvivalentiškos. Paskyrus vieną 300 mg tabletę arba tris 100 mg niraparibo kapsules 108 pacientams, sergantiems solidiniais navikais nevalgius, 90% geometrinio vidurkio pasikliautiniai intervalai tabletėms, palyginti su kapsulėmis, atitinkantys C_{max} , $AUC_{paskutinis}$ ir AUC_{∞} . bioekvivalentiškumo ribos (0,80 ir 1,25).

Pasiskirstymas

Vidutinis kiekis niraparibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (83%), daugiausia prie serumo albuminų. Remiantis niraparibo farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d/F) vėžiu sergančių pacientų organizme buvo 1 311 l (apskaičiuotas 70 kg sveriančiam pacientui; CV – 116%), o tai rodo, kad niraparibas gerai pasiskirsto audiniuose.

Biotransformacija

Niraparibą daugiausia metabolizuoja karboksilesterazės (KE), kad susidarytų pagrindinis neaktyvus metabolitas M1. Masių pusiausvyros tyrime M1 ir M10 (toliau susidarę M1 gliukuronidai) buvo pagrindiniai kraujotakoje aptinkami metabolitai.

Eliminacija

Pavartojus vieną 300 mg niraparibo dozę per burną, vidutinis niraparibo pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) buvo nuo 48 iki 51 valandos (maždaug 2 paros). Populiacijos farmakokinetinėje analizėje vėžiu sergančių pacientų bendras niraparibo klirensas (CL/F) buvo 16,5 l/val. (CV – 23,4%).

Niraparibas daugiausiai šalinamas per kepenų ir tulžies bei inkstų sistemas. Pavartojus vienkartinę 300 mg [^{14}C]niraparibo dozę per burną, vidutiniškai 86,2% (diapazonas 71–91%) dozės buvo rasta šlapime ir išmatose per 21 parą. Radioaktyviosios dozės šlapime rasta 47,5% (diapazonas 33,4,

60,2%), o išmatose – 38,8% (diapazonas 28,3, 47%). Per 6 paras rinktuose jungtiniuose mėginiuose 40 % dozės rasta šlapime, daugiausia metabolitų forma, o 31,6% dozės – išmatose, daugiausia nepakitusio niraparibo forma.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, pacientų, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 60-90 ml/min.) ar vidutinis (30-60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, niraparibo klirensas šiek tiek sumažėjo, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (7-17% didesnė ekspozicija lengvo ir 17-38% didesnė ekspozicija vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo atveju). Laikoma, kad dėl ekspozicijos skirtumo dozės keisti nereikia. Klinikiniuose tyrimuose pacientų, pradinio vertinimo metu turinčių sunkų inkstų sutrikimą arba terminalinės stadijos inkstų ligą ir gydomų taikant hemodializę nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Populiacijos duomenų, gautų iš pacientų klinikinių tyrimų, farmakokinetikos analizė rodo, kad pradinio vertinimo metu esantis lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (n = 155) neturi įtakos niraparibo klirensui. Remiantis klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo vėžiu sergančios pacientės ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo klasifikuojamas remiantis *NCI-ODWG* kriterijais, duomenimis, niraparibo AUC_{inf} po 300 mg dozės suvartojimo pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (n = 8), organizme buvo 1,56 karto didesnė (90% PI: 1,06, 2,30) už niraparibo AUC_{inf} pacienčių, kurių kepenų funkcija buvo normali (n = 9), organizme. Rekomenduojama keisti niraparibo dozę pacientėms, kurioms yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos niraparibo C_{max} arba niraparibo prisijungimui prie baltymų. Pacientams, turintiems sunkų kepenų sutrikimą, niraparibo farmakokinetinės savybės neįvertintos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kūno masė, amžius ir rasė

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, pastebėta, kad didėjant kūno masei, didėja niraparibo pasiskirstymo tūris. Kūno masės poveikio niraparibo klirensui ar bendrajai ekspozicijai nenustatyta. Dozės keitimas atsižvelgiant į kūno masę farmakokinetikos požiūriu nėra pagrįstas.

