

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg niraparib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 254.5 mg ta' lactose monohydrate (ara sezzjoni 4.4).

Kull qoxra ta' kapsula iebsa fiha wkoll 0.0172 mg tas-sustanza kuluranti tartrazine (E 102).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Kapsula iebsa ta' madwar 22 mm × 8 mm; korp abjad b' "100 mg" stampata b'linka sewda u għatu vjola b'"Niraparib" stampata b'linka bajda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zejula huwa indikat:

- bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer epiteljali avvanzat (FIGO Stadij III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shiħ jew parzjali) wara li tkun tlestiet il-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu.
- bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer rikadut ta' grad għoli sensittiv ghall-platinu, seruż epiteljali tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Zejula għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediciinali kontra l-kanċer.

Pożoġi

Trattament primarju ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 200 mg (żewġ kapsuli ta' 100 mg), li tittieħed darba kuljum. Madankollu, għal dawk il-pazjenti li jiżnu ≥ 77 kg u li għandhom għadd ta' plejtilis fil-linjal baži ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li tittieħed darba kuljum (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Trattament ta' manteniment tal-kanċer rikorrenti tal-ovarji

Id-doża hija ta' tliet kapsuli ibsin ta' 100 mg darba kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 300 mg.

Il-pazjenti għandhom jitħegġu jieħdu d-doża tagħhom madwar l-istess ħin kull jum. L-ghoti qabel il-

ħin tal-irqad jista' jkun metodu potenzjali sabiex tiġi mmaniġġjata n-nawsja.

Huwa rakkomandat li t-trattament għandu jkompli sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tħosseċċità.

Doža maqbuża

Jekk il-pazjenti jaqbżu doža, dawn għandhom jieħdu d-doža tagħhom li jmiss fil-ħin skedat regolarmen tagħha.

Aġġustamenti fid-doža għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjonijiet fid-doža rakkomandata għal reazzjonijiet avversi huma elenkti f'Tabelli 1, 2 u 3.

B'mod ġenerali, huwa rrakkomandat li l-ewwel jiġi interrott it-trattament (iżda għal mhux aktar minn 28 jum konsekuttiv) sabiex il-pazjent jithalla jirkupra mir-reazzjoni avversa mbagħad jibda mill-ġdid bl-istess doža. F'każ li jerġa' jkun hemm reazzjoni avversa, huwa rakkomandat li jiġi interrott it-trattament u mbagħad jitkompla bid-doža aktar baxxa. Jekk ir-reazzjonijiet avversi jippersistu għal aktar minn interruzzjoni fid-doža ta' 28 jum, huwa rakkomandat li Zejula jitwaqqaf. Jekk ir-reazzjonijiet avversi ma jkunux jistgħu jiġi mmaniġġjati b'din l-istrategija ta' interruzzjoni u tnaqqis fid-doža, huwa rakkomandat li Zejula jitwaqqaf.

Tabella 1: Il-modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doža għal reazzjonijiet avversi

Il-livell tad-doža tal-bidu	200 mg	300 mg
L-ewwel tnaqqis fid-doža	100 mg/jum	200 mg/jum (żewġ kapsuli ta' 100 mg)
It-tieni tnaqqis fid-doža	Waqqaf Zejula.	100 mg/jum ^a (kapsula waħda ta' 100 mg)

^a Jekk ikun meħtieg aktar tnaqqis fid-doža taħt 100 mg/jum, waqqaf Zejula.

Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doža għal reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi

Reazzjoni avversa mhux ematoloġika ta' CTCAE ≥ Grad 3 relatata mat-trattament fejn il-profilassi ma tigix ikkunsidrata fattibbli jew reazzjoni avversa li tippersisti minkejja t-trattament	<p>L-ewwel okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum jew sakemm tiġi riżolta r-reazzjoni avversa. Kompli Zejula mill-ġdid b'livell imnaqqas tad-doža skont it-Tabella 1. <p>It-tieni okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum jew sakemm tiġi riżolta r-reazzjoni avversa. Kompli Zejula mill-ġdid b'doža mnaqqsa jew waqqaf skont it-Tabella 1.
CTCAE ≥ Grad 3 relatata mat-trattament li ddum aktar minn 28 jum waqt li l-pazjent ikun qed jingħata Zejula 100 mg/jum	Waqqaf it-trattament.

