

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejula 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba (*niraparibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 254,5 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katras cietās kapsulas apvalks satur arī 0,0172 mg krāsvielas tartrazīna (E 102).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Cietā kapsula, kuras izmēri ir apmēram 22 mm × 8 mm; balts korpuss ar melnas tintes uzdruku “100 mg” un purpursarkanas krāsas vāciņš ar baltas tintes uzdruku “Niraparib”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zejula ir paredzēta lietošanai:

- monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm ar progresējošu epiteliālu (*FIGO* III un IV stadijas) augstas pakāpes olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas;
- monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Zejula jāuzsāk un jāuzrauga pretvēža zāļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Olnīcu vēža pirmās izvēles balstterapija

Zejula ieteicamā sākumdeva ir 200 mg (divas 100 mg kapsulas) vienreiz dienā. Pacientēm, kuru ķermeņa masa ir ≥ 77 kg un trombocītu skaits pirms terapijas sākšanas ir $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, Zejula ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg kapsulas) vienreiz dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Recidivējuša olnīcu vēža balstterapija

Deva ir trīs 100 mg cietās kapsulas vienu reizi dienā, kas atbilst kopējai diennakts devai 300 mg.

Pacientēm devu jāiesaka lietot katru dienu apmēram vienā laikā. Zāļu lietošana pirms gulētiešanas varētu būt viens no veidiem, kā novērst slikto dūšu.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas toksicitāte.

Devas izlaišana

Ja paciente ir izlaidusi devu, nākamā deva ir jālieto paredzētajā laikā.

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumos

Ieteiktās devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādītas 1., 2. un 3. tabulā.

Vispārīgi ir ieteicams vispirms pārtraukt terapiju (uz ne vairāk kā 28 dienām pēc kārtas), lai ļautu pacientei atkopties no nevēlamās blakusparādības, un pēc tam atsākt lietošanu tādā pašā devā. Ja nevēlamā blakusparādība atkārtojas, ieteicams zāļu lietošanu uz laiku pārtraukt un tad atsākt ar mazāku devu. Ja nevēlamā blakusparādība nepāriet arī pēc 28 dienām kopš lietošanas pārtraukšanas, Zejula lietošanu ieteicams izbeigt. Ja, ievērojot šo lietošanas pārtraukšanas un devas samazināšanas stratēģiju, nevēlamās blakusparādības novērst neizdodas, Zejula lietošanu ieteicams izbeigt.

1. tabula. Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā		
Sākotnējais devas līmenis	200 mg	300 mg
Pirmā devas samazināšana	100 mg dienā	200 mg dienā (divas 100 mg kapsulas)
Otrā devas samazināšana	Zejula lietošanu izbeigt.	100 mg dienā* (viena 100 mg kapsula)

*Ja deva jāsamazina līdz mazāk par 100 mg dienā, Zejula lietošana jāpārtrauc pavisam.

2. tabula. Devu izmaiņas nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumos	
Nehematoloģiska ≥ 3 . pakāpes ar terapiju saistīta nevēlama blakusparādība (saskaņā ar <i>CTCAE*</i>), kad profilakse nav iespējama vai nevēlamā blakusparādība saglabājas, neskatoties uz ārstēšanu	Pirmā reize: <ul style="list-style-type: none">pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām vai līdz brīdim, kad nevēlamā blakusparādība pāriet;atsākt Zejula lietošanu zemākā devu līmenī atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
	Otrā reize: <ul style="list-style-type: none">pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām vai līdz brīdim, kad nevēlamā blakusparādība pāriet;atsākt Zejula lietošanu mazākā devā vai pārtraukt tā lietošanu pavisam atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
≥ 3 . pakāpes ar ārstēšanu saistīta nevēlama blakusparādība (saskaņā ar <i>CTCAE</i>), kas ilgst vairāk nekā 28 dienas, pacientei lietojot Zejula 100 mg dienā	Izbeigt ārstēšanu.

**CTCAE*=Vispārējie nevēlamu blakusparādību apzīmēšanas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

3. tabula. Devu izmaiņas hematoloģisku nevēlamo blakusparādību gadījumos	
<p>Ārstēšanas ar Zejula laikā ir konstatētas hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (it īpaši ārstēšanas sākuma fāzē). Šī iemesla dēļ ieteicams terapijas pirmā mēneša laikā nedēļā noteikt pilnu asins ainu un mainīt devu atbilstoši nepieciešamībai. Pēc pirmā mēneša pilnu asins ainu ieteicams pārbaudīt reizi mēnesī un periodiski pēc šī laika (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ņemot vērā individuālos laboratorisko analīžu rādītājus, pilna asins aina reizi nedēļā var būt jānosaka arī otrā mēneša laikā.</p>	
<p>Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības, kad ir nepieciešama pārļiešana vai hematopoētiskā augšanas faktora lietošana</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacientēm ar trombocītu daudzumu $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ varētu būt nepieciešama trombocītu pārļiešana. Pastāvot citiem asiņošanas riska faktoriem (piemēram, tad, ja vienlaikus tiek lietoti antikoagulanti vai antiagreganti), varētu būt nepieciešams pārtraukt šo zāļu lietošanu un/vai veikt pārļiešanu lielāka trombocītu daudzuma gadījumā. Atsākt Zejula lietošanu mazākā devā.
<p>Trombocītu daudzums $< 100\,000/\mu\text{l}$</p>	<p>Pirmā reize:</p> <ul style="list-style-type: none"> pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā veikt asins analīzes līdz brīdim, kad trombocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 100\,000/\mu\text{l}$; ņemot vērā klīnisko ainu, atsākt Zejula lietošanu līdzšinējā vai samazinātā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem; ja trombocītu daudzums jebkurā laikā ir $< 75\,000/\mu\text{l}$, atsākt lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
	<p>Otrā reize:</p> <ul style="list-style-type: none"> pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā veikt asins analīzes līdz brīdim, kad trombocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 100\,000/\mu\text{l}$; atsākt Zejula lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem; izbeigt Zejula lietošanu, ja trombocītu daudzums 28 dienu laikā no lietošanas pārtraukšanas brīža neatgriežas pieņemamā līmenī, vai arī, ja pacientei lietojamā deva jau iepriekš ir samazināta līdz 100 mg dienā.
<p>Neitrofilie leukocīti $< 1\,000/\mu\text{l}$ vai hemoglobīns $< 8\text{ g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā noteikt asins ainu līdz brīdim, kad neitrofilo leukocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 1500/\mu\text{l}$, vai arī kad hemoglobīns atkal sasniedz līmeni $\geq 9\text{ g/dl}$. Atsākt Zejula lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Izbeigt Zejula lietošanu, ja neitrofilo leukocītu daudzums un/vai hemoglobīns 28 dienu laikā no lietošanas pārtraukšanas brīža neatgriežas pieņemamā līmenī, vai arī, ja pacientei lietojamā deva jau iepriekš ir samazināta līdz 100 mg dienā.
<p>Apstiprināta mielodisplastiskā sindroma (MDS) vai akūtas mieloleikoze (AML) diagnoze</p>	<ul style="list-style-type: none"> Neatgriezeniski izbeigt Zejula lietošanu.

Recidivējuša olnīcu vēža balstterapija pacientēm ar mazu ķermeņa masu

Apmēram 25% pacienšu pētījumā NOVA ķermeņa masa bija mazāka nekā 58 kg, un apmēram 25% pacienšu ķermeņa masa bija lielāka nekā 77 kg. 3. vai 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību (NBP) sastopamība pacientēm ar mazu ķermeņa masu bija lielāka (78%) nekā pacientēm ar lielu ķermeņa masu (53%). Tikai 13% pacienšu ar mazu ķermeņa masu pēc 3. cikla tika saglabāta deva 300 mg. Pacientēm, kuru ķermeņa

masa ir mazāka nekā 58 kg, varētu būt jāapsver 200 mg sākumdeva.

Gados vecākas patientes

Gados vecākām pacientēm (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par lietošanu 75 gadus vecām un vecākām pacientēm ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav datu par lietošanu pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru mazspēju, kam ir nepieciešama hemodialīze. Lietojot šīm pacientēm, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem (vai nu aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis $>$ normas augšējā robeža (NAR) un kopējā bilirubīna (KB) līmenis \leq NAR vai jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $1,0 \times - 1,5 \times$ NAR) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $1,5 \times - 3 \times$ NAR) ieteicamā Zejula sākumdeva ir 200 mg vienu reizi dienā. Nav datu par lietošanu pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $3 \times$ NAR). Lietojot šīm pacientēm, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientes ar vispārējā stāvokļa rādītāju no 2 līdz 4 pēc ECOG skalas

Klīniskie dati par lietošanu pacientēm ar vispārējā stāvokļa rādītāju no 2 līdz 4 pēc ECOG skalas nav pieejami.

Pediatrikā populācija

Nirapariba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zejula paredzēta iekšķīgai lietošanai. Kapsulas ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

Zejula kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Saskaņā ar saņemtajiem ziņojumiem, ar Zejula ārstētām pacientēm ir konstatētas hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientēm ar mazāku sākotnējo ķermeņa masu vai mazāku trombocītu skaitu var būt paaugstināts ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai savlaicīgi konstatētu klīniski nozīmīgas jebkuru hematoloģisko rādītāju izmaiņas, terapijas laikā ieteicams noteikt pilnu asins ainu katru nedēļu pirmā mēneša laikā, kā arī nodrošināt ikmēneša kontroli ārstēšanas turpmāko 10 mēnešu laikā un periodiski pēc šī laika (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientei tiek konstatēta smaga, persistējoša hematoloģiskā toksicitāte, tai skaitā pancitopēnija, kas nepāriet 28 dienu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas, Zejula lietošana ir jāizbeidz.

Trombocitopēnijas riska dēļ antikoagulanti un zāles, kuras, kā zināms, samazina trombocītu daudzumu, ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanas laikā Zejula lietojušas monoterapijā vai kombinētā terapijā, novēroti mielodisplastiskā sindroma/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) gadījumi, tostarp gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos Zejula lietošanas ilgums līdz brīdim, kad pacientēm tika konstatēts MDS/AML, bija robežās no 0,5 mēnešiem līdz > 4,9 gadiem. Tie bija tipiski sekundāra, ar pretvēža terapiju saistīta MDS/AML gadījumi. Visām pacientēm bija veikta platīna savienojumus saturoša ķīmijterapija, un daudzas bija saņēmušas arī citus DNS bojājošus līdzekļus un staru terapiju. Dažām pacientēm anamnēzē bija kaulu smadzeņu supresija. NOVA pētījumā MDS/AML gadījumi bija biežāk sastopami *gBRCA*mut grupā (7,4 % salīdzinājumā ar grupu bez *gBRCA*mut (1,7 %).

Ja ir aizdomas par MDS/AML vai ilgstošu hematoloģisku toksicitāti, paciente jānosūta pie hematologa turpmākai izmeklēšanai. Ja MDS/AML diagnoze tiek apstiprināta, ārstēšana ar Zejula ir jāpārtrauc un pacientei ir jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Hipertensija, ieskaitot hipertensīvo krīzi

Saskaņā ar saņemtajiem ziņojumiem, lietojot Zejula, ir konstatēta hipertensija, tostarp hipertensīvā krīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Zejula uzsākšanas ir jānodrošina pietiekama esošās hipertensijas kontrole. Zejula terapijas pirmo divu mēnešu laikā asinsspiediens jākontrolē vismaz reizi nedēļā, pirmā gada atlikušajā laikā – reizi mēnesī, bet turpmāk – periodiski. Piemērotām pacientēm var apsvērt asinsspiediena kontroli mājās, sniedzot norādījumu asinsspiediena paaugstināšanās gadījumā sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Ja nepieciešams, hipertensija ir jāārstē, lietojot antihipertensīvos līdzekļus, kā arī koriģējot Zejula devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajā programmā asinsspiediena mērījumi tika veikti katrā Zejula 28 dienu lietošanas cikla 1. dienā, kamēr paciente turpināja lietot Zejula. Vairumā gadījumu hipertensija tika pietiekami kontrolēta ar standarta antihipertensīvajiem līdzekļiem, koriģējot vai nekoriģējot Zejula devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zejula lietošana ir jāpārtrauc hipertensīvās krīzes gadījumā vai jāizbeidz, ja lietotie antihipertensīvie līdzekļi nenodrošina pietiekamu medicīniski nozīmīgas hipertensijas kontroli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (*PRES*; *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Zejula lietojušām pacientēm novērota *PRES* rašanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). *PRES* ir reti sastopami, atgriezeniski neiroloģiski traucējumi, kuru gadījumā simptomi var strauji progresēt un ietver krampjus, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumus vai kortikālu aklumu gan kopā ar saistītu hipertensiju, gan bez tās. *PRES* diagnoze jāapstiprina, veicot galvas smadzeņu attēldiagnostisku izmeklējumu, ieteicams – magnētisko rezonansi (MR).

PRES gadījumā ieteicams pārtraukt Zejula lietošanu un ārstēt konkrētos simptomus, tai skaitā hipertensiju. Zejula terapijas atsākšanas drošums pacientēm, kurām iepriekš radies *PRES*, nav zināms.

Grūtniecība/kontracepcija

Zejula nedrīkst lietot grūtnieces vai sievietes reproduktīvajā vecumā, kuras atsakās lietot ļoti efektīvus kontracepcijas līdzekļus terapijas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Zejula devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms terapijas visām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāveic izmeklējums grūtniecības noteikšanai.

probenecīds, diklofenaks) vai OCT2 uzņemšanas transportproteīnus (piem., cimetidīns, hinidīns), Zejula deva nav jāpielāgo.

Niraparība iedarbība uz citām zālēm

CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav neviena aktīvo vielu metabolizējošā CYP enzīma (proti, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/CYP3A5) inhibitors.

Lai arī CYP3A4 inhibīcija aknās nav sagaidāma, iespējamā CYP3A4 inhibīcija zarnu līmenī, lietojot niraparību attiecīgās koncentrācijās, nav noskaidrota. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijā ar aktīvajām vielām, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP3A4, un it īpaši tām, kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (piem., ciklosporīns, takrolīms, alfentanils, ergotamīns, pimožīds, kvetiapīns un halofantrīns).

UDF glikuronoziltransferāžu (UGT) inhibīcija

In vitro koncentrācijā līdz 200 µM niraparibs neinhibē UGT izoformas (*UGT1A1*, *UGT1A4*, *UGT1A9* un *UGT2B7*). Tas nozīmē, ka niraparība spēja klīniski nozīmīgi inhibēt UGT ir minimāla.

CYP (CYP1A2 un CYP3A4) inducēšana

Nedz niraparibs, nedz M1 nav CYP3A4 inducētājs *in vitro*. *In vitro* niraparibs augstā koncentrācijā vāji inducē CYP1A2, un iespēju, ka šī iedarbība varētu būt klīniski nozīmīga, pilnībā izslēgt nebija iespējams. M1 nav CYP1A2 inducētājs. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijā ar aktīvajām vielām, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP1A2, un it īpaši tām, kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (piem., klozapīns, teofilīns un ropinirols).

Izvides transportproteīnu (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 un MATE1/MATE2) inhibīcija

Niraparibs nav *BSEP* vai *MRP2* inhibitors. *In vitro* niraparibs ļoti vāji inhibē P-gp ($IC_{50} = 161 \mu M$), kā arī *BCRP* ($IC_{50} = 5,8 \mu M$). Tādēļ, lai gan klīniski nozīmīga mijiedarbība saistībā ar šo izvides transportproteīnu inhibīciju ir maz ticama, to nevar izslēgt. Tādējādi ieteicams ievērot piesardzību, niraparību lietojot kombinācijās ar *BCRP* substrātiem (irinotekāns, rosuvastatīns, simvastatīns, atorvastatīns un metotreksāts).

Niraparibs ir MATE1 un MATE2 inhibitors ar IC_{50} attiecīgi $0,18 \mu M$ un $\leq 0,14 \mu M$. Nevar izslēgt paaugstinātu vienlaicīgi lietotu zāļu, kas ir šo transportvielu substrāti (piem., metformīns), koncentrāciju plazmā.

Galvenais primārais metabolīts M1 netiek uzskatīts par P-gp, *BCRP*, *BSEP*, *MRP2* vai *MATE1/MATE2* inhibitoru.

Aknās esošo uzņemšanas transportproteīnu (OATP1B1, OATP1B3 un OCT1) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (*OATP1B1*) vai 1B3 (*OATP1B3*) inhibitors.

In vitro niraparibs vāji inhibē organisko katjonu transportproteīnu 1 (*OCT1*) ($IC_{50} = 34,4 \mu M$). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijās ar aktīvajām vielām, kuru uzņemšanas transportproteīns ir *OCT1* (piemēram, metformīnu).

Nierēs esošo uzņemšanas transportproteīnu (OAT1, OAT3 un OCT2) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav organisko anjonu transportproteīnu 1 (*OAT1*), 3 (*OAT3*) un organisko katjonu transportproteīna 2 (*OCT2*) inhibitors.

Visos klīniskajos pētījumos ir pētīti tikai pieaugušie.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvajā vecumā terapijas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība, un viņas pirms terapijas uzsākšanas nedrīkst būt grūtnieces. Pirms terapijas visām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāveic izmeklējums grūtniecības noteikšanai. Sievietēm reproduktīvajā vecumā terapijas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Zejula devas lietošanas ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par nirapariba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nolūkā noskaidrot toksisko iedarbību uz vairošanos un attīstību nav veikti. Tomēr, ņemot vērā iedarbības mehānismu, niraparibs, lietojot grūtniecības laikā, var kaitēt embrijam vai auglim, tostarp izraisīt embrija bojāeju un iedarboties teratogēni. Zejula grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai niraparibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Barošana ar krūti ir kontrindicēta Zejula lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav klīnisko datu par fertilitāti. Žurkām un suņiem ir konstatēta atgriezeniska spermatogēneses samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zejula mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientēm, kuras lieto Zejula, ir iespējama astēnija, nogurums, reibonis vai koncentrēšanās grūtības. Pacientēm, kurām rodas šādi simptomi, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

NBP, kas ar jebkādu smaguma pakāpi novērotas $\geq 10\%$ no 851 pacientes, kuras apvienotos klīniskajos pētījumos PRIMA (200 mg vai 300 mg sākumdeva) un NOVA lietoja Zejula monoterapiju, bija slikta dūša, anēmija, trombocitopēnija, stiprs nogurums, aizcietējums, vemšana, galvassāpes, bezmiegs, samazināts trombocītu skaits, neitropēnija, vēdersāpes, samazināta ēstgriba, caureja, aizdusa, hipertensija, astēnija, reibonis, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, klepus, artralģija, muguras sāpes, samazināts leikocītu skaits un karstuma viļņi.

Visbiežāk sastopamās nopietnās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības ($>1\%$) bija trombocitopēnija un anēmija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientēm, kas lietoja Zejula monoterapijā (skatīt 4. tabulu).

Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz apvienotajiem datiem par nevēlamajām blakusparādībām, kas iegūti PRIMA un NOVA pētījumos (fiksēta sākumdeva 300 mg/dienā), kuros zināma iedarbība pacientēm, un biežums ir klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Visu pakāpju CTCAE* biežums	3. vai 4. pakāpes CTCAE* biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Urīnceļu infekcija Bieži Bronhīts, konjunktivīts	Retāk Urīnceļu infekcija, bronhīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze**	Bieži Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, leukopēnija Retāk Pancitopēnija, febrilā neitropēnija	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija Bieži Leukopēnija Retāk Pancitopēnija, febrilā neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži Paaugstināta jutība†	Retāk Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba Bieži Hipokaliēmija	Bieži Hipokaliēmija Retāk Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži Bezmiegs Bieži Nemiers, depresija, kognitīvie traucējumi ^{††} Retāk Apjukuma stāvoklis	Retāk Bezmiegs, nemiers, depresija, apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Galvassāpes, reibonis Bieži Disgeizija Reti Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)**	Retāk Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži Sirdsklauves Bieži Tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Hipertensija Reti Hipertensīvā krīze	Bieži Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži Dispnoja, klepus, nazofaringīts Bieži Epistakse Retāk Pneimonīts	Retāk Dispnoja, epistakse, pneimonīts

Orgānu sistēmu klase	Visu pakāpju <i>CTCAE</i> * biežums	3. vai 4. pakāpes <i>CTCAE</i> * biežums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, aizcietējums, vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija Bieži Sausa mute, vēdera uzpūšanās, gļotādas iekaisums, stomatīts	Bieži Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā Retāk Caureja, aizcietējums, gļotādas iekaisums, stomatīts, sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Jutīgums pret gaismu, izsitumi	Retāk Jutīgums pret gaismu, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži Muguras sāpes, artralģija Bieži Mialģija	Retāk Muguras sāpes, artralģija, mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Nogurums, astēnija Bieži Perifēra tūska	Bieži Nogurums, astēnija
Izmeklējumi	Bieži Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts AsAT līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās	Bieži Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts ALAT līmenis Retāk Paaugstināti AsAT rādītāji, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs

CTCAE – Kopējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji, 4.02. redakcija (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

** Pamatojoties uz nīrparariba klīnisko pētījumu datiem. Tas attiecas ne tikai uz pivotālo ENGOT-OV16 monoterapijas pētījumu.

† Ietver šādus terminus: paaugstinātas jutības reakcijas, paaugstināta jutība pret zālēm, anafilaktoīdas reakcijas, zāļu izraisīti izsitumi, angioedēma un nātrene.

†† Ietver atmiņas traucējumus, koncentrēšanās traucējumus.

To pacienšu grupā, kurām Zejula sākumdeva atbilstoši ķermeņa masai vai trombocītu skaitam bija 200 mg, novērotās blakusparādības radās ar līdzīgu vai mazāku biežumu nekā to pacienšu grupā, kuras saņēma nemainīgu sākumdevu 300 mg (4. tabula).

Sīkāku informāciju par trombocitopēnijas, anēmijas un neitropēnijas rašanās biežumu skatīt turpmāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija), tostarp klīniskās diagnozes un/vai laboratoriskās atrades parasti tika konstatētas ārstēšanas ar nīrpararibu sākumā, un to sastopamība laika gaitā samazinājās.

Pētījumos NOVA un PRIMA pacientēm, kurām bija piemērota terapija ar Zejula, hematoloģiskie raksturlielumi pētījuma sākumā bija šādi: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ≥ 1500 šūnas/ μl , trombocīti $\geq 100\,000$ šūnas/ μl un hemoglobīns ≥ 9 g/dl (NOVA) vai ≥ 10 g/dl (PRIMA). Klīniskajā programmā hematoloģisko nevēlamo blakusparādību aprūpe ietvēra laboratorisko kontroli un devas maiņu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumā PRIMA pacientēm, kurām Zejula sākumdeva tika izvēlēta atbilstoši sākotnējai ķermeņa masai vai trombocītu skaitam, ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnija, anēmija un neitropēnija samazinājās attiecīgi no 48% līdz 21%, no 36% līdz 23% un no 24% līdz 15%, salīdzinot ar pacienšu grupu, kuras saņēma nemainīgu

sākumdevu 300 mg. Zāļu lietošana trombocitopēnijas, anēmijas un neitropēnijas dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc attiecīgi 3%, 3% un 2% pacienšu.

Trombocitopēnija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes trombocitopēnija radās 39% pacienšu Zejula grupā un 0,4% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 22 dienas (diapazons: no 15 līdz 335 dienām), bet ilguma mediāna bija 6 dienas (diapazons: no 1 līdz 374 dienām). Trombocitopēnijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 4% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 60% pacienšu, kuras lietoja Zejula, tika konstatēta jebkuras pakāpes trombocitopēnija, un 34% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes trombocitopēnija. Pacientēm ar sākotnējo trombocītu daudzumu zem $180 \times 10^9/l$ jebkuras pakāpes un 3./4. pakāpes trombocitopēnija tika konstatēta attiecīgi 76% un 45% gadījumu. Laika mediāna līdz trombocitopēnijas sākuma konstatācijai neatkarīgi no pakāpes un līdz 3./4. pakāpes trombocitopēnijas sākumam bija attiecīgi 22 un 23 dienas. Trombocitopēnija kā jauna blakusparādība pēc intensīvām devu izmaiņām pirmo divu ārstēšanas mēnešu laikā no 4. cikla tika konstatēta < 1,2% gadījumu. Jebkuras pakāpes trombocitopēnijas ilguma mediāna bija 23 dienas, un 3./4. pakāpes trombocitopēnijas ilguma mediāna bija 10 dienas. Ar Zejula ārstētajām pacientēm, kurām tiek konstatēta trombocitopēnija, ir iespējams palielināts hemorāģijas risks. Klīniskajā programmā trombocitopēnija tika ārstēta, kontrolējot laboratorisko izmeklējumu rezultātus, mainot devu un – gadījumos, kad tas bija nepieciešams, – pārlejot trombocītus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāļu lietošana trombocitopēnijas notikumu (trombocitopēnijas un samazināta trombocītu daudzuma) dēļ tika izbeigta apmēram 3% pacienšu.

Pētījumā NOVA asiņošana vienlaicīgi ar trombocitopēniju radās 48 no 367 (13%) pacientēm; visas vienlaicīgi ar trombocitopēniju radušās asiņošanas epizodes bija 1. vai 2. pakāpes, izņemot vienu gadījumu, kad 3. pakāpes petehijas un hematoma radās vienlaicīgi ar smagu nevēlamu blakusparādību pancitopēniju. Trombocitopēnija biežāk radās pacientēm, kurām sākotnējais trombocītu skaits bija mazāks par $180 \times 10^9/l$. Aptuveni 76% Zejula grupas pacienšu ar mazāku sākotnējo trombocītu skaitu (< $180 \times 10^9/l$) radās jebkādas pakāpes trombocitopēnija, bet 45% pacienšu radās 3.-4. pakāpes trombocitopēnija. Pancitopēnija ir novērota < 1% niraparibu lietojušo pacienšu.

Anēmija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes anēmija radās 31% pacienšu Zejula grupā un 2% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 80 dienas (diapazons: no 15 līdz 533 dienām), bet ilguma mediāna bija 7 dienas (diapazons: no 1 līdz 119 dienām). Anēmijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 2% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 50% pacienšu tika konstatēta jebkuras pakāpes anēmija, un 25% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes anēmija. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes anēmijas sākumam bija 42 dienas, un laika mediāna līdz 3./4. pakāpes anēmijas sākumam bija 85 dienas. Jebkuras pakāpes anēmijas ilguma mediāna bija 63 dienas, un 3./4. pakāpes anēmijas ilguma mediāna bija 8 dienas. Jebkuras pakāpes anēmija ārstēšanas ar Zejula laikā var nepāriet. Klīniskajā programmā anēmija tika ārstēta, kontrolējot laboratorisko izmeklējumu rezultātus, mainot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un – gadījumos, kad tas bija nepieciešams, – pārlejot eritrocītus. Zāļu lietošana anēmijas dēļ tika izbeigta 1% pacienšu.

Neitropēnija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes neitropēnija radās 21% pacienšu Zejula grupā un 1% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajam rašanās brīdim bija 29 dienas (diapazons: no 15 līdz 421 dienai), bet ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: no 1 līdz 42 dienām). Neitropēnijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 2% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 30% pacienšu, kuras lietoja Zejula, tika konstatēta jebkuras pakāpes neitropēnija, un 20% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes neitropēnija. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes neitropēnijas sākumam bija 27 dienas, un laika mediāna līdz 3./4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 29 dienas. Jebkuras pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 26 dienas, un 3./4. pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 13 dienas. Papildus tam apmēram 6% ar niraparibu ārstēto pacienšu kā papildu līdzekli neitropēnijas ārstēšanai tika ievadīts granulocītu kolonijas stimulējošais faktors (*G-CSF*). Zāļu lietošana neitropēnijas dēļ tika izbeigta 2% pacienšu.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Klīniskajos pētījumos MDS/AML radās 1% ar Zejula ārstēto pacientu, un 41% gadījumu bija letāls iznākums. To sastopamība bija lielāka pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas divas vai vairāk platīna ķīmijterapijas līnijas un kurām pēc 75 mēnešus ilgas dzīvildzes novērošanas bija gBRCAmut. Visām pacientēm bija MDS/AML potenciāli veicinoši riska faktori pēc tam, kad viņas iepriekš bija saņēmušas ķīmijterapiju ar platīna grupas līdzekļiem. Daudzas no šīm pacientēm bija saņēmušas arī citas zāles, kas rada DNS bojājumus, un staru terapiju. Lielākā daļa ziņojumu bija par gBRCAmut nēsātājiem. Dažām pacientēm anamnēzē bija vēzis vai kaulu smadzeņu supresija.

Pētījumā PRIMA MDS/AML sastopamība bija 0,8% Zejula saņēmušajām pacientēm un 0,4% placebo saņēmušajām pacientēm.

Pētījumā NOVA pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas vismaz divas platīna ķīmijterapijas līnijas, kopējā MDS/AML sastopamība pēc 75 mēnešus ilgas novērošanas bija 3,8% Zejula saņēmušajām pacientēm un 1,7% placebo saņēmušajām pacientēm. gBRCAmut grupā un grupā bez gBRCAmut MDS/AML sastopamība Zejula saņēmušajām pacientēm bija attiecīgi 7,4 un 1,7%, un placebo saņēmušajām pacientēm tā bija attiecīgi 3,1 un 0,9%.

Hipertensija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes hipertensija radās 6% pacientu Zejula grupā un 1% pacientu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 50 dienas (diapazons: no 1 līdz 589 dienām), bet ilguma mediāna bija 12 dienas (diapazons: no 1 līdz 61 dienai). Hipertensijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 0% pacientu.

Pētījumā NOVA jebkuras pakāpes hipertensija tika konstatēta 19,3% ar Zejula ārstēto pacientu. 3./4. pakāpes hipertensija ir konstatēta 8,2% pacientu. Hipertensija tika viegli kontrolēta, lietojot antihipertensīvos līdzekļus. Zāļu lietošana hipertensijas dēļ tika izbeigta 1% pacientu.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par lietošanu bērniem nav veikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zejula pārdozēšanas gadījumā nav īpašu ārstniecības līdzekļu, un pārdozēšanas simptomi nav noskaidroti. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem ir jānodrošina vispārējo uzturošo pasākumu veikšana un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XK02.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Niraparibs ir poli(ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) enzīmu PARP-1 un PARP-2, kam ir loma DNS bojājumu novēršanā, inhibitors. Pētījumos *in vitro* ir konstatēts, ka niraparība inducētā citotoksicitāte var ietvert PARP enzīmu aktivitātes inhibīciju un pastiprinātu PARP-DNS kompleksu veidošanos, izraisot DNS bojājumus, apoptozi un šūnu bojāeju. Palielināta niraparība inducētā citotoksicitāte tika konstatēta audzēja

šūnu līnijās ar vai bez krūts vēža antigēna (*BReast Cancer, BRCA*) 1 un krūts vēža antigēna 2 audzēja supresijas gēnu iztrūkuma. Ortotopiskos augstas pakāpes, seroza olnīcu vēža ksenotransplantātos pelēm ir konstatēts, ka nīrparībs samazina audzēja augšanu gadījumos ar *BRCA* 1 un *BRCA* 2 mutācijām, bez *BRCA* mutācijām, bet ar homologās rekombinācijas (HR) deficītu, kā arī audzējos bez *BRCA* mutācijām un bez konstatējama HR deficīta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Olnīcu vēža pirmās izvēles balstterapija

PRIMA bija 3. fāzes, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā pacientes (n = 733), kurām bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz pirmās izvēles platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju, tika nejaušināti iedalītas grupās attiecībā 2:1 attiecīgi nīrparībs vai saskaņota placebo lietošanai. PRIMA sākumā 475 pacientes (no kurām 317 bija randomizētas nīrparība grupā, bet 158 – placebo grupā) lietoja 300 mg sākumdevu vienreiz dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Pētījumā PRIMA sākumdeva tika mainīta ar pētījuma protokola 2. grozījumiem. Turpmāk pacientes ar sākotnējo ķermeņa masu ≥ 77 kg un sākotnējo trombocītu skaitu $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ saņēma nīrparību 300 mg (n = 34) vai placebo vienreiz dienā (n = 21), bet pacientes ar sākotnējo ķermeņa masu < 77 kg vai sākotnējo trombocītu skaitu $< 150\ 000/\mu\text{l}$ saņēma nīrparību 200 mg (n = 122) vai placebo vienreiz dienā (n = 61).

Pētījuma grupās pacientes tika randomizētas pēc tam, kad bija pabeigts pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kurss kopā ar ķirurģisku terapiju vai bez tās. Pacientes tika randomizētas 12 nedēļu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pirmās dienas. Pacientes bija saņēmušas ≥ 6 līdz ≤ 9 platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kursus. Pēc intervāla citoreduktīvās ķirurģiskās terapijas pacientes saņēma ≥ 2 platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kursus. No šī pētījuma netika izslēgtas pacientes, kuras kopā ar ķīmijterapiju bija saņēmušas bevacizumabu, bet nevarēja lietot bevacizumabu balstterapijā. Pacientes nevarēja būt saņēmušas iepriekšēju *PARP* inhibitoru (*PARPi*) terapiju, tai skaitā nīrparību. Pacientēm, kuras bija saņēmušas neoadjuvantu ķīmijterapiju ar tai sekojošu intervāla citoreduktīvo ķirurģisko terapiju, varēja būt saskatāma reziduāla slimība vai reziduālas slimības varēja nebūt. No pētījuma tika izslēgtas pacientes, kurām bija slimība III stadijā un ar primāru citoreduktīvo ķirurģisko terapiju bija panākta pilnīga citoredukcija (t.i., nebija saskatāmas reziduālas slimības).

Randomizēšana grupās tika stratificēta pēc labākās atbildes reakcijas pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas shēmas laikā (pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija), neoadjuvantās ķīmijterapijas (NAĶT) (saņēma vai nesaņēma) un homologās rekombinācijas deficīta (*homologous recombination deficiency, HRD*) statusa [pozitīvs (HR deficīts), negatīvs (funkcionāls HR) vai nav noteikts]. HRD statuss tika noteikts ar HRD testu audzēja audos, kas iegūti diagnozes noteikšanas laikā. Pirmās izvēles terapijas laikā CA-125 līmenim bija jābūt normas robežās (vai CA-125 samazinājums par $> 90\%$), un tam bija jābūt stabilam vismaz 7 dienas.

Terapijas 1. cikla/1. dienā (C1/D1) pacientes sāka saņemt nīrparību 200 vai 300 mg vai saskaņotu placebo, kas bija jālieto vienreiz dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Klīniskas apmeklējumi bija jāveic katrā ciklā (4. nedēļas \pm 3 dienas).

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*), ko noteica ar maskētu, neatkarīgu, centrālizētu ekspertu novērtējumu (*BICR*) atbilstoši *RECIST* 1.1. redakcijai. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS*). *PFS* tika noteikta hierarhiski: vispirms pacientēm ar HR deficītu, bet pēc tam – visā pētījuma populācijā. Pacienšu vecuma mediāna bija 62 gadi, un nīrparība grupā tas bija diapazonā no 32 līdz 85 gadiem, bet placebo grupā – no 33 līdz 88 gadiem. Astoņdesmit deviņi procenti visu pacienšu bija baltās rases. Sešdesmit deviņiem procentiem nīrparība grupas pacienšu un 71% placebo grupas pacienšu pētījuma sākumā *ECOG* funkcionālais statuss bija 0. Visā pētījuma populācijā 65% pacienšu bija vēzis III stadijā, bet 35% pacienšu – IV stadijā. Visā populācijā primārā audzēja lokalizācija lielākajai daļai pacienšu ($\geq 80\%$) bija olnīca; lielākajai daļai pacienšu ($> 90\%$) bija audzēji ar serozu histoloģiju. Sešdesmit septiņi procenti pacienšu saņēma NAĶT. Sešdesmit deviņiem procentiem pacienšu bija pilnīga atbildes reakcija pret pirmās izvēles, platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju. Olnīcu vēža ārstēšanai bevacizumabu iepriekš bija lietojušas pavisam 6 pacientes nīrparība grupā.

PRIMA rezultāti liecināja, ka pacientēm nirapariba grupā *PSF* uzlabošanās bija statistiski ticami lielāka nekā pacientēm placebo grupā gan pētījuma populācijā ar HR deficītu, gan visā pētījuma populācijā (5. tabula un 1. un 2. attēls).

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra *PFS* pēc pirmās nākamās terapijas (*PFS2*) un *OS* (5. tabula).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PRIMA (atbilstoši *BICR*)

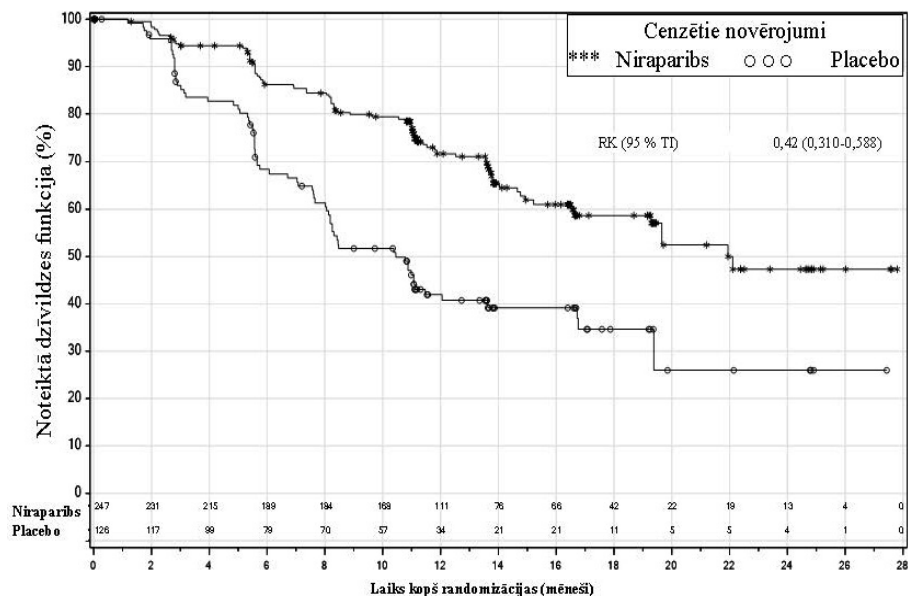
	Pētījuma populācija ar HR deficītu		Visa pētījuma populācija	
	niraparibs (N=247)	placebo (N=126)	niraparibs (N=487)	placebo (N=246)
<i>PFS</i> mediāna (95% TI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Riska koeficients (95% TI)	0,43 (0,31–0,59)		0,62 (0,50–0,76)	
p vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
<i>PFS2</i>				
Riska koeficients (95% TI)	0,84 (0,485–1,453)		0,81 (0,577–1,139)	
<i>OS</i>*				
Riska koeficients (95% TI)	0,61 (0,265–1,388)		0,70 (0,44–1,11)	

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; NE = nav novērtējams (*not evaluable*); *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS2* = *PFS* pēc pirmās sekojošās terapijas.