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, pastebėta, kad senstant, niraparibo klirensas mažėja. Prognozuojama, kad niraparibo ekspozicija 91 metų paciento organizme būtų 23% didesnė nei 30 metų amžiaus paciento organizme. Manoma, kad dozės dėl amžiaus poveikio keisti nereikia.

Duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas apie rasės poveikį niraparibo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Niraparibo farmakokinetikos tyrimų su vaikais neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Saugumo farmakologija

In vitro niraparibas slopino dopamino nešiklį DAT esant mažesnėms koncentracijoms nei ekspozicijos lygiai žmogaus organizme. Vienkartinės niraparibo dozės pelėms padidino viduląstelinio dopamino ir metabolitų lygius smegenų žievėje. Viename iš dviejų tyrimų su pelėmis, kurioms skirta vienkartinė dozė, nustatytas sumažėjęs lokomotorinis aktyvumas. Šių rezultatų klinikinė reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikio elgsenai ir (arba) neurologiniams parametrams nenustatyta, kai apskaičiuotasis ekspozicijos centrinėje nervų sistemoje (CNS) lygis buvo panašus į tikėtiną terapinį ekspozicijos lygį arba mažesnis.

Kartotinių dozių toksiškumas

Esant mažesnėms už klinikinę ekspozicijoms, buvo stebėtas žiurkių ir šunų spermatogenezės

sumažėjimas, kuris nutraukus dozavimą, beveik išnyko per 4 savaites.

Genotoksiškumas

Mutageninio niraparibo poveikio bakterijų grįžtamųjų mutacijų testu (*Ames*) nenustatyta, tačiau nustatytas klastogeninis poveikis žinduolių chromosomų aberacijų *in vitro* tyrime ir žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime *in vivo*. Šis klastogeniškumas atitinka poveikį genomo nestabilumui kurį lemia niraparibo farmakologinės savybės, ir rodo galimą genotoksiškumą žmonėms.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta niraparibo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų.

Kancerogeniškumas

Nebuvo atlikta niraparibo kancerogeniškumo tyrimų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Krospovidonas

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Povidonas (E 1201)

Koloidinis hidratuotas silicio dioksidas

Tabletės apvalkalas

Polivinilo alkoholis (E 1203)

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis (E 1521)

Talkas (E 553b)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad tabletės būtų apsaugotos nuo vandens absorbcijos esant didelei drėgmei.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA / aliuminio / PVC / aliuminio / vinilo / akrilo lizdinės plokštelės kartono dėžutėse su 84 ir 56 plėvele dengtomis tabletėmis arba OPA / aliuminio / PVC / aliuminio / vinilo / akrilo / popieriaus vaikų sunkiai atidaromos lizdinės plokštelės kartono dėžutėse su 84 ir 56 plėvele dengtomis tabletėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. lapkričio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Kietos kapsulės ir plėvele dengtos tabletės:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Airija

Plėvele dengtos tabletės:

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Airija

ARBA

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Veiksmingumo tyrimas po vaistinio preparato registracijos. Siekiant toliau tirti niraparibo skyrimo suaugusioms pacientėms, sergančioms pažengusiu epitelinu (<i>FIGO</i> III ir IV stadijos), didelio piktybiškumo kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplovės vėžiu, kurioms pasireiškia atsakas (pilnas ar dalinis) po pirmosios eilės chemoterapijos platinos pagrindu, palaikomajam gydymui veiksmingumą, Registruotojas turi pateikti <i>PRIMA</i> tyrimo galutinę BI analizę ir atnaujintą <i>TFST</i> , <i>PFS-2</i> ir kitos eilės priešvėžinio gydymo vertinamųjų baigčių analizę.	2025 m. gruodžio mėn. 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KAPSULIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zejula 100 mg kietosios kapsulės
niraparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra laktozės ir tartrazino (E 102). Išsamesnės informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