CTCAE=Kriterji Komuni tat-Terminoloġija għal Avvenimenti Avversi.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doža għal reazzjonijiet avversi ematoloġici

Waqt it-trattament b'Zejula, speċjalment matul il-faži inizjali tat-trattament, ġew osservati reazzjonijiet avversi ematoloġici. Għalhekk huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat l-ghadd komplut tad-demm (CBCs, *complete blood counts*) kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta' trattament u li d-doža tīgi mmodifikata kif meħtieg. Wara l-ewwel xahar, huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati s-CBCs kull xahar u perjodikament wara dan iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Abbaži ta' valuri tal-laboratorju individwali, jista' jiġi ġġustifikat monitoraġġ kull ġimgħa għat-tieni xahar.

Reazzjoni avversa ematoloġika li teħtieg trasfużjoni jew appoġġ ta' fattur ta' tkabbir ematopojetiku	<ul style="list-style-type: none"> • Għal pazjenti bl-ghadd tal-plejtlits $\leq 10,000/\mu\text{L}$, għandha tīgi kkunsidrata trasfużjoni tal-plejtlits. Jekk ikun hemm fatturi ta' risku oħra għall-falls bħall-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali ta' antikoagulazzjoni jew kontra l-plejtlits, ikkunsidra l-interruzzjoni ta' dawn is-sustanzi u/jew it-trasfużjoni b'għadd oħla tal-plejtlits. • Kompli hu Zejula b'doža mnaqqsa skont Tabella 1.
Għadd tal-plejtlits $< 100,000/\mu\text{L}$	<p>L-ewwel okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimgħa sakemm l-ghadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. • Kompli Zejula mill-ġdid bl-istess doža jew b'waħda mnaqqsa skont it-Tabella 1 abbaži ta' evalwazzjoni klinika. • Jekk f'xi hin l-ghadd tal-plejtlits jkun $< 75,000/\mu\text{L}$, kompli mill-ġdid b'doža mnaqqsa skont it-Tabella 1.
It-tieni okkorrenza:	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimgħa sakemm l-ghadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. • Kompli agħti Zejula b'doža mnaqqsa skont it-Tabella 1. • Waqqaf Zejula jekk l-ghadd tal-plejtlits ma jkunux irritorna għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doža, jew jekk il-pazjent ikun digħi għadha minn tnaqqis fid-doža għal 100 mg kuljum.
Newtrofili $< 1,000/\mu\text{L}$ jew Emoglobina $< 8 \text{ g/dL}$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimgħa sakemm l-ghadd tan-newtrophili jirritorna għal $\geq 1,500/\mu\text{L}$ jew tal-emoglobina jirritorna għal $\geq 9 \text{ g/dL}$. • Kompli agħti Zejula b'doža mnaqqsa skont it-Tabella 1. • Waqqaf Zejula jekk in-newtrophili u/jew l-emoglobina ma jkunux irritornaw għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doža, jew jekk il-pazjent ikun digħi għadha minn tnaqqis fid-doža għal 100 mg kuljum.
Dijanjozi kkonfermata ta' sindrome majelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome) jew ta' lewkimja majelojde akuta (AML, acute myeloid leukaemia)	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf Zejula b'mod permanenti.

Pazjenti b'piż tal-ġisem baxx f'trattament ta' manteniment tal-kancer rikorrenti tal-ovarji

Madwar 25% tal-pazjenti fl-istudju NOVA kienu jiżnu inqas minn 58 kg, u madwar 25 % tal-pazjenti kienu jiżnu aktar minn 77 kg. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 kienet ikbar fost pazjenti b'piż tal-ġisem baxx (78%) milli f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli (53%). 13% tal-pazjenti b'piż tal-ġisem baxx biss baqgħu b'doža ta' 300 mg wara Ċiklu 3. Għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 58 kg tista' tīgi kkunsidrata doža tal-bidu ta' 200 mg.