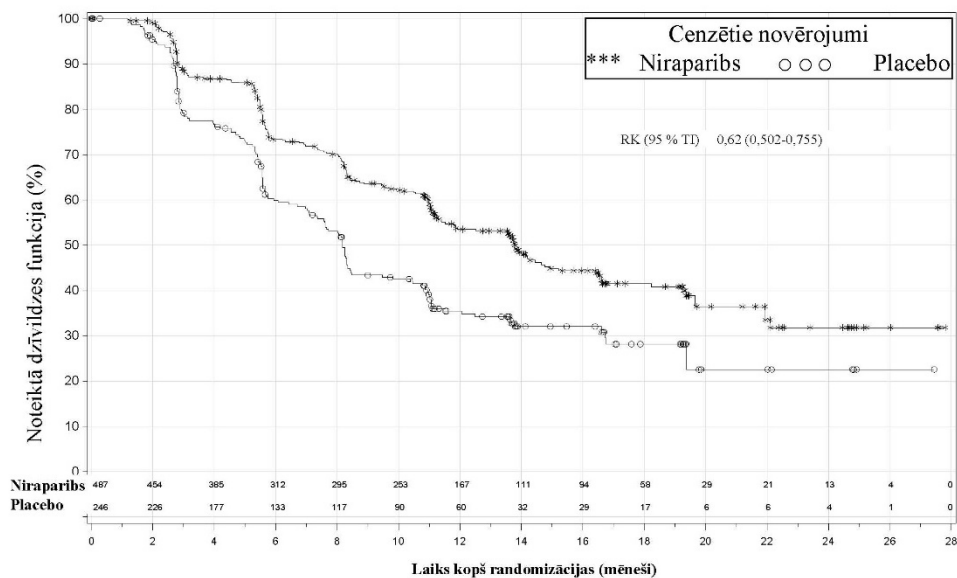
*Primārās *PFS* analīzes laikā dzīvildze divus gadus pēc randomizētās iedalīšanas grupās visā pētījuma populācijā noteikta 84% pacientu Zejula grupā un 77% pacientu placebo grupā.

Dati par *PFS2* un *OS* pašlaik vēl nav izstrādāti.

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientēm, kurām audzējā konstatēts HR deficīts – PRIMA (ITT populācija, N=373)



2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas visā pētījuma populācijā – PRIMA (ITT populācija, N=733)



Apakšgrupu analīze

Pētījuma populācijas apakšgrupā, kurā bija patientes ar HR deficītu un *BRC*A mut olnīcu vēzi (N = 223), riska koeficients bija 0,40 (95% TI: 0,27-0,62). Patientēm ar HR deficītu un bez *BRC*A mutācijas (N = 150) riska koeficients bija 0,50 (95% TI: 0,31-0,83). Pētījuma populācijā ar funkcionālu HR (N = 249) riska koeficients bija 0,68 (95% TI: 0,49-0,94).

Pētījuma apakšgrupā pacientēm, kurām Zejula 200 mg vai 300 mg deva tika izvēlēta atkarībā no sākotnējās ķermeņa masas vai trombocītu skaita, tika novērota līdzīga efektivitāte (pētnieka noteiktā *PFS*), un pētījuma populācijā ar HR deficītu riska koeficients bija 0,54 (95% TI: 0,33-0,91), bet visā pētījuma populācijā riska koeficients bija 0,68 (95% TI: 0,49-0,94). Apakšgrupā ar funkcionālu HR 200 mg deva šķietami panāca mazāku terapijas iedarbību nekā 300 mg deva.

Pret platīnu jutīga recidivējoša olnīcu vēža balstterapija

Niraparība drošums un efektivitāte, to lietojot balstterapijā, tika pētīta 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā starptautiskā pētījumā (NOVA), kurā piedalījās pacientes ar recidivējošu pārsvarā augstas pakāpes, serozu, epiteliālo olnīcu, olvadu vai primāro peritoneālo vēzi, kam tika konstatēta jutība pret platīna savienojumiem, to definējot kā pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju uz priekšpēdējo platīna savienojumu saturošo terapiju ilgāk nekā sešus mēnešus. Lai varētu saņemt ārstēšanu ar niraparību, pacientei pēc pēdējās platīna savienojumu saturošās ķīmijterapijas ir jābūt konstatētai atbildes reakcijai (pilnīgai vai daļējai). CA-125 rādītājiem pēc pēdējās platīna savienojumu saturošās terapijas ir jābūt normas robežās (vai ar > 90% samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējiem CA-125 rādītājiem), un tiem ir jābūt stabiliem vismaz 7 dienas. Pacientēm iepriekš nevarēja būt veikta ārstēšana ar *PARPi*, tostarp Zejula. Kritērijiem atbilstošās pacientes tika iedalītas vienā no divām grupām atkarībā no dzimumšūnu *BRCA* (*gBRCA*) mutāciju testa rezultātiem. Katrā grupā pacientes pēc nejaušības principa attiecībā 2:1 tika iedalītas (randomizētas) niraparība un placebo grupās. Pacientes tika iedalītas *gBRCA*mut grupā, pamatojoties uz *gBRCA* analīzi pirms randomizācijas paņemtajiem asins paraugiem. Audzēja *BRCA* izmeklējums (*tBRCA*) mutācijas un homologās rekombinācijas deficīta (*homologous recombination deficiency, HRD*) noteikšanai tika veikts, izmantojot *HRD* testu, lai izmeklētu sākotnējās diagnozes uzstādīšanas brīdī vai recidīva konstatēšanas brīdī paņemtos audzēja audus.

Randomizācija katrā grupā tika stratificēta atkarībā no laika līdz progresēšanai kopš priekšpēdējās platīna savienojumu saturošās terapijas pirms dalības pētījumā uzsākšanas (no 6 līdz < 12 mēnešiem un ≥ 12 mēnešiem), no tā, vai apvienojumā ar priekšpēdējo vai pēdējo platīna savienojumu saturošo režīmu bija vai nebija lietots bevacizumabs, kā arī atkarībā no vislabākās atbildes reakcijas pēdējā platīna savienojumu saturošās shēmas laikā (pilnīga atbildes reakcija un daļēja atbildes reakcija).

Pacientēm terapija 1. ciklā/1. dienā (C1/D1) tika uzsākta ar niraparību 300 mg vai tam atbilstošo placebo, to lietojot vienu reizi dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Katrā ciklā (4 nedēļas ± 3 dienas) bija klīniskas apmeklējumi.

Pētījumā NOVA 48% pacienšu zāļu lietošana tika pārtraukta 1. ciklā. Apmēram 47% pacienšu 2. ciklā atsāka lietot zāles mazākā devā.

Visbiežāk ar niraparību ārstētajām pacientēm lietotā deva pētījumā NOVA bija 200 mg.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival, PFS*) tika noteikta saskaņā ar *RECIST* kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versija 1.1) vai pēc klīniskajām pazīmēm un simptomiem, kā arī paaugstināta CA-125 līmeņa. *PFS* tika noteikta no randomizācijas brīža (kas notika līdz 8 nedēļām pēc ķīmijterapijas beigām) līdz slimības progresēšanai vai nāves iestāšanās brīdim.

Primārās efektivitātes analīzes atkarībā no *PFS* rādītājiem rezultāti tika noteikti, centralizēti veicot maskētu, neatkarīgu izvērtējumu, un tie tika prognozēti un izvērtēti grupai ar *gBRCA*mut un grupai bez *gBRCA*mut atsevišķi. Kopējās dzīvildzes (*overall survival, OS*) analīze bija sekundārais iznākumu vērtēšanas rādītājs.

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija laikposms bez ķīmijterapijas (*chemotherapy-free interval, CFI*), laiks līdz pirmajai sekojošajai terapijai (*time to first subsequent therapy, TFST*), *PFS* pēc pirmās sekojošās terapijas (*PFS2*) un *OS*.

Demogrāfiskie rādītāji, sākotnējie slimības parametri un līdzšinējā ārstēšana, kopumā ņemot, bija labi līdzsvaroti starp niraparība un placebo grupām *gBRCA*mut ($n = 203$) un bez *gBRCA*mut ($n = 350$) kohortās. Vecuma mediāna terapijas grupās un kohortās bija robežās no 57 līdz 63 gadiem. Audzēja primārā lokalizācija vairumam pacienšu (> 80%) katrā kohortā bija olnīcas; vairumam pacienšu (> 84%) bija audzējs ar serozu histoloģiju. Proporcioniāli liels daudzums pacienšu abās terapijas grupās abās kohortās iepriekš bija

saņēmušas 3 vai vairāk ķīmijterapijas kursus, tostarp attiecīgi 49% un 34% nirapariba grupas pacientu *gBRCA*mut un bez *gBRCA*mut kohortās. Lielākā daļa pacientu bija vecumā no 18 līdz 64 gadiem (78%), baltās rases (86%) un ar vispārējā stāvokļa rādītāju 0 (68%) pēc *ECOG* skalas.

*gBRCA*mut kohortā terapijas ciklu skaita mediāna nirapariba grupā (14 cikli) bija lielāka nekā placebo grupā (7 cikli). Salīdzinot ar placebo grupu (16,9%), vairāk pacientu nirapariba grupā (54,4%) turpināja terapiju ilgāk nekā 12 mēnešus.

Kopējā bez *gBRCA*mut kohortā terapijas ciklu skaita mediāna nirapariba grupā (8 cikli) bija lielāka nekā placebo grupā (5 cikli). Salīdzinot ar placebo grupu (21,1%), vairāk pacientu nirapariba grupā (34,2%) turpināja terapiju ilgāk nekā 12 mēnešus.

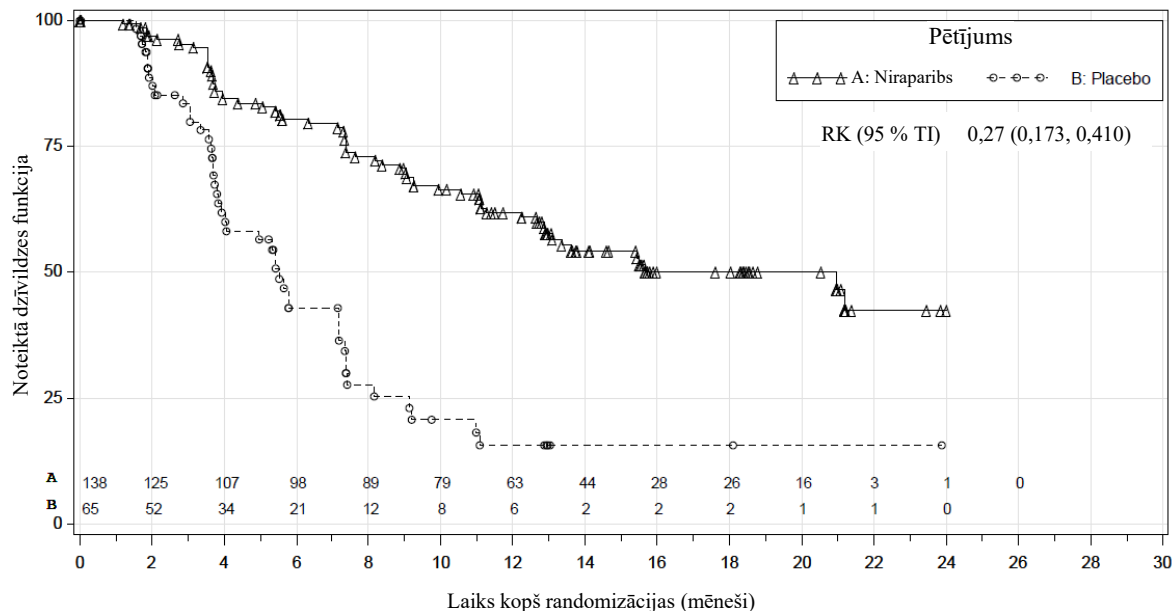
Pētījumā tika sasniegts galvenais mērķis – statistiski nozīmīgs *PFS* palielinājums, lietojot niraparibu monoterapijas veidā balstterapijai, salīdzinājumā ar placebo *gBRCA*mut kohortā, kā arī kopējā bez *gBRCA*mut kohortā. 6. tabulā un 3. un 4. attēlā ir redzami *PFS* primārā mērķa kritērija rezultāti primārajās efektivitātes populācijās (*gBRCA*mut kohortā un kopējā bez *gBRCA*mut kohortā).

6. tabula. Kopsavilkums par primārajiem objektīvajiem mērķa rezultātiem pētījumā NOVA

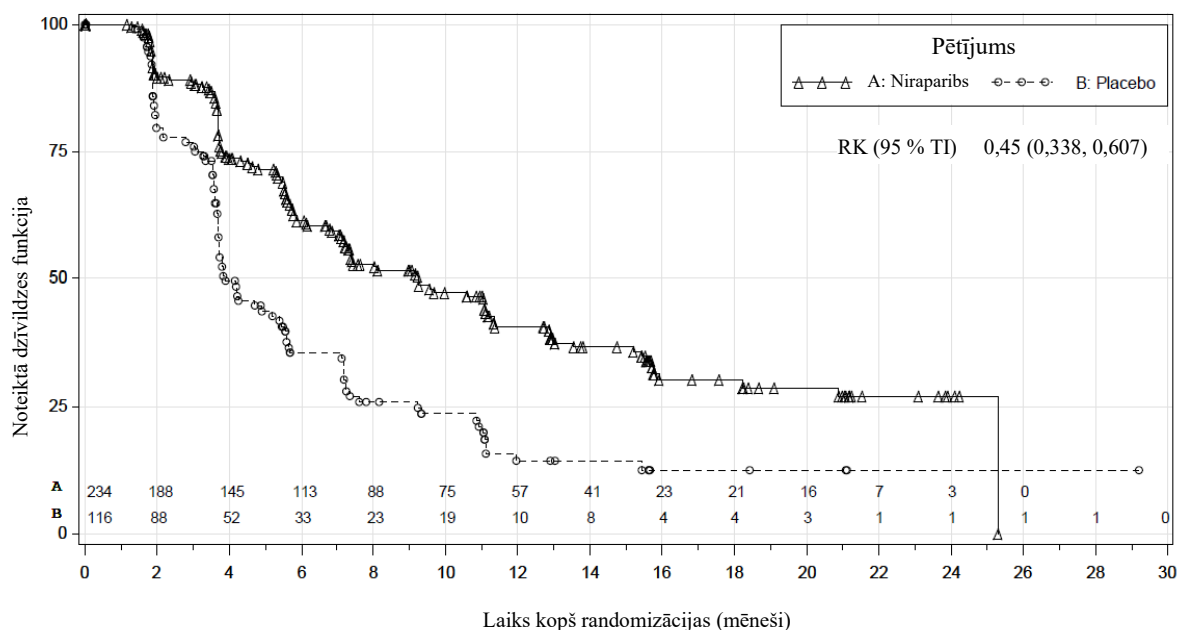
	<i>gBRCA</i> mut kohorta		Kohorta bez <i>gBRCA</i> mut	
	niraparibs (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparibs (N = 234)	placebo (N = 116)
<i>PFS</i> mediāna (95% TI)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Riska koeficients (Nir.:plac.) (95% TI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; NE= nav novērtējams.

3. attēls: Kaplāna-Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas grafiks *gBRCA*mut kohortā, pamatojoties uz *IRC* novērtējumu – NOVA (*ITT* populācija, N = 203)



4. attēls: Kaplāna-Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas grafiks kopējā kohortā bez gBRCAmut, pamatojoties uz IRC novērtējumu - NOVA (ITT populācija, N = 350)



Pētījuma NOVA sekundārie mērķa rezultāti

Galīgās analīzes laikā *PFS2* mediāna gBRCAmut grupā bija 29,9 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 22,7 mēnešiem placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,70, 95% TI: 0,50, 0,97). *PFS2* mediāna grupā bez gBRCAmut bija 19,5 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 16,1 mēnesi placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,80, 95% TI: 0,63, 1,02).

Kopējās dzīvildzes galīgās analīzes laikā *OS* mediāna gBRCAmut grupā (n = 203) bija 40,9 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 38,1 mēnesi placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,85, 95% TI: 0,61, 1,20). gBRCAmut grupā iegūtie rezultāti bija apkopoti par 76%. *OS* mediāna grupā bez gBRCAmut (n = 350) bija 31,0 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 34,8 mēnešiem placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 1,06, 95% TI: 0,81, 1,37). Grupā bez gBRCAmut iegūtie rezultāti bija apkopoti par 79%.

Pacienšu novērtēto rezultātu (*patient-reported outcome, PRO*) dati, kuri tika iegūti, izmantojot validētus izpētes līdzekļus (*FOSI* un *EQ-5D*), liecina, ka ar niraparibu ārstētās pacientes attiecībā uz dzīves kvalitātes (DzK) rādītājiem nav norādījušas uz atšķirībām, salīdzinot ar placebo.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Zejula lietošanas pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, ārstējot olnīcu karcinomu (izņemot rābdomiosarkomu un germinogēnus audzējus).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 300 mg nirapariba devas lietošanas tukšā dūšā tas plazmā bija konstatējams 30 minūšu laikā, un vidējā maksimālā nirapariba koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta pēc apmēram 3 stundām [804 ng/ml (% CV: 50,2%)]. Pēc vairāku 30 mg līdz 400 mg devu perorālas lietošanas vienu reizi dienā nirapariba akumulācija bija 2 līdz 3 reizes lielāka.

Palielinot niraparība devu no 30 mg līdz 400 mg, tā sistēmiskā iedarbība (C_{\max} un AUC) palielinājās proporcionāli lietotajai devai. Niraparība absolūtā biopieejamība ir apmēram 73%, kas liecina par minimālu pirmā loka metabolismu. Niraparība populācijas farmakokinētikas analizē tika noteikts, ka biopieejamības mainīguma variāciju koeficients (CV) ir 31%.

Vienlaicīgi lietotam augsta tauku satura uzturam pēc 300 mg niraparība kapsulas lietošanas nebija nozīmīgas ietekmes uz niraparība farmakokinētiku.

Ir pierādīta tablešu un kapsulu zāļu formas bioekvivalence. Pēc vai nu vienas niraparība 300 mg tabletes, vai triju niraparība 100 mg kapsulu lietošanas tukšā dūšā 108 pacientēm, kurām bija norobežoti audzēji, niraparība C_{\max} , AUC_{last} un AUC_{∞} vērtību ģeometriski vidējā attiecība 90% ticamības intervālā pēc tablešu un kapsulu lietošanas bija bioekvivalences robežās (0,80 un 1,25).