84 × 1 kietosios kapsulės

56 × 1 kietosios kapsulės

28 × 1 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1235/001 84 kietosios kapsulės
EU/1/17/1235/002 56 kietosios kapsulės
EU/1/17/1235/003 28 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

zejula

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KAPSULIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zejula 100 mg kapsulės
niraparibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TABLEČIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zejula 100 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra laktozės. Išsamesnės informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1235/004 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1235/005 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1235/006 56 plėvele dengtų tablečių vaikų sunkiai atidaromos lizdinės plokštelės
EU/1/17/1235/007 84 plėvele dengtų tablečių vaikų sunkiai atidaromos lizdinės plokštelės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

zejula tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zejula 100 mg plėvele dengtos tabletės
niraparibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zejula 100 mg kietosios kapsulės niraparibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zejula ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zejula
3. Kaip vartoti Zejula
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zejula
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zejula ir kam jis vartojamas

Kas yra Zejula ir kaip jis veikia

Zejula sudėtyje yra veikliosios medžiagos – niraparibo. Niraparibas priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų PARP inhibitoriais, grupei. PARP inhibitoriai blokuoja fermentą, vadinamą poli [adenozindifosfato ribozės] polimeraze (PARP). PARP padeda ląstelėms pataisyti pažeistą DNR, todėl jų blokavimas reiškia, kad vėžinių ląstelių DNR nebus pataisyta. Tai lemia vėžinių ląstelių žūtį ir padeda kontroliuoti vėžį.

Kam Zejula vartojamas

Zejula skirtas suaugusių moterų kiaušidžių, kiaušintakių (moters dauginimosi sistemos dalies, jungiančios kiaušides su gimda) ar pilvaplėvės (pilvą išklojančios plėvės) vėžiui gydyti.

Zejula vartojamas gydant vėžį, kuris

- reagavo į ankstesnį gydymą, skiriant standartinę chemoterapiją platinos pagrindu; arba
- atsinaujino (recidyvavo) po to, kai vėžys reagavo į pirmesnį gydymą, skiriant standartinę chemoterapiją platinos pagrindu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zejula

Zejula vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija niraparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu prieš pradėdami vartoti Zejula arba jo vartojant pasireiškė toliau išvardyti sutrikimai.

Sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius

Zejula sumažina kraujo kūnelių skaičius, pavyzdžiui, raudonųjų kraujo kūnelių (anemija), baltųjų kraujo kūnelių (neutropenija) arba kraujo plokštelių skaičių (trombocitopenija). Taip pat reikia stebėti,

ar nepasireiškė šių požymių ir simptomų: karščiavimo ar infekcijos, neįprastų kraujosruvų ar kraujavimo (daugiau informacijos apie tai pateikiama 4 skyriuje). Gydytojas gydymo metu reguliariai atliks kraujo tyrimus.

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Retais atvejais mažas kraujo kūnelių kiekis gali rodyti sunkesnę kaulų čiulpų sutrikimą – mielodisplazinį sindromą (MDS) arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML). Galbūt gydytojas patars ištirti kaulų čiulpus ir patikrinti, ar šių sutrikimų nėra.

Didelis kraujospūdis

Zejula gali padidinti kraujospūdį, kuris tam tikrais atvejais gali būti ypač didelis. Gydytojas gydymo metu reguliariai matuos kraujospūdį. Jis taip pat galbūt skirs Jums vaistų kraujospūdžiui mažinti ir pakoreguos Zejula dozę, jeigu reikia. Jūsų gydytojas gali patarti matuoti kraujospūdį namuose ir nurodyti, kada kreiptis į jį ar ją, jeigu kraujospūdis padidėtų.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gydymas Zejula buvo susijęs su retu neurologiniu (nervų sistemos) šalutiniu poveikiu, vadinamu UGES. Jeigu atsiranda galvos skausmas, regos pokyčių, sumišimas ar priepuolių, pasireiškiančių su kraujospūdžio padidėjimu arba be kraujospūdžio padidėjimo, kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Mergaitėms iki 18 metų amžiaus negalima vartoti Zejula. Šio vaisto tyrimų šioje amžiaus grupėje neatlikta.