Anzjani

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena). Hemm *data* klinika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħaffi sa moderat. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li kienu għaddejjin minn dijalizi tad-demm; uža b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħaffi (jew aspartate amminotransferaži (AST) $>$ limitu massimu tan-normal (ULN) u bilirubina totali (TB) \leq ULN jew kwalunkwe AST u TB $>$ 1.0 x – 1.5 x ULN). Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (kwalunkwe AST u TB $>$ 1.5 x – 3 x ULN) id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 200 mg darba kuljum. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (kwalunkwe AST u TB $>$ 3 x ULN); uža b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 sa 4

Mix disponibbli *data* klinika f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG 2 sa 4.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' niraparib fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zejula huwa ghall-użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma. Il-kapsuli m'għandhomx jintmogħdu jew jitfarrku.

Zejula kapsuli jistgħu jittieħud mingħajr ma jiġu kkunsidrati l-iklief (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġi (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Reazzjonijiet avversi ematoloġici

Ġew irappurtati reazzjonijiet avversi ematoloġici (tromboċitopenja, anemija, newtropenia) f'pazjenti ttrattati b'Zejula (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx jew ghadd aktar baxx ta' plejtlits fil-linjal bażi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tromboċitopenija ta' Grad 3+ (ara sezzjoni 4.2).

Huwa rakkomandat l-itteżżejjar tal-ghadd tad-demm komplut kull ġimġha ghall-ewwel xahar, segwit minn monitoraġġ kull xahar ghall-10 xhur ta' trattament li jmiss u perjodikament wara dan iż-żmien sabiex isir monitoraġġ għal tibdil klinikament sinifikanti f'xi parametru ematoloġiku waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Jekk pazjent jiżviluppa tossiċità ematoloġika persistenti severa inkluż panċitopenja li ma tiġix riżolta fi żmien 28 jum wara l-interruzzjoni, Zejula għandu jitwaqqaf.

Minħabba r-riskju ta' tromboċitopenja, antikoagulanti u prodotti medicinali li huma magħrufin li jnaqqsu l-ghadd tat-tromboċiti għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

Każijiet ta' sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta (MDS/AML), li jinkludu każijiet b'eżitu fatali, kienu osservati f'pazjenti trattati b'monoterapija b'Zejula jew b'terapija kombinata fi provi kliniči u wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

F'provi kliniči, id-durata tat-trattament b'Zejula fil-pazjenti qabel žviluppaw MDS/AML varjat minn 0.5 xhur għal > 4.9 snin. Il-każijiet kienu tipikament ta' MDS/AML sekondarji relatati mat-terapija tal-kancér. Il-pazjenti kollha kienu rċivew regimens ta' kimoterapija li fiha l-platinu u bosta kienu wkoll irċivew aġenti oħra li jagħmlu l-ħsara lid-DNA u r-radjuterapija. Xi pazjenti kellhom storja ta' soppressjoni tal-mudullun. Fil-prova NOVA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ogħla fil-koorti *gBRCA*mut (7.4%) milli fil-koorti non-*gBRCA*mut (1.7%).

Jekk ikun hemm suspect ta' MDS/AML jew tosсиċitajiet ematologiċi fit-tul, il-pazjent għandu jiġi kkonsultat minn ematologist għal aktar evalwazzjoni. Jekk MDS/AML jiġu kkonfermati, it-trattament għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi trattat kif xieraq.

Pressjoni għolja, inkluż kriżi ipertensiva

Ġiet irappurtata l-ipertensjoni, inkluż kriżi ipertensiva, bl-użu ta' Zejula (ara sezzjoni 4.8). L-ipertensjoni pre-eżistenti għandha tiġi kkontrollata b'mod adegwat qabel jinbeda t-trattament b'Zejula. Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata tal-inqas kull ġimġha għal xahrejn, għandha tiġi mmonitorjata kull xahar wara dan għall-ewwel sena u perjodikament wara dan waqt it-trattament b'Zejula. Jista' jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar għal pazjenti xierqa b'istruzzjoni biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħha tagħhom f'każ li togħla l-pressjoni tad-demm.

L-ipertensjoni għandha tiġi mmaniġġata medikament bi prodotti medicinali antiipertensivi kif ukoll bl-aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2), jekk ikun meħtieġ. Fil-programm kliniku, il-kejl tal-pressjoni tad-demm inkiseb f'Jum 1 ta' kull čiklu ta' 28 jum waqt li l-pazjent baqa' fuq Zejula. F'hafna mill-każijiet, l-ipertensjoni kienet ikkontrollata b'mod adegwat bl-użu ta' trattament antiipertensiv standard bi jew mingħajr aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2). Zejula għandu jitwaqqaf f'każ ta' kriżi ipertensiva jew jekk ipertensjoni medikament sinifikanti ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'terapija antiipertensiva.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES -Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa disturb newroloġiku rari u riversibbli, li jista' jidher b'sintomi li jevolvu malajr li jinkludu aċċessjonijiet, uġiġi ta' ras, bidla fl-istat mentali, disturb fil-viżta, jew għama kortikal, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċċjata. Dijanjozi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni ta' reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging - MRI).