Izkliede

Niraparibs mēreni saistījās ar proteīniem cilvēka plazmā (83%) – galvenokārt ar seruma albumīnu. Niraparība populācijas farmakokinētikas analizē šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) vēža pacientēm (pamatojoties uz pacienti ar ķermeņa masu 70 kg) bija 1,311 l (CV 116%), kas liecina par plašu niraparība izklijē audos.

Biotransformācija

Niraparību metabolizē galvenokārt karboksilesterāzes, veidojot galveno neaktīvo metabolītu M1. Masu balansa pētījumā M1 un M10 (turpmāk veidojošies M1 glikuronīdi) bija galvenie cirkulējošie metabolīti.

Eliminācija

Pēc vienreizējas 300 mg niraparība devas perorālas lietošanas niraparība vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija robežās no 48 līdz 51 stundai (apmēram 2 diennaktis). Populācijas farmakokinētikas analizē niraparība šķietamais kopējais klīrenss (CL/F) vēža pacientēm bija 16,5 l/h (CV 23,4%).

Niraparība eliminācija notiek galvenokārt caur aknu un žults izvades sistēmu un nierēm. Pēc vienreizējas 300 mg [^{14}C]-niraparība devas perorālas lietošanas vidēji 86,2% (robežās no 71% līdz 91%) no devas tika izvadīti ar urīnu un fēcēm 21 dienas laikā. Radioaktivitātes izvade ar urīnu bija 47,5% (robežās no 33,4% līdz 60,2%), bet ar fēcēm 38,8% (robežās no 28,3% līdz 47%) no devas. 6 dienu laikā ņemtajos paraugos 40% no devas urīnā tika konstatēti galvenokārt metabolītu veidā, savukārt 31,6% no devas tika konstatēti fēcēs galvenokārt neizmainīta niraparība veidā.

Īpašas pacienšu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas datu analizē tika konstatēts, ka pacientēm ar viegliem (kreatinīna klīrenss 60-90 ml/min) un vidēji smagiem (30-60 ml/min) nieru darbības traucējumiem niraparība klīrenss bija nedaudz samazināts, salīdzinot ar pacientēm ar normālu nieru darbību (par 7-17% lielāka iedarbība vieglu nieru darbības traucējumu, par 17-38% - vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā). Iedarbības atšķirību dēļ deva īpaši nav jāpielāgo. Klīniskajos pētījumos netika konstatēta neviena pacients ar esošiem smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju, kuriem būtu nepieciešama hemodialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos iegūto pacienšu populāciju farmakokinētikas datu analizē tika konstatēts, ka esoši viegli aknu darbības traucējumi ($n = 155$) neietekmē niraparība klīrensu. Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacients ar vēzi un kurā izmantoja NCI-ODWG kritērijus, lai klasificētu aknu darbības traucējumu pakāpi, niraparība AUC_{inf} pēc vienas 300 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($n = 8$) bija 1,56 (90% TI: 1,06, 2,30) reizes lielāks nekā AUC_{inf} pacientēm ar normālu aknu darbību ($n = 9$). Pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama niraparība devas

pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vidēji smagi aknu darbības traucējumi neietekmēja nirapariba C_{max} vai nirapariba saistīšanos ar proteīniem. Nirapariba farmakokinētika pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav vērtēta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa, vecums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka ķermeņa masas pieaugums palielina nirapariba izkļiēdes tilpumu. Ķermeņa masas ietekme uz nirapariba klīrensu vai kopējo iedarbību netika konstatēta. No farmakokinētikas viedokļa deva nav īpaši jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai.

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka, palielinoties vecumam, nirapariba klīrenss samazinās. Paredzams, ka vidējā iedarbība 91 gadu vecai pacientei būs par 23% lielāka nekā 30 gadus vecai pacientei. Vecuma ietekme netiek uzskatīta par pamatu devas pielāgošanai.

Dati par dažādām rasēm nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par rases ietekmi uz nirapariba farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Pētījumi nolūkā pētīt nirapariba farmakokinētiku bērniem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija

Niraparibs *in vitro* inhibēja dopamīna transportvielu DAT koncentrācijās, kas bija zemākas par iedarbību cilvēkiem. Pelēm vienreizējas nirapariba devas paaugstināja intracelulāro dopamīna un smadzeņu garozā esošo metabolītu koncentrāciju. Vienā no diviem vienas devas pētījumiem pelēm tika konstatēta lokomotorās aktivitātes samazināšanās. Šīs atrades klīniskais nozīmīgums nav zināms. Ietekme uz uzvedības un/vai neirolōģiskās funkcijas rādītājiem ar žurkām un suņiem veiktos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kuros paredzamā iedarbība uz CNS bija līdzīga vai mazāka par paredzamo terapeitisko iedarbību, nav konstatēta.

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām un suņiem tika novērota spermatogēzes vājināšanās, kas vairumā gadījumu bija atgriezeniska četru nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, ja aktīvās vielas iedarbības intensitāte bija mazāka par klīniskajā praksē izmantojamo.

Genotoksicitāte

Niraparibs nebija mutagēns Eimsa (*Ames*) baktēriju reversās mutācijas testā, taču bija klastogēns *in vitro* veiktā zīdītāju hromosomu aberāciju testā un *in vivo* veiktā žurku kaulu smadzeņu mikro kodolu testā. Šī klastogenitāte saskan ar no nirapariba primārās farmakoloģijas izrietošo genoma nestabilitāti un liecina par potenciālu genotoksicitāti cilvēkiem.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumi par nirapariba toksisko ietekmi uz vairošanos un attīstību nav veikti.

Kancerogenitāte

Pētījumi par nirapariba kancerogenitāti nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Magnija stearāts

Laktozes monohidrāts

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E 171)

Želatīns

Briljanzilais FCF (E 133)

Eritrozīns (E 127)

Tartrazīns (E 102)

Drukas tinte

Šellaka (E 904)

Propilēnglikols (E 1520)

Kālija hidroksīds (E 525)

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Nātrijs hidroksīds (E 524)

Povidons (E 1201)

Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Aclar/PVH/alumīnija folijas, perforēti, dozējamo vienību blisteri kartona kastītēs pa 84 × 1, 56 × 1 un 28 × 1 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 16. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejula 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba (*niraparibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 34,7 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Pelēka, ovālas formas (12 x 8 mm) apvalkota tablete ar iespaidumu "100" vienā un "Zejula" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zejula ir paredzēta lietošanai:

- monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm ar progresējošu epiteliālu (*FIGO* III un IV stadijas) augstas pakāpes olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas;
- monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Zejula jāuzsāk un jāuzrauga pretvēža zāļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Olnīcu vēža pirmās izvēles balstterapija

Zejula ieteicamā sākumdeva ir 200 mg (divas 100 mg tabletes) vienreiz dienā. Pacientēm, kuru ķermeņa masa ir ≥ 77 kg un trombocītu skaits pirms terapijas sākšanas ir $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, Zejula ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienreiz dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Recidivējoša olnīcu vēža balstterapija

Deva ir trīs 100 mg tabletes vienu reizi dienā, kas atbilst kopējai diennakts devai 300 mg.

Pacientēm devu jāiesaka lietot katru dienu apmēram vienā laikā. Zāļu lietošana pirms gulētiešanas varētu būt viens no veidiem, kā novērst slikto dūšu.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas toksicitāte.

Devas izlaišana

Ja paciente ir izlaidusi devu, nākamā deva ir jālieto paredzētajā laikā.

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumos

Ieteiktās devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādītas 1., 2. un 3. tabulā.

Vispārīgi ir ieteicams vispirms pārtraukt terapiju (uz ne vairāk kā 28 dienām pēc kārtas), lai ļautu pacientei atkopties no nevēlamās blakusparādības, un pēc tam atsākt lietošanu tādā pašā devā. Ja nevēlamā blakusparādība atkārtojas, ieteicams zāļu lietošanu uz laiku pārtraukt un tad atsākt ar mazāku devu. Ja nevēlamā blakusparādība nepāriet arī pēc 28 dienām kopš lietošanas pārtraukšanas, Zejula lietošanu ieteicams izbeigt. Ja, ievērojot šo lietošanas pārtraukšanas un devas samazināšanas stratēģiju, nevēlamās blakusparādības novērst neizdodas, Zejula lietošanu ieteicams izbeigt.

1. tabula. Ieteicamās devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā		
Sākotnējais devas līmenis	200 mg	300 mg
Pirmā devas samazināšana	100 mg dienā	200 mg dienā (divas 100 mg tabletes)
Otrā devas samazināšana	Zejula lietošanu izbeigt.	100 mg dienā* (viena 100 mg tablete)

*Ja deva jāsamazina līdz mazāk par 100 mg dienā, Zejula lietošana jāpārtrauc pavisam.

2. tabula. Devu izmaiņas nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumos	
Nehematoloģiska ≥ 3 . pakāpes ar terapiju saistīta nevēlama blakusparādība (saskaņā ar <i>CTCAE*</i>), kad profilakse nav iespējama vai nevēlamā blakusparādība saglabājas, neskatoties uz ārstēšanu	Pirmā reize: <ul style="list-style-type: none">pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām vai līdz brīdim, kad nevēlamā blakusparādība pāriet;atsākt Zejula lietošanu zemākā devu līmenī atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
	Otrā reize: <ul style="list-style-type: none">pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām vai līdz brīdim, kad nevēlamā blakusparādība pāriet;atsākt Zejula lietošanu mazākā devā vai pārtraukt tā lietošanu pavisam atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
≥ 3 . pakāpes ar ārstēšanu saistīta nevēlama blakusparādība (saskaņā ar <i>CTCAE</i>), kas ilgst vairāk nekā 28 dienas, pacientei lietojot Zejula 100 mg dienā	Izbeigt ārstēšanu.

**CTCAE*=Vispārējie nevēlamu blakusparādību apzīmēšanas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

3. tabula. Devu izmaiņas hematoloģisku nevēlamo blakusparādību gadījumos	
<p>Ārstēšanas ar Zejula laikā ir konstatētas hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (it īpaši ārstēšanas sākuma fāzē). Šī iemesla dēļ ieteicams terapijas pirmā mēneša laikā nedēļā noteikt pilnu asins ainu un mainīt devu atbilstoši nepieciešamībai. Pēc pirmā mēneša pilnu asins ainu ieteicams pārbaudīt reizi mēnesī un periodiski pēc šī laika (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ņemot vērā individuālos laboratorisko analīžu rādītājus, pilna asins aina reizi nedēļā var būt jānosaka arī otrā mēneša laikā.</p>	
<p>Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības, kad ir nepieciešama pārļiešana vai hematopoētiskā augšanas faktora lietošana</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacientēm ar trombocītu daudzumu $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$ varētu būt nepieciešama trombocītu pārļiešana. Pastāvot citiem asiņošanas riska faktoriem (piemēram, tad, ja vienlaikus tiek lietoti antikoagulanti vai antiagreganti), varētu būt nepieciešams pārtraukt šo zāļu lietošanu un/vai veikt pārļiešanu lielāka trombocītu daudzuma gadījumā. Atsākt Zejula lietošanu mazākā devā.
<p>Trombocītu daudzums $< 100\ 000/\mu\text{l}$</p>	<p>Pirmā reize:</p> <ul style="list-style-type: none"> pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā veikt asins analīzes līdz brīdim, kad trombocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; ņemot vērā klīnisko ainu, atsākt Zejula lietošanu līdzšinējā vai samazinātā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem; ja trombocītu daudzums jebkurā laikā ir $< 75\ 000/\mu\text{l}$, atsākt lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem.
	<p>Otrā reize:</p> <ul style="list-style-type: none"> pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā veikt asins analīzes līdz brīdim, kad trombocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; atsākt Zejula lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem; izbeigt Zejula lietošanu, ja trombocītu daudzums 28 dienu laikā no lietošanas pārtraukšanas brīža neatgriežas pieņemamā līmenī, vai arī, ja pacientei lietojamā deva jau iepriekš ir samazināta līdz 100 mg dienā.
<p>Neitrofilie leukocīti $< 1\ 000/\mu\text{l}$ vai hemoglobīns $< 8\ \text{g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pārtraukt lietot Zejula uz maksimāli 28 dienām un reizi nedēļā noteikt asins ainu līdz brīdim, kad neitrofilo leukocītu daudzums atkal sasniedz $\geq 1500/\mu\text{l}$, vai arī kad hemoglobīns atkal sasniedz līmeni $\geq 9\ \text{g/dl}$. Atsākt Zejula lietošanu mazākā devā atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Izbeigt Zejula lietošanu, ja neitrofilo leukocītu daudzums un/vai hemoglobīns 28 dienu laikā no lietošanas pārtraukšanas brīža neatgriežas pieņemamā līmenī, vai arī, ja pacientei lietojamā deva jau iepriekš ir samazināta līdz 100 mg dienā.
<p>Apstiprināta mielodisplastiskā sindroma (MDS) vai akūtas mieloleikozes (AML) diagnoze</p>	<ul style="list-style-type: none"> Neatgriezeniski izbeigt Zejula lietošanu.

Recidivējuša olnīcu vēža balstterapija pacientēm ar mazu ķermeņa masu

Apmēram 25% pacienšu pētījumā NOVA ķermeņa masa bija mazāka nekā 58 kg, un apmēram 25% pacienšu ķermeņa masa bija lielāka nekā 77 kg. 3. vai 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību (NBP) sastopamība pacientēm ar mazu ķermeņa masu bija lielāka (78%) nekā pacientēm ar lielu ķermeņa masu (53%). Tikai 13% pacienšu ar mazu ķermeņa masu pēc 3. cikla tika saglabāta deva 300 mg. Pacientēm, kuru ķermeņa

masa ir mazāka nekā 58 kg, varētu būt jāapsver 200 mg sākumdeva.

Gados vecākas patientes

Gados vecākām pacientēm (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par lietošanu 75 gadus vecām un vecākām pacientēm ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav datu par lietošanu pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru mazspēju, kam ir nepieciešama hemodialīze. Lietojot šīm pacientēm, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem (vai nu aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis $>$ normas augšējā robeža (NAR) un kopējā bilirubīna (KB) līmenis \leq NAR vai jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $1,0 \times - 1,5 \times$ NAR) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $1,5 \times - 3 \times$ NAR) ieteicamā Zejula sākumdeva ir 200 mg vienu reizi dienā. Nav datu par lietošanu pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (jebkāds ASAT un KB līmenis $>$ $3 \times$ NAR). Lietojot šīm pacientēm, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientes ar vispārējā stāvokļa rādītāju no 2 līdz 4 pēc ECOG skalas

Klīniskie dati par lietošanu pacientēm ar vispārējā stāvokļa rādītāju no 2 līdz 4 pēc ECOG skalas nav pieejami.

Pediatrikālā populācija

Nirapariba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zejula ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.

Zejula tabletes ieteicams lietot tukšā dūšā (vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes) vai ar vieglu maltīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Saskaņā ar saņemtajiem ziņojumiem, ar Zejula ārstētām pacientēm ir konstatētas hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientēm ar mazāku sākotnējo ķermeņa masu vai mazāku trombocītu skaitu var būt paaugstināts ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai savlaicīgi konstatētu klīniski nozīmīgas jebkuru hematoloģisko rādītāju izmaiņas, terapijas laikā ieteicams noteikt pilnu asins ainu katru nedēļu pirmā mēneša laikā, kā arī nodrošināt ikmēneša kontroli ārstēšanas turpmāko 10 mēnešu laikā un periodiski pēc šī laika (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientei tiek konstatēta smaga, persistējoša hematoloģiskā toksicitāte, tai skaitā pancitopēnija, kas nepāriet 28 dienu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas, Zejula lietošana ir jāizbeidz.

Trombocitopēnijas riska dēļ antikoagulanti un zāles, kuras, kā zināms, samazina trombocītu daudzumu, ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanas laikā Zejula lietojušas monoterapijā vai kombinētā terapijā, novēroti mielodisplastiskā sindroma/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) gadījumi, tostarp gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos Zejula lietošanas ilgums līdz brīdim, kad pacientēm tika konstatēts MDS/AML, bija robežās no 0,5 mēnešiem līdz > 4,9 gadiem. Tie bija tipiski sekundāra, ar pretvēža terapiju saistīta MDS/AML gadījumi. Visām pacientēm bija veikta platīna savienojumus saturoša ķīmijterapija, un daudzas bija saņēmušas arī citus DNS bojājošus līdzekļus un staru terapiju. Dažām pacientēm anamnēzē bija kaulu smadzeņu supresija. NOVA pētījumā MDS/AML gadījumi bija biežāk sastopami *gBRCA*mut grupā (7,4 % salīdzinājumā ar grupu bez *gBRCA*mut (1,7 %).

Ja ir aizdomas par MDS/AML vai ilgstošu hematoloģisku toksicitāti, paciente jānosūta pie hematologa turpmākai izmeklēšanai. Ja MDS/AML diagnoze tiek apstiprināta, ārstēšana ar Zejula ir jāpārtrauc un pacientei ir jānodrošina atbilstoša ārstēšana.

Hipertensija, ieskaitot hipertensīvo krīzi

Saskaņā ar saņemtajiem ziņojumiem, lietojot Zejula, ir konstatēta hipertensija, tostarp hipertensīvā krīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Zejula uzsākšanas ir jānodrošina pietiekama esošās hipertensijas kontrole. Zejula terapijas pirmo divu mēnešu laikā asinsspiediens jākontrolē vismaz reizi nedēļā, pirmā gada atlikušajā laikā – reizi mēnesī, bet turpmāk – periodiski. Piemērotām pacientēm var apsvērt asinsspiediena kontroli mājās, sniedzot norādījumu asinsspiediena paaugstināšanās gadījumā sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Ja nepieciešams, hipertensija ir jāārstē, lietojot antihipertensīvos līdzekļus, kā arī koriģējot Zejula devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskajā programmā asinsspiediena mērījumi tika veikti katrā Zejula 28 dienu lietošanas cikla 1. dienā, kamēr paciente turpināja lietot Zejula. Vairumā gadījumu hipertensija tika pietiekami kontrolēta ar standarta antihipertensīvajiem līdzekļiem, koriģējot vai nekoriģējot Zejula devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zejula lietošana ir jāpārtrauc hipertensīvās krīzes gadījumā vai jāizbeidz, ja lietotie antihipertensīvie līdzekļi nenodrošina pietiekamu medicīniski nozīmīgas hipertensijas kontroli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (*PRES*; *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Zejula lietojušām pacientēm novērota *PRES* rašanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). *PRES* ir reti sastopami, atgriezeniski neiroloģiski traucējumi, kuru gadījumā simptomi var strauji progresēt un ietver krampjus, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumus vai kortikālu aklumu gan kopā ar saistītu hipertensiju, gan bez tās. *PRES* diagnoze jāapstiprina, veicot galvas smadzeņu attēldiagnostisku izmeklējumu, ieteicams – magnētisko rezonansi (MR).

PRES gadījumā ieteicams pārtraukt Zejula lietošanu un ārstēt konkrētos simptomus, tai skaitā hipertensiju. Zejula terapijas atsākšanas drošums pacientēm, kurām iepriekš radies *PRES*, nav zināms.