Kiti vaistai ir Zejula

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Nėštumas

Zejula nėštumo metu vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate vaisinga moteris, vartodama Zejula ir 6 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo privalote naudoti labai veiksmingą kontracepciją. Gydytojas prieš pradėdamas gydymą paprašys patvirtinti, kad nesate nėščia atliekant nėštumo testą. Jeigu pastojote vartodama Zejula, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Žindymas

Jeigu žindote, Zejula vartoti negalima, nes nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Jeigu žindote, privalote nustoti tai daryti, kai pradėsite vartoti Zejula, ir nepradėti žindyti, kol nepraeis 1 mėnuo nuo paskutinės dozės suvartojimo. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai vartojate Zejula, galite jausti silpnumą, negalėti susikaupti, jausti nuovargį ar galvos svaigulį, todėl tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai

Zejula sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Zejula sudėtyje yra tartrazino (E 102)

Jis gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Zejula

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiaušidžių vėžys, kuris reagavo į pirmesnę gydymą skiriant chemoterapiją platinos pagrindu
Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mg (dvi 100 mg kapsulės), išgeriama vieną kartą per parą valgant arba be maisto. Jeigu prieš pradėdant gydymą Jūsų kūno masė yra 77 kg ar didesnė ir trombocitų skaičius kraujyje 150 000/μl ar didesnis, rekomenduojama pradinė dozė yra 300 mg (trys 100 mg kapsulės), išgeriama vieną kartą per parą valgant arba be maisto.

Atsinaujinęs (recidyvavęs) kiaušidžių vėžys

Rekomenduojama pradinė dozė yra vieną kartą per parą su maistu arba be jo suvartojama 300 mg dozė (trys 100 mg kapsulės).

Vartokite Zejula maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu Zejula išgersite prieš miegą, tai galbūt padės išvengti pykinimo.

Jeigu yra sutrikusi Jūsų kepenų veikla, gydytojas gali keisti pradinę dozę.

Prarykite kapsules visas, užgerdami nedideliu kiekiu vandens. Nekramtykite ir nesmulkinkite kapsulių. Tai užtikrins, kad vaistas veiktų kuo geriau.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti mažesnę dozę, jeigu patiriate šalutinį poveikį (pavyzdžiui, pykinimą, nuovargį, neįprastą kraujavimą / kraujosruvas, anemiją).

Gydytojas reguliariai Jus tikrins ir gydymas Zejula bus tęsiamas, kol tai bus Jums naudinga ir nepatirsite nepriimtino šalutinio poveikio.

Ką daryti pavartojus per didelę Zejula dozę?

Išgėrusios per didelę dozę, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Zejula

Negalima vartoti papildomos dozės norint kompensuoti praleistą dozę arba išvėmus Zejula. Kitą dozę išgerkite nustatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdamos pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį SUNKŲ toliau nurodytą šalutinį poveikį, nes Jums gali prireikti skubios gydytojo pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- kraujosruvos ar ilgiau nei įprastai susižeidus trunkantis kraujavimas – tai gali būti mažo kraujo plokštelių skaičiaus (trombocitopenijos) požymiai;
- dusulys, didelis nuovargis, blyški oda ar greitas širdies plakimas – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus (anemijos) požymiai;
- karščiavimas ar infekcija – dėl mažo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus (neutropenijos) gali padidėti infekcijos rizika. Jos požymiai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumo ar sumišimo pojūtis, kosulys, skausmas arba deginimas šlapinantis. Kai kurios infekcijos gali būti pavojingos ir baigtis mirtimi;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (leukopenija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- alerginė reakcija (įskaitant sunkią alerginę reakciją, kuri gali kelti pavojų gyvybei). Požymiai: iškilusis niežtinčias išbėrimas (dilgėlinė) ir patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (angioneurozinė edema), dėl kurios pasunkėja kvėpavimas, ir ūminis kraujotakos nepakankamumas (kolapsas) ar sąmonės praradimas;
- mažas kraujo ląstelių skaičius dėl kaulų čiulpu sutrikimo arba kraujo vėžio, prasidedančio kaulų čiulpu mielodisplaziniu sindromu (MDS) arba ūmine mieloidine leukemija (ŪML).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacienčių):