F'każ ta' PRES, huwa rakkmandat li jitwaqqaf Zejula u li jiġi trattati s-sintomi specifici inkluż il-pressjoni għolja. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' terapija b'Zejula f'pazjenti li esperenzaw PRES mhijiex magħrufa.

Tqala/kontraċezzjoni

Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux lesti jużaw kontraċettiv effettiv sew waqt it-terapija u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doža ta' Zejula (ara sezzjoni 4.6). Qabel it-trattament, għandu jsir test tat-tqala fin-nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever jista' jkollhom žieda fl-esponiment ta' niraparib abbaži ta' *data* minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Lactose

Zejula kapsuli ibsin fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza ghall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Tartrazine (E 102)

Dan il-prodott mediċinali fih tartrazine (E 102), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Il-kombinazzjoni ta' niraparib ma' vaċċini jew aġenti immunosuppressanti ma' għietx studjata.

Id-*data* dwar niraparib flimkien ma' prodotti mediċinali ċitotossici hija limtata. Għalhekk, għandha tittieħed kawtela jekk niraparib jintuża flimkien ma' vaċċini, aġenti immunosuppressanti jew ma' prodotti mediċinali ċitotossici oħra.

Interazzjonijiet farmakokinetici

Ma sarux studji kliniči dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra b'niraparib.

L-effett ta' niraparib fuq prodotti mediċinali oħra

L-induzzjoni ta' CYP1A2

In vitro, niraparib jinduci CYP1A2. Għalhekk, hija rakkodata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li l-metabolizmu tagħhom ikun dipendenti fuq CYP1A2 u, notevolment, dawk li jkollhom medda terapeutika dejqa (eż. clozapine, theophylline, u ropinirole).

L-inibizzjoni ta' trasportaturi tal-effluss [P-glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) u MATE1/2K]

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' P-gp. Peress li m'hemmx *data* klinika disponibbli, ma jistax jiġi eskuż li niraparib jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' medicini oħra ttransportati minn P-gp li huma sensittivi għall-inibizzjoni ta' P-gp fl-intestin (eż. dabigatran etexilate).

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' BCRP. Ma tistax tiġi eskużja interazzjoni klinikament rilevanti ma' substrati ta' BCRP. Hiju għalhekk irakkodata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' substrati ta' BCRP (eż. irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, u methotrexate) minħabba riskju ta' zieda fl-espożizzjoni sistemika.

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' MATE1 u -2K. Il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma jistgħu jiż-żejjed meta mogħti flimkien ma' niraparib. Huwa rrakkodata il-monitora għad-dibbi tal-għidnejha minn il-qiegħi. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' metformin.

4.6 Fertility, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx joħorġu tqal waqt li jkunu qegħdin fuq it-trattament u m'għandhomx ikunu tqal fil-bidu tat-trattament. Qabel it-trattament, għandu jsir test tat-tqala fin-nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv sew waqt it-terapija u għal 6 xhur wara li jircievu l-ahħar doža ta' Zejula.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' niraparib f'nisa tqal. Ma sarux studji f'annimali effetti tossici fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Madankollu, abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħi, niraparib jista' jikkawża ħsara lill-embrijun jew lill-fetu, inkluż effetti teratogeniči u effetti fuq l-embrijun li jwasslu għal mewtu, meta jingħata lil mara tqila.

Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddiġi

Mħux magħruf jekk niraparib jew il-metaboliti tiegħi jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

It-treddiġi hu kontra-indikat waqt l-ghoti ta' Zejula u għal xahar wara li tiġi riċevuta l-ahħar doža (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar il-fertilità. Fil-firien u fil-klieb ġie osservat tnaqqis reversibbli ta' spermatogenesi.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Zejula għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti li jieħdu Zejula jistgħu jesperjenzaw astenija, għeja, sturdament jew diffikultajiet fil-konċentrazzjoni. Il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi ta' kull grad li seħħew f' $\geq 10\%$ tat-851 pazjent li kienu qed jirċievu monoterapija b'Zejula fil-provi miġbura PRIMA (doža tal-bidu ta' 200 mg jew 300 mg) u NOVA kienu nawsja, anemija, tromboċitopenja, għeja, stitikezza, remettar, uġiġi ta' ras, insomnja, tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits, newtropenia, uġiġi addominali, nuqqas ta' aptit, dijarea, dispnea, ipertensjoni, astenija, sturdament, tnaqqis fl-ġhadd tan-newtropili, sogħla, atralgħja, uġiġi fid-dahar, tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demm, u fwawar.

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni $> 1\%$ (frekwenzi li ħarġu mit-trattament) kienu tromboċitopenja u anemija.

Lista f'tabolla tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin gew identifikati abbaži ta' provi kliniči u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jircievu monoterapija b'Zejula (ara Tabella 4).

Il-frekwenzi tal-okkorrenzza ta' effetti mhux mixtieqa huma bbażati fuq *data miġbura* f'daqqa tal-avvenimenti avversi ġġenerati mill-istudji PRIMA U NOVA (doża tal-bidu fissa ta' 300 mg/jum) fejn l-esponent tal-pazjent huwa magħruf u huma definiti bħala:

Komuni hafna: $\geq 1/10$

Komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/10$

Mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari hafna: $< 1/10,000$

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 4: Lista f'tabolla ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE 3 jew 4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Komuni Bronkite, konguntivite	Mhux komuni Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, bronkite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluži ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta ^a	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta ^a
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtropenja, lewkopenja Mhux komuni Panċitopenja, newtropenja biddeni	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtropenja Komuni Lewkopenja Mhux komuni Panċitopenja, newtropenja biddeni
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva ^b	Mhux komuni Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżzjoni	Komuni hafna Nuqqas ta' aptit Komuni Ipokalemija	Komuni Ipokalemija Mhux komuni Nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna Insomnja Komuni Ansjetà, dipressjoni, indeboliment konjittiv ^c Mhux komuni Stat ta' konfużjoni	Mhux komuni Insomnja, ansjetà, dipressjoni, stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Uġiġħ ta' ras, sturdament Komuni Disgewżja Rari Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) ^a	Mhux komuni Uġiġħ ta' ras
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE 3 jew 4
	Palpitazzjonijiet Komuni Takikardija	
Disturbi vaskulari	Komuni hafna Ipertensjoni Rari Križi ipertensiva	Komuni Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Komuni hafna Dispnea, sogħla, nażofaringite Komuni Epistassi Mhux komuni Pulmonite	Mhux komuni Dispnea, epistassi, pulmonite
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, stitikezza, remettar, uġiġi addominali, dijarea, dispepsja Komuni Halq xott, nefha addominali, infjammazjoni tal-mukoża, stomatite	Komuni Nawsja, remettar, uġiġi addominali Mhux komuni Dijarea, stitikezza, infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite, halq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Fotosensittività, raxx	Mhux komuni Fotosensittività, raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Uġiġi fid-dahar, artralgja Komuni Majalġja	Mhux komuni Uġiġi fid-dahar, artralgja, majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Għeja, astenija Komuni Edema periferali	Komuni Għeja, astenija
Investigazzjonijiet	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-AST, żieda fil-kreatinina tad-demm, żieda fl-ALT, żieda fil-fosfatażi alkalina fid-demm, tnaqqis fil-piż	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-ALT Mhux komuni Żieda fl-AST, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

CTCAE=Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi veržjoni 4.02.

^a Ibbażat fuq *data* mill-provi kliniči ta' niraparib. Din mhix limitata għall-istudju pivotali ta' monoterapija ENGOT-OV16.

^b Tinkludi sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-mediciċina, reazzjoni anafilattojde, raxx ikkawżat mill-mediciċina, angjoedema, u urtikarja.

^c Jinkludi indeboliment tal-memorja, indeboliment tal-konċentrazzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-grupp ta' pazjenti li nghataw doża tal-bidu ta' 200 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż fil-linjal bażi jew l-ghadd ta' plejlit kienu ta' frekwenza simili jew inqas meta mqabbla mal-grupp mogħti doża tal-bidu fissa ta' 300 mg (Tabella 4).