Grūtniecība/kontracepcija

Zejula nedrīkst lietot grūtnieces vai sievietes reproduktīvajā vecumā, kuras atsakās lietot ļoti efektīvus kontracepcijas līdzekļus terapijas laikā un 6 mēnešu pēc pēdējās Zejula devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms terapijas visām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāveic izmeklējums grūtniecības noteikšanai.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti par pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem iespējama izteiktāka nīrāparība iedarbība, un viņas ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Laktoze

Zejuļa apvalkotās tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Nav pētīta nīrāparība kombinācija ar vakcīnām vai imūnsupresīviem līdzekļiem.

Ir pieejams ierobežots daudzums datu par nīrāparība lietošanu kombinācijā ar citotoksiskām zālēm. Šī iemesla dēļ ir jāievēro piesardzība, lietojot nīrāparību kombinācijā ar vakcīnām, imūnsupresīviem līdzekļiem vai citām citotoksiskām zālēm.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu iedarbība uz nīrāparību

Nīrāparība kā CYP (CYP1A2 un CYP3A4) substrāts

Nīrāparība ir karboksilesterāžu un UDP-glikuronoziltransferāžu (UGT) substrāts *in vivo*. Nīrāparība oksidatīvais metabolisms *in vivo* ir minimāls. Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas, kā zināms, inhibē (piem., itrakonzols, ritonavīrs un klaritromicīns) vai inducē CYP enzīmus (piem., rifampīns, karbamazepīns un fenitoīns), Zejuļa deva nav jāpielāgo.

Nīrāparība kā izvades transportproteīnu (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 un MATE1/MATE2) substrāts

Nīrāparība ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts. Tomēr, ņemot vērā tā augsto uzsūkšanās spēju un biopieejamību, klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šīs transportvielas inhibējošām zālēm ir maz ticama. Šī iemesla dēļ, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas, kā zināms, inhibē P-gp (piem., amiodarons, verapamils) vai BCRP (piem., osimertinibs, velpatasvīrs un eltrombopags), Zejuļa deva nav jāpielāgo.

Nīrāparība nav žultsskābju sāļu eksporta sūkņa (BSEP) vai ar rezistenci pret vairākām zālēm saistītā proteīna-2 (MRP2) substrāts. Galvenais primārais metabolīts M1 nav P-gp, BCRP, BSEP vai MRP2 substrāts. Nīrāparība nav vairāku zāļu un toksīnu izvadīšanas proteīna (MATE) 1 vai 2 substrāts, savukārt M1 ir abu substrāts.

Nīrāparība kā aknās esošo uzņemšanas transportproteīnu (OATP1B1, OATP1B3 un OCT1) substrāts

Nedz nīrāparība, nedz M1 nav organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) vai organisko katjonu transportproteīna 1 (OCT1) substrāts. Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas, kā zināms, inhibē OATP1B1 vai 1B3 uzņemšanas transportproteīnus (piem., gemfibrozils, ritonavīrs), vai OCT1 uzņemšanas transportproteīnus (piem., dolutegravīrs), Zejuļa deva nav jāpielāgo.

Nīrāparība kā nierēs esošo uzņemšanas transportproteīnu (OAT1, OAT3 un OCT2) substrāts

Nedz nīrāparība, nedz M1 nav organisko anjonu transportproteīnu 1 (OAT1), 3 (OAT3) vai organisko katjonu transportproteīna 2 (OCT2) substrāts. Lietojot vienlaikus ar zālēm, kas, kā zināms, inhibē OAT1 uzņemšanas transportproteīnus (piem., probenecīds), OAT3 uzņemšanas transportproteīnus (piem., probenecīds, diklofenaks) vai OCT2 uzņemšanas transportproteīnus (piem., cimetidīns, hinidīns), Zejuļa deva nav jāpielāgo.

Niraparība iedarbība uz citām zālēm

CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav neviena aktīvo vielu metabolizējošā CYP enzīma (proti, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/CYP3A5) inhibitors.

Lai arī CYP3A4 inhibīcija aknās nav sagaidāma, iespējamā CYP3A4 inhibīcija zarnu līmenī, lietojot niraparību attiecīgās koncentrācijās, nav noskaidrota. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijā ar aktīvajām vielām, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP3A4, un it īpaši tām, kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (piem., ciklosporīns, takrolīms, alfentanils, ergotamīns, pimozijs, kvetiapiņš un halofantrīns).

UDF glikuronoziltransferāžu (UGT) inhibīcija

In vitro koncentrācijā līdz 200 µM niraparibs neinhibē UGT izoformas (*UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9* un *UGT2B7*). Tas nozīmē, ka niraparība spēja klīniski nozīmīgi inhibēt UGT ir minimāla.

CYP (CYP1A2 un CYP3A4) inducēšana

Nedz niraparibs, nedz M1 nav CYP3A4 inducētājs *in vitro*. *In vitro* niraparibs augstā koncentrācijā vāji inducē CYP1A2, un iespēju, ka šī iedarbība varētu būt klīniski nozīmīga, pilnībā izslēgt nebija iespējams. M1 nav CYP1A2 inducētājs. Šī iemesla dēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijā ar aktīvajām vielām, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP1A2, un it īpaši tām, kurām ir šaurs terapeitiskais diapazons (piem., klozapīns, teofilīns un ropinirols).

Izvides transportproteīnu (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 un MATE1/MATE2) inhibīcija

Niraparibs nav BSEP vai MRP2 inhibitors. *In vitro* niraparibs ļoti vāji inhibē P-gp ($IC_{50} = 161 \mu M$), kā arī BCRP ($IC_{50} = 5,8 \mu M$). Tādēļ, lai gan klīniski nozīmīga mijiedarbība saistībā ar šo izvides transportproteīnu inhibīciju ir maz ticama, to nevar izslēgt. Tādējādi ieteicams ievērot piesardzību, niraparību lietojot kombinācijās ar BCRP substrātiem (irinotekāns, rosuvastatīns, simvastatīns, atorvastatīns un metotreksāts).

Niraparibs ir MATE1 un MATE2 inhibitors ar IC_{50} attiecīgi $0,18 \mu M$ un $\leq 0,14 \mu M$. Nevar izslēgt paaugstinātu vienlaicīgi lietotu zāļu, kas ir šo transportvielu substrāti (piem., metformīns), koncentrāciju plazmā.

Galvenais primārais metabolīts M1 netiek uzskatīts par P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 vai MATE1/MATE2 inhibitoru.

Aknās esošo uzņemšanas transportproteīnu (OATP1B1, OATP1B3 un OCT1) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (OATP1B1) vai 1B3 (OATP1B3) inhibitors.

In vitro niraparibs vāji inhibē organisko katjonu transportproteīnu 1 (OCT1) ($IC_{50} = 34,4 \mu M$). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot niraparību kombinācijās ar aktīvajām vielām, kuru uzņemšanas transportproteīns ir OCT1 (piemēram, metformīnu).

Nierēs esošo uzņemšanas transportproteīnu (OAT1, OAT3 un OCT2) inhibīcija

Nedz niraparibs, nedz M1 nav organisko anjonu transportproteīnu 1 (OAT1), 3 (OAT3) un organisko katjonu transportproteīna 2 (OCT2) inhibitors.

Visos klīniskajos pētījumos ir pētīti tikai pieaugušie.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvajā vecumā terapijas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība, un viņas pirms terapijas uzsākšanas nedrīkst būt grūtnieces. Pirms terapijas visām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāveic izmeklējums grūtniecības noteikšanai. Sievietēm reproduktīvajā vecumā terapijas laikā un 6 mēnešus pēc

pēdējās Zejula devas lietošanas ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par nirapariba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nolūkā noskaidrot toksisko iedarbību uz vairošanos un attīstību nav veikti. Tomēr, ņemot vērā iedarbības mehānismu, niraparibs, lietojot grūtniecības laikā, var kaitēt embrijam vai auglim, tostarp izraisīt embrija bojāeju un iedarboties teratogēni. Zejula grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai niraparibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Barošana ar krūti ir kontrindicēta Zejula lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav klīnisko datu par fertilitāti. Žurkām un suņiem ir konstatēta atgriezeniska spermatogēneses samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zejula mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientēm, kuras lieto Zejula, ir iespējama astēnija, nogurums, reibonis vai koncentrēšanās grūtības. Pacientēm, kurām rodas šādi simptomi, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

NBP, kas ar jebkādu smaguma pakāpi novērotas $\geq 10\%$ no 851 pacientes, kuras apvienotos klīniskajos pētījumos PRIMA (200 mg vai 300 mg sākumdeva) un NOVA lietoja Zejula monoterapiju, bija slikta dūša, anēmija, trombocitopēnija, stiprs nogurums, aizcietējums, vemšana, galvassāpes, bezmiegs, samazināts trombocītu skaits, neitropēnija, vēdersāpes, samazināta ēstgriba, caureja, aizdusa, hipertensija, astēnija, reibonis, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, klepus, artralģija, muguras sāpes, samazināts leikocītu skaits un karstuma viļņi.

Visbiežāk sastopamās nopietnās ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības ($> 1\%$) bija trombocitopēnija un anēmija.

Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientēm, kuras lietoja Zejula monoterapijā (skatīt 4. tabulu).

Nvēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz apvienotajiem datiem par nevēlamajām blakusparādībām, kas iegūti PRIMA un NOVA pētījumos (fiksēta sākumdeva 300 mg/dienā), kuros zināma iedarbība pacientēm, un biežums ir klasificēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Visu pakāpju CTCAE* biežums	3. vai 4. pakāpes CTCAE* biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Urīnceļu infekcija Bieži Bronhīts, konjunktivīts	Retāk Urīnceļu infekcija, bronhīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze**	Bieži Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, leukopēnija Retāk Pancitopēnija, febrilā neitropēnija	Ļoti bieži Trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija Bieži Leukopēnija Retāk Pancitopēnija, febrilā neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži Paaugstināta jutība†	Retāk Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba Bieži Hipokaliēmija	Bieži Hipokaliēmija Retāk Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži Bezmiegs Bieži Nemiers, depresija, kognitīvie traucējumi ^{††} Retāk Apjukuma stāvoklis	Retāk Bezmiegs, nemiers, depresija, apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Galvassāpes, reibonis Bieži Disgeizija Reti Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)**	Retāk Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži Sirdsklauves Bieži Tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Hipertensija Reti Hipertensīvā krīze	Bieži Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži Dispnoja, klepus, nazofaringīts Bieži Epistakse Retāk Pneimonīts	Retāk Dispnoja, epistakse, pneimonīts

Orgānu sistēmu klase	Visu pakāpju <i>CTCAE</i> * biežums	3. vai 4. pakāpes <i>CTCAE</i> * biežums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, aizcietējums, vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija Bieži Sausa mute, vēdera uzpūšanās, gļotādas iekaisums, stomatīts	Bieži Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā Retāk Caureja, aizcietējums, gļotādas iekaisums, stomatīts, sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Jūtīgums pret gaismu, izsitumi	Retāk Jūtīgums pret gaismu, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži Muguras sāpes, artralģija Bieži Mialģija	Retāk Muguras sāpes, artralģija, mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Nogurums, astēnija Bieži Perifēra tūska	Bieži Nogurums, astēnija
Izmeklējumi	Bieži Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts AsAT līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās	Bieži Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts ALAT līmenis Retāk Paaugstināti AsAT rādītāji, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs

CTCAE – Kopējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji, 4.02. redakcija (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

** Pamatojoties uz nīrpariba klīnisko pētījumu datiem. Tas attiecas ne tikai uz pivotālo ENGOT-OV16 monoterapijas pētījumu.

† Ietver šādus terminus: paaugstinātas jutības reakcijas, paaugstināta jutība pret zālēm, anafilaktoīdas reakcijas, zāļu izraisīti izsitumi, angioedēma un nātrene.

†† Ietver atmiņas traucējumus, koncentrēšanās traucējumus.

To pacienšu grupā, kurām Zejula sākumdeva atbilstoši ķermeņa masai vai trombocītu skaitam bija 200 mg, novērotās blakusparādības radās ar līdzīgu vai mazāku biežumu nekā to pacienšu grupā, kuras saņēma nemainīgu sākumdevu 300 mg (4. tabula).

Sīkāku informāciju par trombocitopēnijas, anēmijas un neitropēnijas rašanās biežumu skatīt turpmāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības (trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija), tostarp klīniskās diagnozes un/vai laboratoriskās atrades parasti tika konstatētas ārstēšanas ar nīrparibu sākumā, un to sastopamība laika gaitā samazinājās.

Pētījumos NOVA un PRIMA pacientēm, kurām bija piemērota terapija ar Zejula, hematoloģiskie raksturlielumi pētījuma sākumā bija šādi: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ≥ 1500 šūnas/ μ l, trombocīti $\geq 100\,000$ šūnas/ μ l un hemoglobīns ≥ 9 g/dl (NOVA) vai ≥ 10 g/dl (PRIMA). Klīniskajā programmā hematoloģisko nevēlamo blakusparādību aprūpe ietvēra laboratorisko kontroli un devas maiņu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumā PRIMA pacientēm, kurām Zejula sākumdeva tika izvēlēta atbilstoši sākotnējai ķermeņa masai vai trombocītu skaitam, ≥ 3 . pakāpes trombocitopēnija, anēmija un neitropēnija samazinājās attiecīgi no 48% līdz 21%, no 36% līdz 23% un no 24% līdz 15%, salīdzinot ar pacienšu grupu, kuras saņēma nemainīgu

sākumdevu 300 mg. Zāļu lietošana trombocitopēnijas, anēmijas un neitropēnijas dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc attiecīgi 3%, 3% un 2% pacienšu.

Trombocitopēnija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes trombocitopēnija radās 39% pacienšu Zejula grupā un 0,4% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 22 dienas (diapazons: no 15 līdz 335 dienām), bet ilguma mediāna bija 6 dienas (diapazons: no 1 līdz 374 dienām). Trombocitopēnijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 4% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 60% pacienšu, kuras lietoja Zejula, tika konstatēta jebkuras pakāpes trombocitopēnija, un 34% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes trombocitopēnija. Pacientēm ar sākotnējo trombocītu daudzumu zem $180 \times 10^9/l$ jebkuras pakāpes un 3./4. pakāpes trombocitopēnija tika konstatēta attiecīgi 76% un 45% gadījumu. Laika mediāna līdz trombocitopēnijas sākuma konstatācijai neatkarīgi no pakāpes un līdz 3./4. pakāpes trombocitopēnijas sākumam bija attiecīgi 22 un 23 dienas. Trombocitopēnija kā jauna blakusparādība pēc intensīvām devu izmaiņām pirmo divu ārstēšanas mēnešu laikā no 4. cikla tika konstatēta < 1,2% gadījumu. Jebkuras pakāpes trombocitopēnijas ilguma mediāna bija 23 dienas, un 3./4. pakāpes trombocitopēnijas ilguma mediāna bija 10 dienas. Ar Zejula ārstētajām pacientēm, kurām tiek konstatēta trombocitopēnija, ir iespējams palielināts hemorāģijas risks. Klīniskajā programmā trombocitopēnija tika ārstēta, kontrolējot laboratorisko izmeklējumu rezultātus, mainot devu un – gadījumos, kad tas bija nepieciešams, – pārlejot trombocītus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāļu lietošana trombocitopēnijas notikumu (trombocitopēnijas un samazināta trombocītu daudzuma) dēļ tika izbeigta apmēram 3% pacienšu.

Pētījumā NOVA asiņošana vienlaicīgi ar trombocitopēniju radās 48 no 367 (13%) pacientēm; visas vienlaicīgi ar trombocitopēniju radušās asiņošanas epizodes bija 1. vai 2. pakāpes, izņemot vienu gadījumu, kad 3. pakāpes petehijas un hematoma radās vienlaicīgi ar smagu nevēlamu blakusparādību pancitopēniju. Trombocitopēnija biežāk radās pacientēm, kurām sākotnējais trombocītu skaits bija mazāks par $180 \times 10^9/l$. Aptuveni 76% Zejula grupas pacienšu ar mazāku sākotnējo trombocītu skaitu (< $180 \times 10^9/l$) radās jebkādas pakāpes trombocitopēnija, bet 45% pacienšu radās 3.-4. pakāpes trombocitopēnija. Pancitopēnija ir novērota < 1% niraparibu lietojušo pacienšu.

Anēmija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes anēmija radās 31% pacienšu Zejula grupā un 2% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 80 dienas (diapazons: no 15 līdz 533 dienām), bet ilguma mediāna bija 7 dienas (diapazons: no 1 līdz 119 dienām). Anēmijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 2% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 50% pacienšu tika konstatēta jebkuras pakāpes anēmija, un 25% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes anēmija. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes anēmijas sākumam bija 42 dienas, un laika mediāna līdz 3./4. pakāpes anēmijas sākumam bija 85 dienas. Jebkuras pakāpes anēmijas ilguma mediāna bija 63 dienas, un 3./4. pakāpes anēmijas ilguma mediāna bija 8 dienas. Jebkuras pakāpes anēmija ārstēšanas ar Zejula laikā var nepāriet. Klīniskajā programmā anēmija tika ārstēta, kontrolējot laboratorisko izmeklējumu rezultātus, mainot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un – gadījumos, kad tas bija nepieciešams, – pārlejot eritrocītus. Zāļu lietošana anēmijas dēļ tika izbeigta 1% pacienšu.

Neitropēnija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes neitropēnija radās 21% pacienšu Zejula grupā un 1% pacienšu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajam rašanās brīdim bija 29 dienas (diapazons: no 15 līdz 421 dienai), bet ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: no 1 līdz 42 dienām). Neitropēnijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 2% niraparibu lietojušo pacienšu.

Pētījumā NOVA apmēram 30% pacienšu, kuras lietoja Zejula, tika konstatēta jebkuras pakāpes neitropēnija, un 20% pacienšu tika konstatēta 3./4. pakāpes neitropēnija. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes neitropēnijas sākumam bija 27 dienas, un laika mediāna līdz 3./4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 29 dienas. Jebkuras pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 26 dienas, un 3./4. pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 13 dienas. Papildus tam apmēram 6% ar niraparibu ārstēto pacienšu kā papildu līdzekli neitropēnijas ārstēšanai tika ievadīts granulocītu kolonijas stimulējošais faktors (*G-CSF*). Zāļu lietošana neitropēnijas dēļ tika izbeigta 2% pacienšu.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Klīniskajos pētījumos MDS/AML radās 1% ar Zejula ārstēto pacientu, un 41% gadījumu bija letāls iznākums. To sastopamība bija lielāka pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas divas vai vairāk platīna ķīmijterapijas līnijas un kurām pēc 75 mēnešus ilgas dzīvildzes novērošanas bija gBRCAmut. Visām pacientēm bija MDS/AML potenciāli veicinoši riska faktori pēc tam, kad viņas iepriekš bija saņēmušas ķīmijterapiju ar platīna grupas līdzekļiem. Daudzas no šīm pacientēm bija saņēmušas arī citas zāles, kas rada DNS bojājumus, un staru terapiju. Lielākā daļa ziņojumu bija par gBRCAmut nēsātājiem. Dažām pacientēm anamnēzē bija vēzis vai kaulu smadzeņu supresija.

Pētījumā PRIMA MDS/AML sastopamība bija 0,8% Zejula saņēmušajām pacientēm un 0,4% placebo saņēmušajām pacientēm.