- karščiavimas, pasireiškiantis esant mažam baltųjų kraujo ląstelių kiekiui (febrili neutropenija);
- raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (pancitopenija).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 pacienčių):

- staigus kraujospūdžio padidėjimas, dėl kurio gali prireikti skubios medicininės pagalbos, kuris gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei;
- galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis simptomais, įskaitant priepuolius (traukulius), galvos skausmą, sumišimą ir regėjimo pokyčius (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)), dėl kurio gali prireikti skubios medicininės pagalbos, kuris gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei.

Jeigu pastebėtumėte bet kokį kitą toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- šleikštulys (pykinimas),
- baltųjų ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje,
- kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje,
- raudonųjų ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje (anemija),
- nuovargis,
- silpnumas,
- vidurių užkietėjimas,
- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- nemiga,
- galvos skausmas,
- sumažėjęs apetitas,
- sloga ar užsikimšusi nosis,
- viduriavimas,
- dusulys,
- nugaros skausmas,
- sąnarių skausmas,
- didelis kraujospūdis,
- nevirškinimas (dispepsija),
- svaigulys,
- kosulys,
- šlapimo takų infekcija,
- palpitations (pojūtis lyg širdis plaka praleisdama tvinksnius ar smarkiau nei įprastai).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- šviesos poveikio sukeltos reakcijos, panašios į saulės nudegimus,
- pėdų, kulkšnių, kojų ir (arba) rankų tinimas,
- mažas kalio kiekis kraujyje,
- kvėpavimo takų tarp burnos ir nosies bei plaučių uždegimas ar patinimas, bronchitas,
- pilvo pūtimas,
- susirūpinimas, nervingumas ar nerimas,

- liūdesys, depresija,
- kraujavimas iš nosies,
- sumažėjęs svoris,
- raumenų skausmas,
- gebėjimo susikaupti, supratimo, atminties ir mąstymo sutrikimas (pažinimo sutrikimas),
- paraudusios akys,
- greitas širdies plakimas, galintis sukelti svaigulį, krūtinės skausmą arba dusulį,
- džiūstanti burna,
- burnos ir (arba) virškinimo trakto uždegimas,
- išbėrimas,
- padidėję kraujo tyrimų rodmenys,
- nukrypę nuo normos kraujo tyrimų rezultatai,
- nenormalaus skonio burnoje jautimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacienčių):

-
- sumišimo būklė;
- plaučių uždegimas, kuris gali sukelti dusulį ir apsunkinti kvėpavimą (neinfekcinis pneumonitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zejula

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“/ „EXP“ ir lizdinės pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zejula sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra niraparibas. Kiekienoje kietojoje kapsulėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.
- Pagalbinės medžiagos yra
Kapsulės turinys: magnio stearatas, laktozė monohidratas
Kapsulės apvalkalas: titano dioksidas (E 171), želatina, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), eritrozinas (E 127), tartrazinas (E 102)
Spausdinimo rašalas: šelakas (E 904), propilenglikolis (E 1520), kalio hidroksidas (E 525), juodasis geležies oksidas (E 172), natrio hidroksidas (E 524), povidonas (E 1201) ir titano dioksidas (E 171).

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės ir tartrazino. Daugiau informacijos apie tai pateikta 2 skyriuje.