Għal informazzjoni speċifika dwar il-frekwenza ta' tromboċitopenja, anemija u newtropenja, ara hawn taħt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet avversi ematologiċi (tromboċitopenja, anemija, newtropenja) inkluż dijanjožijiet klinici u/jew sejbiet tal-laboratorju ġeneralment seħħew kmieni waqt it-trattament b'niraparib bl-inċidenza li jonqsu maž-żmien.

F'NOVA u PRIMA, il-pazjenti eligibbli għat-terapija b'Zejula kellhom il-parametri ematologiċi fil-linjal baži li ġejjin: għadd assolut ta' newtrophili (ANC) $\geq 1,500 \text{ cellula}/\mu\text{L}$; plejtlits $\geq 100,000 \text{ cellula}/\mu\text{L}$ u emoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (NOVA) jew $\geq 10 \text{ g/dL}$ (PRIMA) qabel it-terapija. Fil-programm kliniku, reazzjonijiet avversi ematologiċi kienu mmaniġġati b'monitoraġġ tal-laboratorju u b'modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Fi PRIMA, pazjenti li ngħataw doża tal-bidu ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-ghadd ta' plejtlits fil-linjal baži, tromboċitopenja, anemija u newtropenja ta' Grad ≥ 3 gew imnaqqsa minn 48 % għal 21 %, 36 % għal 23 % u 24 % għal 15 %, rispettivament, meta mqabbla mal-grupp mogħti doża tal-bidu fissa ta' 300 mg. Twaqqif minħabba tromboċitopenja, anemija u newtropenja seħħ, fi 3 %, 3 %, u 2 % tal-pazjenti, rispettivament.

Tromboċitopenja

Fi PRIMA, 39 % tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kelhom tromboċitopenja ta' Grad 3/4 meta mqabbla ma' 0.4 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo bi żmien medjan ta' 22 jum (firxa: 15 sa 335 jum) mill-ewwel doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 6 ijiem (firxa: 1 sa 374 jum). It-twaqqif minħabba tromboċitopenja seħħ f'4 % tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

F'NOVA, madwar 60% tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad, u 34% tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenja ta' Grad 3/4. F'pazjenti b'għadd tal-plejtlits fil-linjal baži ta' inqas minn $180 \times 10^9/\text{L}$, tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad u ta' Grad 3/4 seħhet f'76% u f'45% tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu tat-tromboċitopenja irrispettivament mill-grad u tat-tromboċitopenja ta' Grad 3/4 kien ta' 22 u ta' 23 jum, rispettivament. Ir-rata ta' inċidenzi ġoddha ta' tromboċitopenja wara modifikazzjonijiet fid-doża intensivi li seħħew matul l-ewwel xahrejn ta' trattament minn Ċiklu 4 kienet ta' 1.2%. Id-durata medjana ta' avvenimenti ta' tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad kienet ta' 23 jum, u d-durata medjana ta' tromboċitopenja ta' Grad 3/4 kienet ta' 10 ijiem. Il-pazjenti ttrattati b'Zejula li jiżviluppaw tromboċitopenja jistgħu jkollhom riskju miżjud ta' emorragja. Fil-programm kliniku, it-tromboċitopenja għiet immaniġġjata permezz ta' monitoraġġ tal-laboratorju, modifikazzjoni fid-doża u trasfużjoni tal-plejtlits fejn xieraq (ara sezzjoni 4.2). Kien hemm twaqqif minħabba avvenimenti ta' tromboċitopenja (tromboċitopenja u nuqqas fl-ghadd tal-plejtlits) f'madwar 3% tal-pazjenti.