Pētījumā NOVA pacientēm ar recidivējušu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas vismaz divas platīna ķīmijterapijas līnijas, kopējā MDS/AML sastopamība pēc 75 mēnešus ilgas novērošanas bija 3,8% Zejula saņēmušajām pacientēm un 1,7% placebo saņēmušajām pacientēm. gBRCAmut grupā un grupā bez gBRCAmut MDS/AML sastopamība Zejula saņēmušajām pacientēm bija attiecīgi 7,4 un 1,7%, un placebo saņēmušajām pacientēm tā bija attiecīgi 3,1 un 0,9%.

Hipertensija

Pētījumā PRIMA 3./4. pakāpes hipertensija radās 6% pacientu Zejula grupā un 1% pacientu placebo grupā, un laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības pirmajai epizodei bija 50 dienas (diapazons: no 1 līdz 589 dienām), bet ilguma mediāna bija 12 dienas (diapazons: no 1 līdz 61 dienai). Hipertensijas dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta 0% pacientu.

Pētījumā NOVA jebkuras pakāpes hipertensija tika konstatēta 19,3% ar Zejula ārstēto pacientu. 3./4. pakāpes hipertensija ir konstatēta 8,2% pacientu. Hipertensija tika viegli kontrolēta, lietojot antihipertensīvos līdzekļus. Zāļu lietošana hipertensijas dēļ tika izbeigta 1% pacientu.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par lietošanu bērniem nav veikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Zejula pārdozēšanas gadījumā nav īpašu ārstniecības līdzekļu, un pārdozēšanas simptomi nav noskaidroti. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem ir jānodrošina vispārējo uzturošo pasākumu veikšana un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XK02.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Niraparibs ir poli(ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) enzīmu PARP-1 un PARP-2, kam ir loma DNS bojājumu novēršanā, inhibitors. Pētījumos *in vitro* ir konstatēts, ka niraparība inducētā citotoksicitāte var ietvert PARP enzīmu aktivitātes inhibīciju un pastiprinātu PARP-DNS kompleksu veidošanos, izraisot DNS bojājumus, apoptozi un šūnu bojāeju. Palielināta niraparība inducēta citotoksicitāte tika konstatēta audzēja

šūnu līnijās ar vai bez krūts vēža antigēna (*BReast Cancer, BRCA*) 1 un krūts vēža antigēna 2 audzēja supresijas gēnu iztrūkuma. Ortotopiskos augstas pakāpes, seroza olnīcu vēža ksenotransplantātos pelēm ir konstatēts, ka nīrparībs samazīna audzēja augšanu gadījumos ar *BRCA* 1 un *BRCA* 2 mutācijām, bez *BRCA* mutācijām, bet ar homologās rekombīnācijas (HR) deficītu, kā arī audzējos bez *BRCA* mutācijām un bez konstatējama HR deficīta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Olnīcu vēža pirmās izvēles balstterapīja

PRIMA bija 3. fāzes, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā pacientes (n = 733), kurām bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz pirmās izvēles platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju, tika nejaušināti iedalītas grupās attiecībā 2:1 attiecīgi nīrparībs vai saskaņota placebo lietošanai. PRIMA sākumā 475 pacientes (no kurām 317 bija randomizētas nīrparība grupā, bet 158 – placebo grupā) lietoja 300 mg sākumdevu vienreiz dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Pētījumā PRIMA sākumdeva tika mainīta ar pētījuma protokola 2. grozījumiem. Turpmāk pacientes ar sākotnējo ķermeņa masu ≥ 77 kg un sākotnējo trombocītu skaitu $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ saņēma nīrparību 300 mg (n = 34) vai placebo vienreiz dienā (n = 21), bet pacientes ar sākotnējo ķermeņa masu < 77 kg vai sākotnējo trombocītu skaitu < 150 000/ μl saņēma nīrparību 200 mg (n = 122) vai placebo vienreiz dienā (n = 61).

Pētījuma grupās pacientes tika randomizētas pēc tam, kad bija pabeigts pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kurss kopā ar ķīrurgisku terapiju vai bez tās. Pacientes tika randomizētas 12 nedēļu laikā pēc pēdējā ķīmijterapijas cikla pirmās dienas.

Pacientes bija saņēmušas ≥ 6 līdz ≤ 9 platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kursus. Pēc intervāla citoreduktīvās ķīrurgiskās terapijas pacientes saņēma ≥ 2 platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas kursus. No šī pētījuma netika izslēgtas pacientes, kuras kopā ar ķīmijterapiju bija saņēmušas bevacizumabu, bet nevarēja lietot bevacizumabu balstterapijā. Pacientes nevarēja būt saņēmušas iepriekšēju *PARP* inhibitoru (*PARPi*) terapiju, tai skaitā nīrparību. Pacientēm, kuras bija saņēmušas neoadjuvantu ķīmijterapiju ar tai sekojošu intervāla citoreduktīvo ķīrurgisko terapiju, varēja būt saskatāma reziduāla slimība vai reziduālas slimības varēja nebūt. No pētījuma tika izslēgtas pacientes, kurām bija slimība III stadijā un ar primāru citoreduktīvo ķīrurgisko terapiju bija panākta pilnīga citoredukcija (t.i., nebija saskatāmas reziduālas slimības).

Randomizēšana grupās tika stratificēta pēc labākās atbildes reakcijas pirmās izvēles platīna savienojumu saturošas shēmas laikā (pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija), neoadjuvantās ķīmijterapijas (NAKT) (saņēma vai nesaņēma) un homologās rekombīnācijas deficīta (*homologous recombination deficiency, HRD*) statusa [pozitīvs (HR deficīts), negatīvs (funkcionāls HR) vai nav noteikts]. HRD statuss tika noteikts ar HRD testu audzēja audos, kas iegūti diagnozes noteikšanas laikā. Pirmās izvēles terapijas laikā CA-125 līmenim bija jābūt normas robežās (vai CA-125 samazinājums par > 90%), un tam bija jābūt stabilam vismaz 7 dienas.

Terapijas 1. cikla/1. dienā (C1/D1) pacientes sāka saņemt nīrparību 200 vai 300 mg vai saskaņotu placebo, kas bija jālieto vienreiz dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Klīnikas apmeklējumi bija jāveic katrā ciklā (4. nedēļas \pm 3 dienas).

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*), ko noteica ar maskētu, neatkarīgu, centrālizētu ekspertu novērtējumu (*BICR*) atbilstoši *RECIST* 1.1. redakcijai. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS*). *PFS* tika noteikta hierarhiski: vispirms pacientēm ar HR deficītu, bet pēc tam – visā pētījuma populācijā. Pacienšu vecuma mediāna bija 62 gadi, un nīrparība grupā tas bija diapazonā no 32 līdz 85 gadiem, bet placebo grupā – no 33 līdz 88 gadiem. Astoņdesmit deviņi procenti visu pacienšu bija baltās rases. Sešdesmit deviņiem procentiem nīrparība grupas pacienšu un 71% placebo grupas pacienšu pētījuma sākumā *ECOG* funkcionālais statuss bija 0. Visā pētījuma populācijā 65% pacienšu bija vēzis III stadijā, bet 35% pacienšu – IV stadijā. Visā populācijā primārā audzēja lokalizācija lielākajai daļai pacienšu ($\geq 80\%$) bija olnīca; lielākajai daļai pacienšu (> 90%) bija audzēji ar serozu histoloģiju. Sešdesmit septiņi procenti pacienšu saņēma NAKT. Sešdesmit deviņiem procentiem pacienšu bija pilnīga atbildes reakcija pret pirmās izvēles, platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju. Olnīcu vēža ārstēšanai bevacizumabu iepriekš bija lietojušas pavisam 6 pacientes nīrparība grupā.

PRIMA rezultāti liecināja, ka pacientēm nirapariba grupā *PSF* uzlabošanās bija statistiski ticami lielāka nekā pacientēm placebo grupā gan pētījuma populācijā ar HR deficītu, gan visā pētījuma populācijā (5. tabula un 1. un 2. attēls).

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra *PFS* pēc pirmās nākamās terapijas (*PFS2*) un *OS* (5. tabula).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PRIMA (atbilstoši *BICR*)

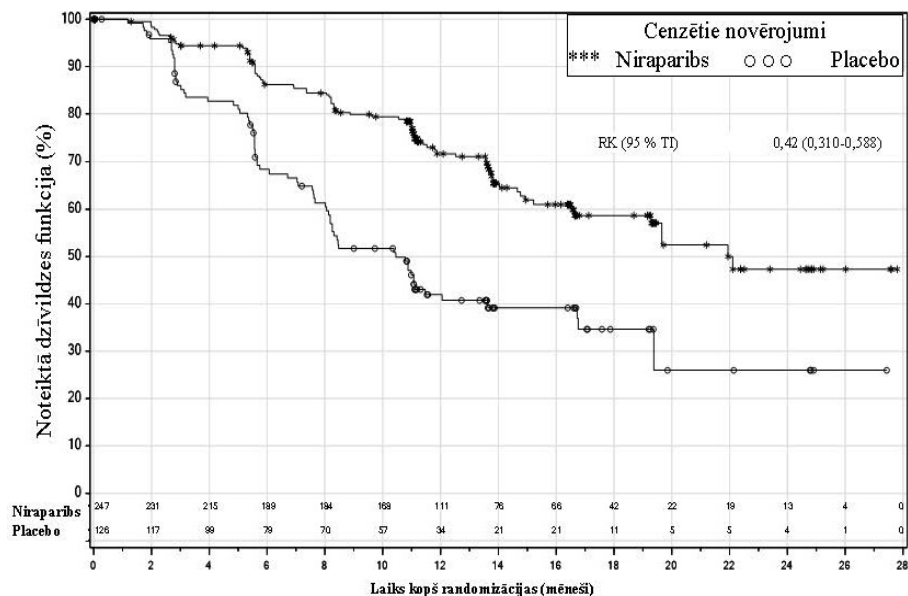
	Pētījuma populācija ar HR deficītu		Visa pētījuma populācija	
	niraparibs (N=247)	placebo (N=126)	niraparibs (N=487)	placebo (N=246)
<i>PFS</i> mediāna (95% TI)	21,9 (19,3–NA)	10,4 (8,1–12,1)	13,8 (11,5–14,9)	8,2 (7,3–8,5)
Riska koeficients (95% TI)	0,43 (0,31–0,59)		0,62 (0,50–0,76)	
p vērtība	<0,0001		<0,0001	
<i>PFS2</i>				
Riska koeficients (95% TI)	0,84 (0,485–1,453)		0,81 (0,577–1,139)	
<i>OS*</i>				
Riska koeficients (95% TI)	0,61 (0,265–1,388)		0,70 (0,44–1,11)	

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; NE = nav novērtējams (*not evaluable*); *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS2* = *PFS* pēc pirmās sekojošās terapijas.

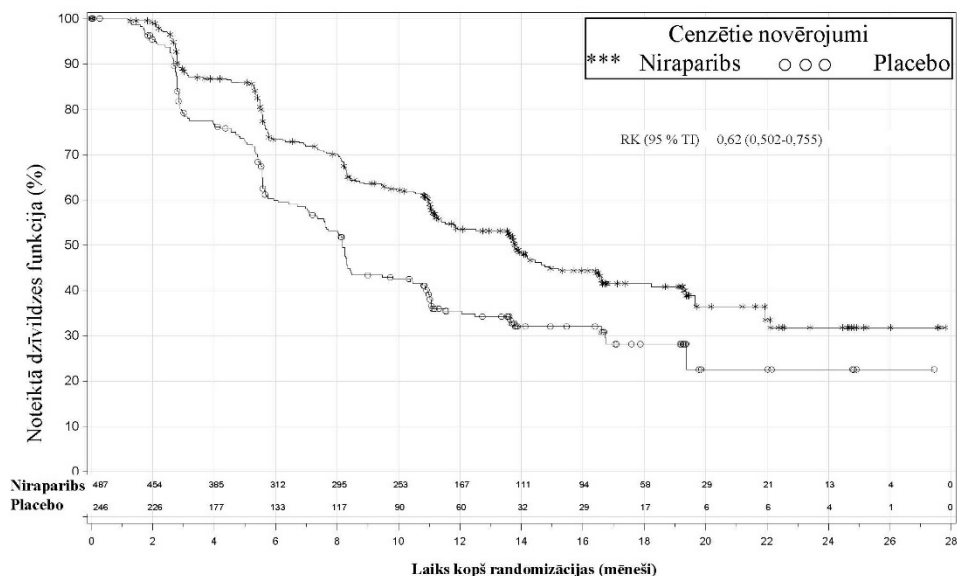
*Primārās *PFS* analīzes laikā dzīvildze divus gadus pēc randomizētās iedalīšanas grupās visā pētījuma populācijā noteikta 84% pacienšu Zejula grupā un 77% pacienšu placebo grupā.

Dati par *PFS2* un *OS* pašlaik vēl nav izstrādāti.

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientēm, kurām audzējā konstatēts HR deficīts – PRIMA (ITT populācija, N=373)



2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas visā pētījuma populācijā – PRIMA (ITT populācija, N=733)



Apakšgrupu analīze

Pētījuma populācijas apakšgrupā, kurā bija patientes ar HR deficītu un *BRC*A mut olnīcu vēzi (N = 223), riska koeficients bija 0,40 (95% TI: 0,27-0,62). Patientēm ar HR deficītu un bez *BRC*A mutācijas (N = 150) riska koeficients bija 0,50 (95% TI: 0,31-0,83). Pētījuma populācijā ar funkcionālu HR (N = 249) riska koeficients bija 0,68 (95% TI: 0,49-0,94).

Pētījuma apakšgrupā pacientēm, kurām Zejula 200 mg vai 300 mg deva tika izvēlēta atkarībā no sākotnējās ķermeņa masas vai trombocītu skaita, tika novērota līdzīga efektivitāte (pētnieka noteiktā *PFS*), un pētījuma populācijā ar HR deficītu riska koeficients bija 0,54 (95% TI: 0,33-0,91), bet visā pētījuma populācijā riska koeficients bija 0,68 (95% TI: 0,49-0,94). Apakšgrupā ar funkcionālu HR 200 mg deva šķietami panāca mazāku terapijas iedarbību nekā 300 mg deva.

Pret platīnu jutīga recidivējoša olnīcu vēža balstterapija

Nirapariba drošums un efektivitāte, to lietojot balstterapijā, tika pētīta 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā starptautiskā pētījumā (NOVA), kurā piedalījās pacientes ar recidivējošu pārsvarā augstas pakāpes, serozu, epiteliālo olnīcu, olvadu vai primāro peritoneālo vēzi, kam tika konstatēta jutība pret platīna savienojumiem, to definējot kā pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju uz priekšpēdējo platīna savienojumu saturošo terapiju ilgāk nekā sešus mēnešus. Lai varētu saņemt ārstēšanu ar niraparibu, pacientei pēc pēdējās platīna savienojumu saturošās ķīmijterapijas ir jābūt konstatētai atbildes reakcijai (pilnīgai vai daļējai). CA-125 rādītājiem pēc pēdējās platīna savienojumu saturošās terapijas ir jābūt normas robežās (vai ar > 90% samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējiem CA-125 rādītājiem), un tiem ir jābūt stabiliem vismaz 7 dienas. Pacientēm iepriekš nevarēja būt veikta ārstēšana ar *PARPi*, tostarp Zejula. Kritērijiem atbilstošās pacientes tika iedalītas vienā no divām grupām atkarībā no dzimumšūnu *BRCA* (*gBRCA*) mutāciju testa rezultātiem. Katrā grupā pacientes pēc nejaušības principa attiecībā 2:1 tika iedalītas (randomizētas) nirapariba un placebo grupās. Pacientes tika iedalītas *gBRCA*mut grupā, pamatojoties uz *gBRCA* analīzi pirms randomizācijas paņemtajiem asins paraugiem. Audzēja *BRCA* izmeklējums (*tBRCA*) mutācijas un homologās rekombinācijas deficīta (*homologous recombination deficiency, HRD*) noteikšanai tika veikts, izmantojot *HRD* testu, lai izmeklētu sākotnējās diagnozes uzstādīšanas brīdī vai recidīva konstatēšanas brīdī paņemtos audzēja audus.

Randomizācija katrā grupā tika stratificēta atkarībā no laika līdz progresēšanai kopš priekšpēdējās platīna savienojumu saturošās terapijas pirms dalības pētījumā uzsākšanas (no 6 līdz < 12 mēnešiem un ≥ 12 mēnešiem), no tā, vai apvienojumā ar priekšpēdējo vai pēdējo platīna savienojumu saturošo režīmu bija vai nebija lietots bevacizumabs, kā arī atkarībā no vislabākās atbildes reakcijas pēdējā platīna savienojumu saturošās shēmas laikā (pilnīga atbildes reakcija un daļēja atbildes reakcija).

Pacientēm terapija 1. ciklā/1. dienā (C1/D1) tika uzsākta ar niraparibu 300 mg vai tam atbilstošo placebo, to lietojot vienu reizi dienā nepārtrauktos 28 dienu ciklos. Katrā ciklā (4 nedēļas ± 3 dienas) bija klīniskas apmeklējumi.

Pētījumā NOVA 48% pacienšu zāļu lietošana tika pārtraukta 1. ciklā. Apmēram 47% pacienšu 2. ciklā atsāka lietot zāles mazākā devā.

Visbiežāk ar niraparibu ārstētajām pacientēm lietotā deva pētījumā NOVA bija 200 mg.

Dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival, PFS*) tika noteikta saskaņā ar *RECIST* kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versija 1.1) vai pēc klīniskajām pazīmēm un simptomiem, kā arī paaugstināta CA-125 līmeņa. *PFS* tika noteikta no randomizācijas brīža (kas notika līdz 8 nedēļām pēc ķīmijterapijas beigām) līdz slimības progresēšanai vai nāves iestāšanās brīdim.

Primārās efektivitātes analīzes atkarībā no *PFS* rādītājiem rezultāti tika noteikti, centralizēti veicot maskētu, neatkarīgu izvērtējumu, un tie tika prognozēti un izvērtēti grupai ar *gBRCA*mut un grupai bez *gBRCA*mut atsevišķi. Kopējās dzīvildzes (*overall survival, OS*) analīze bija sekundārais iznākumu vērtēšanas rādītājs.

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija laikposms bez ķīmijterapijas (*chemotherapy-free interval, CFI*), laiks līdz pirmajai sekojošajai terapijai (*time to first subsequent therapy, TFST*), *PFS* pēc pirmās sekojošās terapijas (*PFS2*) un *OS*.

Demogrāfiskie rādītāji, sākotnējie slimības parametri un līdzšinējā ārstēšana, kopumā ņemot, bija labi līdzsvaroti starp nirapariba un placebo grupām *gBRCA*mut (n = 203) un bez *gBRCA*mut (n = 350) kohortās. Vecuma mediāna terapijas grupās un kohortās bija robežās no 57 līdz 63 gadiem. Audzēja primārā lokalizācija vairumam pacienšu (> 80%) katrā kohortā bija olnīcas; vairumam pacienšu (> 84%) bija audzējs ar serozu histoloģiju. Proporcioniāli liels daudzums pacienšu abās terapijas grupās abās kohortās iepriekš bija

saņēmušas 3 vai vairāk ķīmijterapijas kursus, tostarp attiecīgi 49% un 34% nirapariba grupas pacientu *gBRCA*mut un bez *gBRCA*mut kohortās. Lielākā daļa pacientu bija vecumā no 18 līdz 64 gadiem (78%), baltās rases (86%) un ar vispārējā stāvokļa rādītāju 0 (68%) pēc *ECOG* skalas.