Zežula išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zežula kietosios kapsulės turi baltą nepermatomą korpusą ir violetinį nepermatomą dangtelį. Ant balto nepermatomo kapsulės korpuso juodu rašalu atspausdinta „100 mg“, o ant violetinio kapsulės dangtelio baltu rašalu atspausdinta „Niraparib“. Kapsulėse yra balti arba balkšvi milteliai.

Kietosios kapsulės supakuotos dalomosiose lizdinėse plokštelėse

- 84 × 1 kietosios kapsulės
- 56 × 1 kietosios kapsulės
- 28 × 1 kietosios kapsulės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MM/YYYY.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zejula 100 mg plėvele dengtos tabletės niraparibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zejula ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zejula
3. Kaip vartoti Zejula
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zejula
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zejula ir kam jis vartojamas

Kas yra Zejula ir kaip jis veikia

Zejula sudėtyje yra veikliosios medžiagos – niraparibo. Niraparibas priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų PARP inhibitoriais, grupei. PARP inhibitoriai blokuoja fermentą, vadinamą poli [adenozindifosfato ribozės] polimeraze (PARP). PARP padeda ląstelėms pataisyti pažeistą DNR, todėl jų blokavimas reiškia, kad vėžinių ląstelių DNR nebus pataisyta. Tai lemia vėžinių ląstelių žūtį ir padeda kontroliuoti vėžį.

Kam Zejula vartojamas

Zejula skirtas suaugusių moterų kiaušidžių, kiaušintakių (moters dauginimosi sistemos dalies, jungiančios kiaušides su gimda) ar pilvaplovės (pilvą išklojančios plėvės) vėžiui gydyti.

Zejula vartojamas gydant vėžį, kuris

- reagavo į ankstesnį gydymą, skiriant standartinę chemoterapiją platinos pagrindu; arba
- atsinaujino (recidyvavo) po to, kai vėžys reagavo į pirmesnį gydymą, skiriant standartinę chemoterapiją platinos pagrindu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zejula

Zejula vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija niraparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu prieš pradėdami vartoti Zejula arba jo vartojant pasireiškė toliau išvardyti sutrikimai.

Sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius

Zejula sumažina kraujo kūnelių skaičius, pavyzdžiui, raudonųjų kraujo kūnelių (anemija), baltųjų kraujo kūnelių (neutropenija) arba kraujo plokštelių skaičių (trombocitopenija). Taip pat reikia stebėti,

ar nepasireiškė šių požymių ir simptomų: karščiavimo ar infekcijos, neįprastų kraujosruvų ar kraujavimo (daugiau informacijos apie tai pateikiama 4 skyriuje). Gydytojas gydymo metu reguliariai atliks kraujo tyrimus.

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Retais atvejais mažas kraujo kūnelių kiekis gali rodyti sunkesnę kaulų čiulpų sutrikimą – mielodisplazinį sindromą (MDS) arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML). Galbūt gydytojas patars ištirti kaulų čiulpus ir patikrinti, ar šių sutrikimų nėra.

Didelis kraujospūdis

Zejula gali padidinti kraujospūdį, kuris tam tikrais atvejais gali būti ypač didelis. Gydytojas gydymo metu reguliariai matuos kraujospūdį. Jis taip pat galbūt skirs Jums vaistų kraujospūdžiui mažinti ir pakoreguos Zejula dozę, jeigu reikia. Jūsų gydytojas gali patarti matuoti kraujospūdį namuose ir nurodyti, kada kreiptis į jį ar ją, jeigu kraujospūdis padidėtų.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Gydymas Zejula buvo susijęs su retu neurologiniu (nervų sistemos) šalutiniu poveikiu, vadinamu UGES. Jeigu atsiranda galvos skausmas, regos pokyčių, sumišimas ar priepuolių, pasireiškiančių su kraujospūdžio padidėjimu arba be kraujospūdžio padidėjimo, kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Mergaitėms iki 18 metų amžiaus negalima vartoti Zejula. Šio vaisto tyrimų šioje amžiaus grupėje neatlikta.