F'NOVA, 13% (48/367) tal-pazjenti esperjenzaw fsada bi tromboċitopenja konkurrenti; l-avvenimenti kollha ta' fsada konkurrenti mat-tromboċitopenja kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità ħlief avveniment wieħed ta' tbengħil u ematoma ta' Grad 3 osservat flimkien ma' reazzjoni avversa serja ta' panċitopenja. It-tromboċitopenja kienet aktar komuni f'pazjenti li l-ghadd tagħhom tal-plejtlits fil-linjal baži kien inqas minn $180 \times 10^9/\text{L}$. Madwar 76% tal-pazjenti bi plejtlits fil-linjal baži aktar baxxi ($< 180 \times 10^9/\text{L}$) li rċievew Zejula esperjenzaw tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad, u 45% tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenja ta' Grad 3/4. Panċitopenja għiet osservata f' $< 1\%$ tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

Anemija

Fi PRIMA, 31% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kelhom anemija ta' Grad 3-4 meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo bi żmien medjan ta' 80 jum (firxa: 15 sa 533 jum) mill-ewwel doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 7 ijiem (firxa: 1 sa 119-il jum). It-twaqqif minħabba anemija seħħ fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

F'NOVA, madwar 50% tal-pazjenti esperjenzaw anemija ta' xi grad, u 25% esperjenzaw anemija ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' anemija ta' kwalunkwe grad kien ta' 42 jum, u ta' 85 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana tal-anemija ta' kwalunkwe grad kienet ta' 63 jum, u

ta' 8 ijiem għal avvenimenti ta' Grad 3/4. L-anemija ta' kwalunkwe grad tista' tipperisti waqt trattament b'Zejula. Fil-programm kliniku, l-anemija ġiet immaniġġjata permezz ta' monitoraġġ tal-laboratorju, modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 4.2), u fejn xieraq, trasfużjonijiet taċ-ċelluli ħomor tad-demm. Kien hemm twaqqif minħabba anemija f'1% tal-pazjenti.

Newtropenia

Fi PRIMA, 21% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom newtropenia ta' Grad 3-4 meta mqabbla ma' 1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo bi żmien medjan ta' 29 jum (firxa: 15 sa 421 jum) mill-ewwel doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 8 ijiem (firxa: 1 sa 42 jum). It-twaqqif minħabba newtropenia seħħi fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu niraparib.

F'NOVA, madwar 30% tal-pazjenti esperjenzaw newtropenia ta' xi grad, u 20% tal-pazjenti esperjenzaw newtropenia ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtropenia ta' kwalunkwe grad kienet ta' 27 jum u ta' 29 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana ta' newtropenia ta' kwalunkwe grad kienet ta' 26 jum u ta' 13-il jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Barra minn hekk, ingħata Fattur Stimolanti tal-Kolonja tal-Granulociti (G-CSF - *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) lil madwar 6% tal-pazjenti ttrattati b'niraparib bħala terapija konkomitanti għan-newtropenia. Kien hemm twaqqif minħabba newtropenia f'2% tal-pazjenti.

Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta

F'studji kliniči, MDS/AML seħħew f'1% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula, b'41% tal-każijiet ikollhom eżitu fatali. L-inċidenza kienet oħla f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji li rkada u li preċedentement kienu rċevew 2 jew aktar linji ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u b'gBRCAmut wara 75 xahar ta' segwitu ta' sopravivenza. Il-pazjenti kollha kellhom fatturi li setgħu jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' MDS/AML, peress li kienu rċevew kimoterapija preċedenti b'sustanzi tal-platinu. Hafna kienu rċevew ukoll sustanzi oħra li jagħmlu ħsara lid-DNA u radjuterapija. Il-parti l-kbira tar-rapporti kienu f'dawk li jgorru l-gBRCAmut. Xi pazjenti kellhom storja ta' kanċer preċedenti jew ta' soppresjoni tal-mudullun.

F'PRIMA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 2.3 % f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 1.6 % f'pazjenti li kienu qed jirċievu plačebo b'segwitu ta' 74 xahar.

F'NOVA, f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji li rkada u li kienu rċevew mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' kimoterapija bil-platinu, l-inċidenza in-ġenerali ta' MDS/AML kienet ta' 3.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 1.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu plačebo b'segwitu ta' 75 xahar. Fil-koorti gBRCAmut u non-gBRCAmut, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 7.4% u ta' 1.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 3.1% u 0.9% f'pazjenti li kienu qed jirċievu plačebo, rispettivament.

Ipertensjoni

Fi PRIMA, ipertensjoni ta' Grad 3/4 seħħet f'6% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo bi żmien medjan ta' 50 jum (firxa: 1 sa 589 jum) mill-ewwel doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 12-il jum (firxa: 1 sa 61 jum). Ebda pazjent ma waqqaf Zejula minħabba ipertensjoni.