*gBRCA*mut kohortā terapijas ciklu skaita mediāna nirapariba grupā (14 cikli) bija lielāka nekā placebo grupā (7 cikli). Salīdzinot ar placebo grupu (16,9%), vairāk pacientu nirapariba grupā (54,4%) turpināja terapiju ilgāk nekā 12 mēnešus.

Kopējā bez *gBRCA*mut kohortā terapijas ciklu skaita mediāna nirapariba grupā (8 cikli) bija lielāka nekā placebo grupā (5 cikli). Salīdzinot ar placebo grupu (21,1%), vairāk pacientu nirapariba grupā (34,2%) turpināja terapiju ilgāk nekā 12 mēnešus.

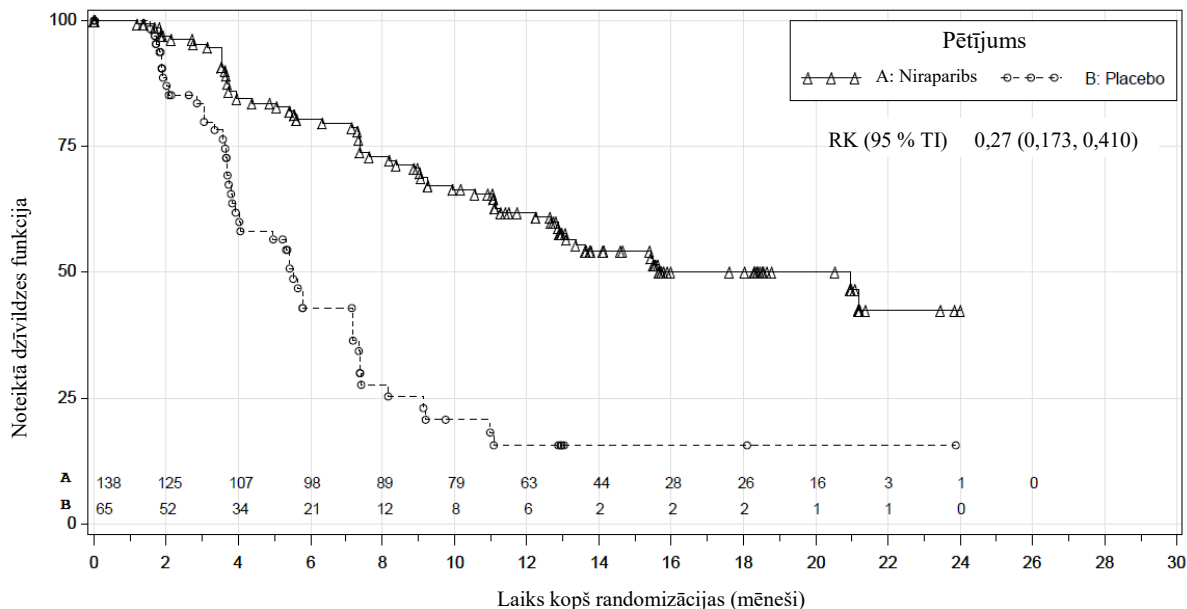
Pētījumā tika sasniegts galvenais mērķis – statistiski nozīmīgs *PFS* palielinājums, lietojot niraparibu monoterapijas veidā balstītajai, salīdzinājumā ar placebo *gBRCA*mut kohortā, kā arī kopējā bez *gBRCA*mut kohortā. 6. tabulā un 3. un 4. attēlā ir redzami *PFS* primārā mērķa kritērija rezultāti primārajās efektivitātes populācijās (*gBRCA*mut kohortā un kopējā bez *gBRCA*mut kohortā).

6. tabula. Kopsavilkums par primārajiem objektīvajiem mērķa rezultātiem pētījumā NOVA

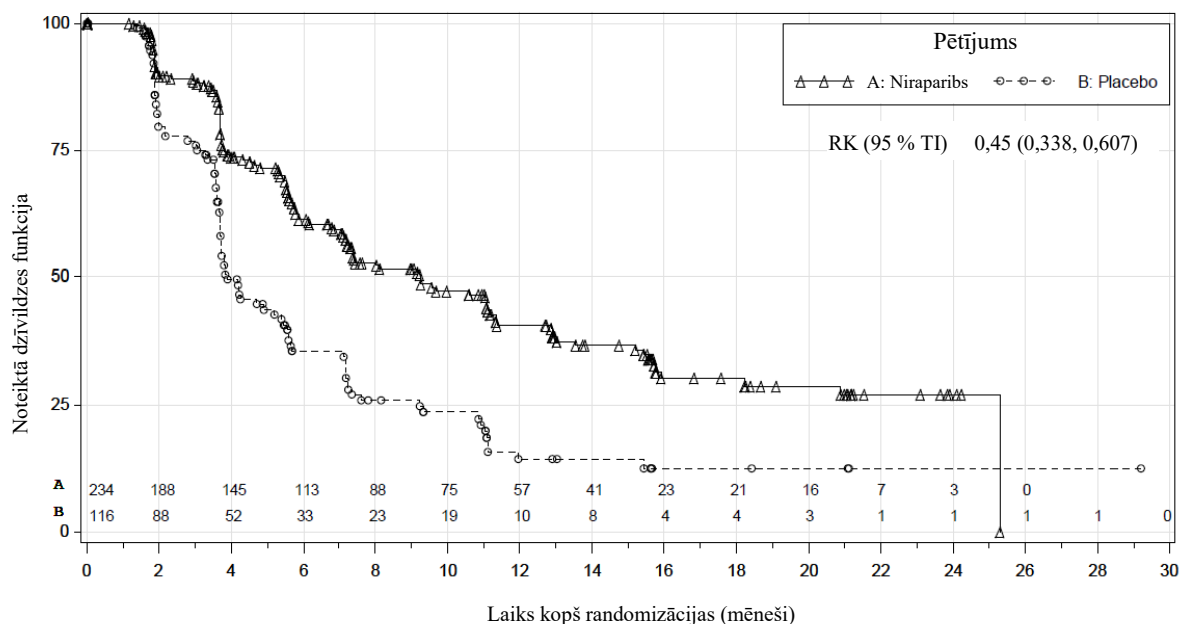
	<i>gBRCA</i> mut kohorta		Kohorta bez <i>gBRCA</i> mut	
	niraparibs (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparibs (N = 234)	placebo (N = 116)
<i>PFS</i> mediāna (95% TI)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Riska koeficients (RK) (Nir.:plac.) (95% TI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; NE= nav novērtējams.

3. attēls: Kaplāna-Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas grafiks *gBRCA*mut kohortā, pamatojoties uz *IRC* novērtējumu – NOVA (*ITT* populācija, N = 203)



4. attēls: Kaplāna-Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas grafiks kopējā kohortā bez gBRCAmut, pamatojoties uz IRC novērtējumu - NOVA (ITT populācija, N = 350)



Pētījuma NOVA sekundārie mērķa rezultāti

Galīgās analīzes laikā *PFS2* mediāna gBRCAmut grupā bija 29,9 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 22,7 mēnešiem placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,70, 95% TI: 0,50, 0,97). *PFS2* mediāna grupā bez gBRCAmut bija 19,5 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 16,1 mēnesi placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,80, 95% TI: 0,63, 1,02).

Kopējās dzīvildzes galīgās analīzes laikā *OS* mediāna gBRCAmut grupā (n = 203) bija 40,9 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 38,1 mēnesi placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 0,85, 95% TI: 0,61, 1,20). gBRCAmut grupā iegūtie rezultāti bija apkopoti par 76%. *OS* mediāna grupā bez gBRCAmut (n = 350) bija 31,0 mēneši ar niraparibu ārstētajām pacientēm salīdzinājumā ar 34,8 mēnešiem placebo saņēmušajām pacientēm (RK = 1,06, 95% TI: 0,81, 1,37). Grupā bez gBRCAmut iegūtie rezultāti bija apkopoti par 79%.

Pacienšu novērtēto rezultātu (*patient-reported outcome, PRO*) dati, kuri tika iegūti, izmantojot validētus izpētes līdzekļus (*FOSI* un *EQ-5D*), liecina, ka ar niraparibu ārstētās pacientes attiecībā uz dzīves kvalitātes (DzK) rādītājiem nav norādījušas uz atšķirībām, salīdzinot ar placebo.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Zejula lietošanas pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, ārstējot olnīcu karcinomu (izņemot rabdomyosarkomu un germinogēnus audzējus).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 300 mg nirapariba devas lietošanas tukšā dūšā tas plazmā bija konstatējams 30 minūšu laikā, un vidējā maksimālā nirapariba koncentrācija plazmā (C_{max}) tika sasniegta pēc apmēram 3 stundām [804 ng/ml (% CV:50,2%)]. Pēc vairāku 30 mg līdz 400 mg devu perorālas lietošanas vienu reizi dienā nirapariba akumulācija bija 2 līdz 3 reizes lielāka.

Palielinot niraparība devu no 30 mg līdz 400 mg, tā sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās proporcionāli lietotajai devai. Niraparība absolūtā biopieejamība ir apmēram 73%, kas liecina par minimālu pirmā loka metabolismu. Niraparība populācijas farmakokinētikas analizē tika noteikts, ka biopieejamības mainīguma variāciju koeficients (CV) ir 31%.

Pēc treknas maltītes pacientiem ar norobežotiem audzējiem niraparība tablešu C_{max} un AUC_{inf} palielinājās attiecīgi par 11% un 28%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir pierādīta tablešu un kapsulu zāļu formas bioekvivalence. Pēc vai nu vienas niraparība 300 mg tabletes, vai triju niraparība 100 mg kapsulu lietošanas tukšā dūšā 108 pacientēm, kurām bija norobežoti audzēji, niraparība C_{max} , AUC_{last} un AUC_{∞} vērtību ģeometriski vidējā attiecība 90% ticamības intervālā pēc tablešu un kapsulu lietošanas bija bioekvivalences robežās (0,80 un 1,25).

Izkliede

Niraparibs mēreni saistījās ar proteīniem cilvēka plazmā (83%) – galvenokārt ar seruma albumīnu. Niraparība populācijas farmakokinētikas analizē šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) vēža pacientēm (pamatojoties uz pacientu ar ķermeņa masu 70 kg) bija 1,311 l (CV 116%), kas liecina par plašu niraparība izklijedi audos.

Biotransformācija

Niraparību metabolizē galvenokārt karboksilesterāzes, veidojot galveno neaktīvo metabolītu M1. Masu balansa pētījumā M1 un M10 (turpmāk veidojošies M1 glikuronīdi) bija galvenie cirkulējošie metabolīti.

Eliminācija

Pēc vienreizējas 300 mg niraparība devas perorālas lietošanas niraparība vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija robežās no 48 līdz 51 stundai (apmēram 2 diennaktis). Populācijas farmakokinētikas analizē niraparība šķietamais kopējais klīrenss (CL/F) vēža pacientēm bija 16,5 l/h (CV 23,4%).

Niraparība eliminācija notiek galvenokārt caur aknu un žults izvades sistēmu un nierēm. Pēc vienreizējas 300 mg [^{14}C]-niraparība devas perorālas lietošanas vidēji 86,2% (robežās no 71% līdz 91%) no devas tika izvadīti ar urīnu un fēcēm 21 dienas laikā. Radioaktivitātes izvade ar urīnu bija 47,5% (robežās no 33,4% līdz 60,2%), bet ar fēcēm 38,8% (robežās no 28,3% līdz 47%) no devas. 6 dienu laikā ņemtajos paraugos 40% no devas urīnā tika konstatēti galvenokārt metabolītu veidā, savukārt 31,6% no devas tika konstatēti fēcēs galvenokārt neizmainīta niraparība veidā.

Īpašas pacienšu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas datu analizē tika konstatēts, ka pacientēm ar viegliem (kreatinīna klīrenss 60-90 ml/min) un vidēji smagiem (30-60 ml/min) nieru darbības traucējumiem niraparība klīrenss bija nedaudz samazināts, salīdzinot ar pacientēm ar normālu nieru darbību (par 7-17% lielāka iedarbība vieglu nieru darbības traucējumu, par 17-38% - vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā). Iedarbības atšķirību dēļ deva īpaši nav jāpielāgo. Klīniskajos pētījumos netika konstatēta neviena paciente ar esošiem smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju, kurai būtu nepieciešama hemodialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos iegūto pacienšu populāciju farmakokinētikas datu analizē tika konstatēts, ka esoši viegli aknu darbības traucējumi ($n = 155$) neietekmē niraparība klīrensu. Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacientes ar vēzi un kurā izmantoja NCI-ODWG kritērijus, lai klasificētu aknu darbības traucējumu pakāpi, niraparība AUC_{inf} pēc vienas 300 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($n = 8$) bija 1,56 (90% TI: 1,06, 2,30) reizes lielāks nekā AUC_{inf} pacientēm ar normālu aknu darbību ($n = 9$). Pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama niraparība devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vidēji smagi aknu darbības traucējumi neietekmēja niraparība C_{max} vai

niraparība saistīšanos ar proteīniem. Niraparība farmakokinētika pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav vērtēta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa, vecums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka ķermeņa masas pieaugums palielina niraparība izkliedes tilpumu. Ķermeņa masas ietekme uz niraparība klīrensu vai kopējo iedarbību netika konstatēta. No farmakokinētikas viedokļa deva nav īpaši jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai.

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka, palielinoties vecumam, niraparība klīrenss samazinās. Paredzams, ka vidējā iedarbība 91 gadu vecai pacientei būs par 23% lielāka nekā 30 gadus vecai pacientei. Vecuma ietekme netiek uzskatīta par pamatu devas pielāgošanai.

Dati par dažādām rasēm nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par rases ietekmi uz niraparība farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Pētījumi nolūkā pētīt niraparība farmakokinētiku bērniem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija

Niraparibs *in vitro* inhibēja dopamīna transportvielu DAT koncentrācijās, kas bija zemākas par iedarbību cilvēkiem. Pelēm vienreizējas niraparība devas paaugstināja intracelulāro dopamīna un smadzeņu garozā esošo metabolītu koncentrāciju. Vienā no diviem vienas devas pētījumiem pelēm tika konstatēta lokomotorās aktivitātes samazināšanās. Šīs atrades klīniskais nozīmīgums nav zināms. Ietekme uz uzvedības un/vai neirolģiskās funkcijas rādītājiem ar žurkām un suņiem veiktos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kuros paredzamā iedarbība uz CNS bija līdzīga vai mazāka par paredzamo terapeitisko iedarbību, nav konstatēta.

Atkārtotu devu toksicitāte

Žurkām un suņiem tika novērota spermatoģenēzes vājināšanās, kas vairumā gadījumu bija atgriezeniska četrus nedēļus laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, ja aktīvās vielas iedarbības intensitāte bija mazāka par klīniskajā praksē izmantojamo.

Genotoksicitāte

Niraparibs nebija mutagēns Eimsa (*Ames*) baktēriju reversās mutācijas testā, taču bija klastogēns *in vitro* veiktā zīdītāju hromosomu aberāciju testā un *in vivo* veiktā žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā. Šī klastogenitāte saskan ar no niraparība primārās farmakoloģijas izrietošo genoma nestabilitāti un liecina par potenciālu genotoksicitāti cilvēkiem.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumi par niraparība toksisko ietekmi uz vairošanos un attīstību nav veikti.

Kancerogenitāte

Pētījumi par niraparība kancerogenitāti nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Krospovidons

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliska celuloze (E460)
Povidons (E1201)
Koloidāls silīcija dioksīds, hidratēts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai liela mitruma apstākļos aizsargātu tabletes pret ūdens uzsūkšanos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija/vinila/ akrila blisteri kartona kastītēs pa 84 un 56 apvalkotajām tabletēm, vai OPA/alumīnija/PVH/alumīnija/vinila/ akrila/papīra bērniem neatverami blisteri kartona kastītēs pa 84 un 56 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 16. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Cietās kapsulas un apvalkotās tabletes:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Īrija

Apvalkotās tabletes:
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Īrija

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (<i>PAES</i>): lai turpinātu pētīt nīrāparība efektivitāti balstterapijā pieaugušām pacientēm ar progresējošu epiteliālu (<i>FIGO</i> III un IV stadijas) augstas pakāpes olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pirmās līnijas platīna savienojumu saturošas ķīmijterapijas, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma <i>PRIMA OS</i> galīgās analīzes rezultāti un aktualizēti <i>OS</i> , <i>TFST</i> , <i>PFS-2</i> analīžu rezultāti, un nākamās pretvēža terapijas iznākumi.	2025. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejuļa 100 mg cietās kapsulas
niraparibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un tartrazīnu (E 102). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

84 × 1 cietā kapsula

56 × 1 cietā kapsula

28 × 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1235/001 84 cietās kapsulas
EU/1/17/1235/002 56 cietās kapsulas
EU/1/17/1235/003 28 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

zejula

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejula 100 mg kapsulas
niraparibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejula 100 mg apvalkotās tabletes
niraparibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1235/004 56 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1235/005 84 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1235/006 56 apvalkotās tablets bērniem neatveramos blisteros
EU/1/17/1235/007 84 apvalkotās tablets bērniem neatveramos blisteros

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

zejula tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zejula 100 mg tabletes
niraparibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zejula 100 mg cietās kapsulas niraparibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zejula un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zejula lietošanas
3. Kā lietot Zejula
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zejula
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zejula un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Zejula un kā tās darbojas

Zejula sastāvā esošā aktīvā viela ir niraparibs. Niraparibs ir pretvēža zāļu veids, ko sauc par *PARP* inhibitoru. *PARP* inhibitori bloķē enzīmu, kura nosaukums ir poli [adenozīndifosfātriboze] polimerāze (*PARP*). *PARP* palīdz šūnām novērst DNS bojājumus, tāpēc, to bloķējot, tiek panākts, ka nav iespējama vēža šūnu DNS atjaunošanās. Rezultātā vēža šūnas iet bojā, tādējādi palīdzot kontrolēt vēzi.

Kādam nolūkam lieto Zejula

Zejula lieto olnīcu, olvadu (sievietes reproduktīvās sistēmas daļa, kas savieno olnīcas un dzemdi) vai vēderplēves (vēdera dobuma apvalks) vēža ārstēšanai pieaugušām sievietēm.

Zejula lieto šādos vēža gadījumos:

- ja uz vēzi ir iedarbojusies pirmā ārstēšana ar platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju vai
- ja pēc tam, kad uz vēzi sākotnēji ir iedarbojusies iepriekš lietotā ārstēšana ar standarta platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju, tas ir atjaunojies (recidivējis).

2. Kas Jums jāzina pirms Zejula lietošanas

Nelietojiet Zejula šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret niraparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas vai to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja uz Jums varētu attiekties jebkas no tālāk tekstā minētā.