Kiti vaistai ir Zejula

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Nėštumas

Zejula nėštumo metu vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate vaisinga moteris, vartodama Zejula ir 6 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo privalote naudoti labai veiksmingą kontracepciją. Gydytojas prieš pradėdamas gydymą paprašys patvirtinti, kad nesate nėščia atliekant nėštumo testą. Jeigu pastojote vartodama Zejula, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Žindymas

Jeigu žindote, Zejula vartoti negalima, nes nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Jeigu žindote, privalote nustoti tai daryti, kai pradėsite vartoti Zejula, ir nepradėti žindyti, kol nepraeis 1 mėnuo nuo paskutinės dozės suvartojimo. Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai vartojate Zejula, galite jausti silpnumą, negalėti susikaupti, jausti nuovargį ar galvos svaigulį, todėl tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai

Zejula sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Zejula

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiaušidžių vėžys, kuris reagavo į pirmesnę gydymą skiriant chemoterapiją platinos pagrindu
Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 mg (dvi 100 mg tabletės), išgeriama vieną kartą per parą nevalgius (likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio) arba su lengvu maistu. Jeigu prieš pradėdant gydymą Jūsų kūno masė yra 77 kg ar didesnė ir trombocitų skaičius kraujyje 150 000/μl ar didesnis, rekomenduojama pradinė dozė yra 300 mg (trys 100 mg tabletės), išgeriama vieną kartą per parą nevalgius (likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio) arba su lengvu maistu.

Atsinaujinęs (recidyvavęs) kiaušidžių vėžys

Rekomenduojama pradinė dozė yra 300 mg (trys 100 mg tabletės), išgeriama vieną kartą per parą nevalgius (likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio) arba su lengvu maistu.

Vartokite Zejula maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu Zejula išgersite prieš miegą, tai galbūt padės išvengti pykinimo.

Jeigu yra sutrikusi Jūsų kepenų veikla, gydytojas gali keisti pradinę dozę.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti mažesnę dozę, jeigu patiriate šalutinį poveikį (pavyzdžiui, pykinimą, nuovargį, neįprastą kraujavimą / kraujosruvas, anemiją).

Gydytojas reguliariai Jus tikrins ir gydymas Zejula bus tęsiamas, kol tai bus Jums naudinga ir nepatirsite nepriimtino šalutinio poveikio.

Ką daryti pavartojus per didelę Zejula dozę

Išgėrusios per didelę dozę, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Zejula

Negalima vartoti papildomos dozės norint kompensuoti praleistą dozę arba išvėmus Zejula. Kitą dozę išgerkite nustatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdamos pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį SUNKŲ toliau nurodytą šalutinį poveikį, nes Jums gali prireikti skubios gydytojo pagalbos.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- kraujosruvos ar ilgiau nei įprastai susižeidus trunkantis kraujavimas – tai gali būti mažo kraujo plokštelių skaičiaus (trombocitopenijos) požymiai;
- dusulys, didelis nuovargis, blyški oda ar greitas širdies plakimas – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus (anemijos) požymiai;
- karščiavimas ar infekcija – dėl mažo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus (neutropenijos) gali padidėti infekcijos rizika. Jos požymiai gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumo ar sumišimo pojūtis, kosulys, skausmas arba deginimas šlapinantis. Kai kurios infekcijos gali būti pavojingos ir baigtis mirtimi;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (leukopenija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- alerginė reakcija (įskaitant sunkią alerginę reakciją, kuri gali kelti pavojų gyvybei). Požymiai: iškilusis niežtintysis išbėrimas (dilgėlinė) ir patinimas, kartais apimantis veidą ar burną

(angioneurozinė edema), dėl kurios pasunkėja kvėpavimas, ir ūminis kraujotakos nepakankamumas (kolapsas) ar sąmonės praradimas;