Mazs balto asins šūnu daudzums

Zejula samazina asins šūnu daudzumu (piemēram, sarkano asins šūnu daudzumu (anēmija), balto asins šūnu daudzumu (neitropēnija)) vai asinīs esošo trombocītu daudzumu (trombocitopēnija). Iespējamās pazīmes un simptomi, kam būtu jāpievērš pastiprināta uzmanība, ir drudzis vai infekcija un patoloģiska asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai asiņošana (papildu informāciju skatīt 4. punktā). Jūsu ārsts terapijas laikā Jums

regulāri veiks asins analīzes.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Retos gadījumos mazs asins šūnu daudzums var būt nopietnāku kaulu smadzeņu bojājumu (piemēram, mielodisplastiskā sindroma (MDS) vai akūtas mieloleikozes (AML)) pazīme. Nolūkā konstatēt šos traucējumus Jūsu ārsts var izlemt pārbaudīt Jūsu kaulu smadzenes.

Augsts asinsspiediens

Zejuļa var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, kas dažos gadījumos var būt smagā formā. Visā terapijas laikā ārsts Jums regulāri mērīs asinsspiedienu. Ārsts, iespējams, Jums nozīmēs arī zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai un nepieciešamības gadījumā koriģēs Zejuļa devu. Ārsts var ieteikt Jums veikt asinsspiediena kontroli mājās un norādīt, kādos gadījumos ar viņu sazināties, ja asinsspiediens paaugstinās.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Ar Zejuļa lietošanu ir bijusi saistīta reta neiroloģiska blakusparādība, ko sauc par PRES. Ja kopā ar paaugstinātu asinsspiedienu vai bez tā Jums rodas galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Zejuļa nedrīkst lietot bērni līdz 18 gadu vecumam. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Zejuļa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot.

Grūtniecība

Zejuļa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu mazulim. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums Zejuļa lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi, kā arī jāturpina ļoti efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošana 6 mēnešus pēc pēdējās zāļu devas lietošanas. Jūsu ārsts Jums pirms terapijas uzsākšanas lūgs apstiprināt, ka neesat grūtniece, veicot izmeklējumu grūtniecības noteikšanai. Ja Jums Zejuļa lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Zejuļa nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai tās izdalās mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms sākt Zejuļa lietošanu, Jums barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to drīkst atsākt ne ātrāk kā 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas lietošanas. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zejuļa lietošanas laikā Jums ir iespējams vājums, nespēja koncentrēties, nogurums vai reibonis, un šī iemesla dēļ var būt ietekmēta Jūsu spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Zejuļa satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zejuļa satur tartrazīnu (E 102)

Tas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Zejuļa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Olnīcu vēža ārstēšanai, ja tas reaģējis uz pirmo ārstēšanu ar platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju
Ieteicamā sākumdeva ir 200 mg (divas 100 mg kapsulas), kas jālieto vienlaicīgi vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Ja pirms ārstēšanas sākuma Jūsu ķermeņa masa ir ≥ 77 kg, un trombocītu skaits asinīs ir $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg kapsulas), kas jālieto vienlaicīgi vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Olnīcu vēža ārstēšanai, ja tas atjaunojies (recidivējis)
Ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg kapsulas) vienlaicīgi vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lietojiet Zejula katru dienu apmēram vienā laikā. Lietojot Zejula pirms gulētiešanas, iespējams, var novērst sliktu dūšu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts var pielāgot Jums nepieciešamo sākumdevu.

Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot nelielu ūdeni. Kapsulas nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Tas nodrošinās, ka zāles iedarbosies pēc iespējas labāk.

Ja Jums tiks konstatētas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, nogurums, patoloģiska asiņošana/asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās, anēmija), Jūsu ārsts, iespējams, ieteiks mazāku devu.

Jūsu ārsts regulāri Jūs pārbaudīs, un parasti Jūs turpināsiet lietot Zejula tik ilgi, cik Jums no to lietošanas būs ieguvums, kā arī nebūs nepieņemamu nevēlamu blakusparādību.

Ja esat lietojusi Zejula vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi lielāku devu, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsusi lietot Zejula

Ja izlaižat devu vai pēc Zejula lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja konstatējat jebkuru no šādām nopietnām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai asiņošana, kas pēc savainošanās turpinās ilgāk nekā parasti (šīs pazīmes var liecināt par samazinātu trombocītu daudzumu asinīs (trombocitopēniju)).
- Elpas trūkums, ļoti liels nogurums, ādas bālums vai ātra sirdsdarbība (šīs pazīmes var liecināt par samazinātu sarkano asins šūnu daudzumu (anēmiju)).
- Drudzis vai infekcija — samazināts balto asins šūnu daudzums (neitropēnija) var palielināt infekcijas risku. Iespējamās pazīmes ir drudzis, drebuļi, vājuma vai apjukuma sajūta, klepus, sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot. Dažas infekcijas var būt smagas un izraisīt nāvi.
- Balto asins šūnu daudzuma samazināšanās asinīs (leikopēnija).

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Alerģiska reakcija (arī smaga alerģiska reakcija, kas var apdraudēt dzīvību). Pazīmes ir piepacelti un niezoši izsitumi (nātrene) un tūska, kas dažkārt skar seju vai muti (angioedēma), izraisot apgrūtinātu elpošanu, un kolapss vai samaņas zudums.
- Mazs asins šūnu skaits, kuru rada kaulu smadzeņu problēmas vai asins vēzis, kas sākas ar kaulu smadzeņu “mielodisplastisko sindromu” (MDS) vai “akūtu mieloleikozi” (AML).

Retāk (iespējamas līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Drudzis kopā ar mazu balto asins šūnu skaitu (febrila neitropēnija).
- Sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija).

Reti (iespējamas līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Pēkšņa asinsspiediena paaugstināšanās, kuras gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība un kas var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.
- Galvas smadzeņu darbības traucējumi, kuru simptomi var būt krampji (krampju lēkmes), galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms jeb *PRES*), kuru gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība un kas var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.

Konstatējot jebkādas citas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu. Iespējamās blakusparādības ir:

Ļoti bieži (iespējamas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- samazināts leukocītu skaits asinīs;
- samazināts trombocītu skaits asinīs;
- samazināts eritrocītu skaits asinīs (anēmija);
- nogurums;
- vājums;
- aizcietējums;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- bezmiegs;
- galvassāpes;
- samazināta ēstgriba;
- iesnas vai aizlikts deguns;
- caureja;
- elpas trūkums;
- muguras sāpes;
- locītavu sāpes;
- augsts asinsspiediens;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- reibonis;
- klepus;
- urīnceļu infekcija;
- sirdsklauves (sajūta, ka sirds darbojas neregulāri vai sitas stiprāk nekā parasti).

Bieži (iespējamas līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- saules apdegumam līdzīgas reakcijas pēc gaismas iedarbības;
- pēdu, potīšu, kāju un/vai plaukstu pietūkums;
- zema kālija koncentrācija asinīs;
- muti/degunu un plaušas savienojošo elpceļu iekaisums vai pietūkums, bronhīts;
- vēdera pūšanās;
- raižu sajūta, nervozitāte, nemiers;
- skumju, nomāktības sajūta;
- deguna asiņošana;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- muskuļu sāpes;
- traucēta koncentrēšanās, izpratne, atmiņa un domāšana (kognitīvie traucējumi);
- acu apsārtums;
- ātra sirds darbība var izraisīt reiboni, sāpes krūškurvī vai elpas trūkumu;
- sausums mutē;
- iekaisums mutē un/vai gremošanas traktā;
- izsitumi;

- paaugstināti asins analīžu rādītāji;
- normai neatbilstoši asins analīžu rādītāji;
- neparasta garša mutē.

Retāk (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- apjukuma stāvoklis;
- plaušu iekaisums, kas var izraisīt elpas trūkumu un apgrūtinātu elpošanu (neinfekciozs pneimonīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zejula

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zejula satur

- Aktīvā viela ir niraparibs. Katra cietā kapsula satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:
kapsulas saturs: magnija stearāts, laktozes monohidrāts;
kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E 171), želatīns, briljantzilais FCF (E 133), eritrozīns (E 127), tartrazīns (E 102);
drukas tinte: šellaka (E 904), propilēnglikols (E 1520), kālija hidroksīds (E 525), melnais dzelzs oksīds (E 172), nātrija hidroksīds (E 524), povidons (E 1201) un titāna dioksīds (E 171).

Šīs zāles satur laktozi un tartrazīnu. Papildu informāciju skatīt 2. punktā.

Zejula ārējais izskats un iepakojums

Zejula cietajām kapsulām ir balts, necaurredzams korpuss un necaurredzams purpursarkanas krāsas vāciņš. Uz baltā, necaurredzamā kapsulas korpusa ir melnas tintes uzdruka „100 mg”, bet uz purpursarkanā kapsula vāciņa ir baltas tintes uzdruka „Niraparib”. Kapsulās ir baltas līdz gandrīz baltas krāsas pulveris.

Cietās kapsulas ir iepakotas dozējamu vienību blisteros pa

- 84 × 1 cietajai kapsulai,
- 56 × 1 cietajai kapsulai,
- 28 × 1 cietajai kapsulai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zejula 100 mg apvalkotās tabletes niraparibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zejula un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zejula lietošanas
3. Kā lietot Zejula
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zejula
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zejula un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Zejula un kā tās darbojas

Zejula sastāvā esošā aktīvā viela ir niraparibs. Niraparibs ir pretvēža zāļu veids, ko sauc par *PARP* inhibitoru. *PARP* inhibitori bloķē enzīmu, kura nosaukums ir poli [adenozīndifosfātriboze] polimerāze (*PARP*). *PARP* palīdz šūnām novērst DNS bojājumus, tāpēc, to bloķējot, tiek panākts, ka nav iespējama vēža šūnu DNS atjaunošanās. Rezultātā vēža šūnas iet bojā, tādējādi palīdzot kontrolēt vēzi.

Kādam nolūkam lieto Zejula

Zejula lieto olnīcu, olvadu (sievietes reproduktīvās sistēmas daļa, kas savieno olnīcas un dzemdi) vai vēderplēves (vēdera dobuma apvalks) vēža ārstēšanai pieaugušām sievietēm.

Zejula lieto šādos vēža gadījumos:

- ja uz vēzi ir iedarbojusies pirmā ārstēšana ar platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju vai
- ja pēc tam, kad uz vēzi sākotnēji ir iedarbojusies iepriekš lietotā ārstēšana ar standarta platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju, tas ir atjaunojies (recidivējis).

2. Kas Jums jāzina pirms Zejula lietošanas

Nelietojiet Zejula šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret niraparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas vai to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja uz Jums varētu attiekties jebkas no tālāk tekstā minētā.

Mazs balto asins šūnu daudzums

Zejuļa samazina asins šūnu daudzumu (piemēram, sarkano asins šūnu daudzumu (anēmija), balto asins šūnu daudzumu (neitropēnija)) vai asinīs esošo trombocītu daudzumu (trombocitopēnija). Iespējamās pazīmes un simptomi, kam būtu jāpievērš pastiprināta uzmanība, ir drudzis vai infekcija un patoloģiska asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai asiņošana (papildu informāciju skatīt 4. punktā). Jūsu ārsts terapijas laikā Jums regulāri veiks asins analīzes.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Retos gadījumos mazs asins šūnu daudzums var būt nopietnāku kaulu smadzeņu bojājumu (piemēram, mielodisplastiskā sindroma (MDS) vai akūtas mieloleikozes (AML)) pazīme. Nolikā konstatēt šos traucējumus, Jūsu ārsts var izlemt pārbaudīt Jūsu kaulu smadzenes.

Augsts asinsspiediens

Zejuļa var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos, kas dažos gadījumos var būt smagā formā. Visā terapijas laikā ārsts Jums regulāri mērīs asinsspiedienu. Ārsts, iespējams, Jums nozīmēs arī zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai un nepieciešamības gadījumā koriģēs Zejuļa devu. Ārsts var ieteikt Jums veikt asinsspiediena kontroli mājās un norādīt, kādos gadījumos ar viņu sazināties, ja asinsspiediens paaugstinās.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Ar Zejuļa lietošanu ir bijusi saistīta reta neiroloģiska blakusparādība, ko sauc par PRES. Ja kopā ar paaugstinātu asinsspiedienu vai bez tā Jums rodas galvassāpes, redzes izmaiņas, apjukums vai krampji, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Zejuļa nedrīkst lietot bērni līdz 18 gadu vecumam. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Zejuļa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot.

Grūtniecība

Zejuļa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu mazulim. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sievietē, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums Zejuļa lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi, kā arī jāturpina ļoti efektīvu kontracepcijas līdzekļu lietošana 6 mēnešus pēc pēdējās zāļu devas lietošanas. Jūsu ārsts Jums pirms terapijas uzsākšanas lūgs apstiprināt, ka neesat grūtniece, veicot izmeklējumu grūtniecības noteikšanai. Ja Jums Zejuļa lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Zejuļa nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai tās izdalās mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms sākt Zejuļa lietošanu, Jums barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to drīkst atsākt ne ātrāk kā 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas lietošanas. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zejuļa lietošanas laikā Jums ir iespējams vājums, nespēja koncentrēties, nogurums vai reibonis, un šī iemesla dēļ var būt ietekmēta Jūsu spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Zejuļa satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Zejula

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Olnīcu vēža ārstēšanai, ja tas reaģējis uz pirmo ārstēšanu ar platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju
Ieteicamā sākumdeva ir 200 mg (divas 100 mg tabletes), kas jālieto vienlaicīgi vienu reizi dienā tukšā dūšā (vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes) vai ar vieglu maltīti. Ja pirms ārstēšanas sākuma Jūsu ķermeņa masa ir ≥ 77 kg, un trombocītu skaits asinīs ir $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg tabletes), kas jālieto vienlaicīgi vienu reizi dienā tukšā dūšā (vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes) vai ar vieglu maltīti.

Olnīcu vēža ārstēšanai, ja tas atjaunojies (recidivējis)
Ieteicamā sākumdeva ir 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienlaicīgi vienu reizi dienā tukšā dūšā (vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes) vai ar vieglu maltīti.

Lietojiet Zejula katru dienu apmēram vienā laikā. Lietojot Zejula pirms gulētiešanas, iespējams, var novērst slikto dūšu.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts var pielāgot Jums nepieciešamo sākumdevu.

Ja Jums tiks konstatētas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, nogurums, patoloģiska asiņošana/asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās, anēmija), Jūsu ārsts, iespējams, ieteiks mazāku devu.

Jūsu ārsts regulāri Jūs pārbaudīs, un parasti Jūs turpināsiet lietot Zejula tik ilgi, cik Jums no to lietošanas būs ieguvums, kā arī nebūs nepieņemamu nevēlamu blakusparādību.

Ja esat lietojusi Zejula vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi lielāku devu, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsusi lietot Zejula

Ja izlaižat devu vai pēc Zejula lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja konstatējat jebkuru no šādām nopietnām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai asiņošana, kas pēc savainošanās turpinās ilgāk nekā parasti (šīs pazīmes var liecināt par samazinātu trombocītu daudzumu asinīs (trombocitopēniju)).
- Elpas trūkums, ļoti liels nogurums, ādas bālums vai ātra sirdsdarbība (šīs pazīmes var liecināt par samazinātu sarkano asins šūnu daudzumu (anēmiju)).
- Drudzis vai infekcija — samazināts balto asins šūnu daudzums (neitropēnija) var palielināt infekcijas risku. Iespējamās pazīmes ir drudzis, drebuļi, vājuma vai apjukuma sajūta, klepus, sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot. Dažas infekcijas var būt smagas un izraisīt nāvi.
- Balto asins šūnu daudzuma samazināšanās asinīs (leikopēnija).

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Alerģiska reakcija (arī smaga alerģiska reakcija, kas var apdraudēt dzīvību). Pazīmes ir piepacelti un niezoši izsitumi (nātrene) un tūska, kas dažkārt skar seju vai muti (angioedēma), izraisot apgrūtinātu

elpošanu, un kolapss vai samaņas zudums.

- Mazs asins šūnu skaits, kuru rada kaulu smadzeņu problēmas vai asins vēzis, kas sākas ar kaulu smadzeņu “mielodisplastisko sindromu” (MDS) vai “akūtu mieloleikozi” (AML).

Retāk (iespējamas līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Drudzis kopā ar mazu balto asins šūnu skaitu (febrila neitropēnija).
- Sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija).

Reti (iespējamas līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Pēkšņa asinsspiediena paaugstināšanās, kuras gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība un kas var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.
- Galvas smadzeņu darbības traucējumi, kuru simptomi var būt krampji (krampju lēkmes), galvassāpes, apjukums un redzes izmaiņas (atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms jeb *PRES*), kuru gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība un kas var izraisīt orgānu bojājumus vai apdraudēt dzīvību.

Konstatējot jebkādas citas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu. Iespējamās blakusparādības ir:

Ļoti bieži (iespējamas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- samazināts leukocītu skaits asinīs;
- samazināts trombocītu skaits asinīs;
- samazināts eritrocītu skaits asinīs (anēmija);
- nogurums;
- vājums;
- aizcietējums;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- bezmiegs;
- galvassāpes;
- samazināta ēstgriba;
- iesnas vai aizlikts deguns;
- caureja;
- elpas trūkums;
- muguras sāpes;
- locītavu sāpes;
- augsts asinsspiediens;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- reibonis;
- klepus;
- urīnceļu infekcija;
- sirdsklauves (sajūta, ka sirds darbojas neregulāri vai sitas stiprāk nekā parasti).

Bieži (iespējamas līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- saules apdegumam līdzīgas reakcijas pēc gaismas iedarbības;
- pēdu, potīšu, kāju un/vai plauktu pietūkums;
- zema kālija koncentrācija asinīs;
- muti/degunu un plaušas savienojošo elpceļu iekaisums vai pietūkums, bronhīts;
- vēdera pūšanās;
- raīžu sajūta, nervozitāte, nemiers;
- skumju, nomāktības sajūta;
- deguna asiņošana;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- muskuļu sāpes;
- traucēta koncentrēšanās, izpratne, atmiņa un domāšana (kognitīvie traucējumi);
- acu apsārtums;
- ātra sirdsdarbība var izraisīt reiboni, sāpes krūškurvī vai elpas trūkumu;

- sausums mutē;
- iekaisums mutē un/vai gremošanas traktā;
- izsitumi;
- paaugstināti asins analīžu rādītāji;
- normai neatbilstoši asins analīžu rādītāji;
- neparasta garša mutē.

Retāk (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- apjukuma stāvoklis;
- plaušu iekaisums, kas var izraisīt elpas trūkumu un apgrūtinātu elpošanu (neinfekciozs pneimonīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zejula

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai liela mitruma apstākļos aizsargātu tabletes pret ūdens uzsūkšanos.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zejula satur

- Aktīvā viela ir niraparibs. Katra apvalkotā tablete satur nirapariba tosilāta monohidrātu, kas atbilst 100 mg nirapariba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:

tabletes kodols: kros повідons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliska celuloze (E460), повідons (E1201), hidratēts koloidāls silīcija dioksīds;

tabletes apvalks: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E 171), makrogols (E1521), talks (E553b), melnais dzelzs oksīds (E172).

Šīs zāles satur laktozi un tartrazīnu. Papildu informāciju skatīt 2. punktā.

Zejula ārējais izskats un iepakojums

Zejula 100 mg apvalkotās tabletes ir pelēkas, ovālas formas apvalkotas tabletes ar iespaidumu “100” vienā un “Zejula” otrā pusē.

Apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteros vai bērniem neatveramos blisteros pa

- 84 apvalkotajām tabletēm un
- 56 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.