- mažas kraujo ląstelių skaičius dėl kaulų čiulpų sutrikimo arba kraujo vėžio, prasidedančio kaulų čiulpų mielodisplaziniu sindromu (MDS) arba ūmine mieloidine leukemija (ŪML).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacienčių):

- karščiavimas, pasireiškiantis esant mažam baltųjų kraujo ląstelių kiekiui (febrili neutropenija);
- raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (pancitopenija).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 pacienčių):

- staigus kraujospūdžio padidėjimas, dėl kurio gali prireikti skubios medicininės pagalbos, kuris gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei;
- galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis simptomais, įskaitant priepuolius (traukulius), galvos skausmą, sumišimą ir regėjimo pokyčius (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)), dėl kurio gali prireikti skubios medicininės pagalbos, kuris gali pažeisti organus arba kelti pavojų gyvybei.

Jeigu pastebėtumėte bet kokį kitą toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- šleikštulys (pykinimas),
- baltųjų ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje,
- kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje,
- raudonųjų ląstelių skaičiaus sumažėjimas kraujyje (anemija),
- nuovargis,
- silpnumas,
- vidurių užkietėjimas,
- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- nemiga,
- galvos skausmas,
- sumažėjęs apetitas,
- sloga ar užsikimšusi nosis,
- viduriavimas,
- dusulys,
- nugaros skausmas,
- sąnarių skausmas,
- didelis kraujospūdis,
- nevirškinimas (dispepsija),
- svaigulys,
- kosulys,
- šlapimo takų infekcija,
- palpitančios (pojūtis lyg širdis plaka praleisdama tvinksnius ar smarkiau nei įprastai).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacienčių):

- šviesos poveikio sukeltos reakcijos, panašios į saulės nudegimus,
- pėdų, kulkšnių, kojų ir (arba) rankų tinimas,
- mažas kalio kiekis kraujyje,
- kvėpavimo takų tarp burnos ir nosies bei plaučių uždegimas ar patinimas, bronchitas,
- pilvo pūtimas,
- susirūpinimas, nervingumas ar nerimas,
- liūdesys, depresija,
- kraujavimas iš nosies,
- sumažėjęs svoris,
- raumenų skausmas,

- gebėjimo susikaupti, supratimo, atminties ir mąstymo sutrikimas (pažinimo sutrikimas),
- paraudusios akys,
- greitas širdies plakimas, galintis sukelti svaigulį, krūtinės skausmą arba dusulį,
- džiūstanti burna,
- burnos ir (arba) virškinimo trakto uždegimas,
- išbėrimas,
- padidėję kraujo tyrimų rodmenys,
- nukrypę nuo normos kraujo tyrimų rezultatai,
- nenormalaus skonio burnoje jautimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacienčių):

-
- sumišimo būklė;
- plaučių uždegimas, kuris gali sukelti dusulį ir apsunkinti kvėpavimą (neinfekcinis pneumonitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zejula

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ / „EXP“ ir lizdinės pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad didelės drėgmės sąlygomis tabletės būtų apsaugotos nuo vandens absorbcijos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zejula sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra niraparibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra niraparibo tosilato monohidrato, atitinkančio 100 mg niraparibo.
- Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės branduolys: kros повідonas, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), povidonas (E 1201), koloidinis hidratuotas silicio dioksidas.
Tabletės apvalkalas: polivinilo alkoholis (E 1203), titano dioksidas (E 171), makrogolis (E 1521), talkas (E 553b), juodasis geležies oksidas (E 172).

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos apie tai pateikta 2 skyriuje.

Zeजूla išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zeजूla 100 mg plėvele dengtos tabletės yra pilkos, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „100“, o kitoje – „Zeजूla“.

Plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdinių plokštelių arba vaikų sunkiai atidaromų lizdinių plokštelių pakuotes po:

- 84 plėvele dengtos tabletės;
- 56 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiė/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

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 hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MM/YYYY.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.