F'NOVA, ipertensjoni ta' kwalunkwe grad seħħet f'19.3% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula. Kien hemm ipertensjoni ta' Grad 3/4 f'8.2% tal-pazjenti. L-ipertensjoni ġiet immaniġġjata facilment bi prodotti medicinali anti-ipertensivi. Kien hemm twaqqif minħabba l-ipertensjoni f'< 1% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni

avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendici V.

4.9 Doža eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament specifiku fil-każ ta' doža eċċessiva b'Zejula, u s-sintomi ta' doža eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doža eċċessiva, it-tobba għandhom isegwu l-miżuri ta' appoġġ ġenerali u għandhom jittrattaw b'mod sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastici, sustanzi antineoplastici oħra, Kodiċi ATC: L01XK02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Niraparib huwa inibitur tal-enzima poli(ADP-ribose) polymerase (PARP), PARP-1 u PARP-2, li għandhom irwol fil-fejjan tad-DNA. Studji *in vitro* urew li ċitotossiċità indotta minn niraparib tista' tinvolvi l-inibizzjoni ta' attivită̄ enzimatika PARP u żidiet fil-formazzjoni ta' kumplessi tad-DNA PARP li wasslet fi ħsara fid-DNA, f'apptożi u fil-mewt taċ-ċelluli. Ĝiet osservata ċitotossiċità miżjudha indotta minn niraparib f'linji taċ-ċelluli tat-tumur bi jew mingħajr defičjenzi fil-ġeni li jrażżu t-tumuri tal-antiġen relatati mal-Kanċer tas-Sider (*BRCA, Breast Cancer*) 1 u 2. Fit-tumuri xenograft derivati mill-pazjent (PDX, patient-derived xenograft) tal-kanċer ovariku seruż ta' grad għoli ortopiku mħabbarin fil-ġrieden, niraparib wera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur fil-mutant BRCA 1 u 2, BRCA tat-tip selvaġġ iż-żda defičjent tar-rikombinazzjoni omologa (HR, *homologous recombination*), u f'tumuri li huma BRCA tat-tip selvaġġ u mingħajr defičjenza ta' HR li tiġi identifikata.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Trattament primarja ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

PRIMA kienet prova ta' Faži 3, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li fiha l-pazjenti (n = 733) b'rispons shih jew parżjali għal kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu ġew randomizzati fi 2:1 għal niraparib jew plaċebo korrispondenti. PRIMA nbidet b'doža tal-bidu ta' 300 mg kuljum f'475 pazjent (fejn 317 ġew randomizzati ghall-fergħa ta' niraparib kontra 158 fil-fergħa tal-plaċebo) f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Id-doža tal-bidu fi PRIMA nbidlet bl-Emenda 2 tal-Protokoll. Minn dak il-punt 'il quddiem, pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' ≥ 77 kg u ghadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$ ingħataw niraparib 300 mg (n=34) jew plaċebo kuljum (n=21) filwaqt li pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' < 77 kg jew ghadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $< 150,000/\mu\text{L}$ ingħataw niraparib 200 mg (n=122) jew plaċebo kuljum (n=61).

Il-pazjenti ġew randomizzati wara li temmew il-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu, kemm jekk bil-kirurgija jew mingħajrha. L-individwi ġew randomizzati fi żmien 12-il ġimgħa mill-ewwel jum tal-ahħar čiklu ta' kimoterapija. L-individwi kellhom ≥ 6 u ≤ 9 cikli ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Wara operazzjoni tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall, l-individwi kellhom ≥ 2 cikli ta' wara l-operazzjoni ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Pazjenti li kienu rċevew bevacizumab ma' kimoterapija iż-żda ma setgħux jirċievu bevacizumab bhala t-terapija ta' manteniment ma kinux eskużi mill-istudju. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċieu terapija preċedenti b'inhibitur ta' PARP (PARPi), inkluż niraparib. Pazjenti li rċievew kimoterapija neoawżiżlarja segwita minn kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall seta' kellhom marda residwa viżibbli jew l-ebda marda residwa. Pazjenti b' marda ta' Stadju III li kellhom ċitoriduzzjoni shiha (jigifieri, l-ebda marda residwa viżibbli) wara l-kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur primarja ġew esklużi. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-ahjar respons matul ir-reġimen ta' platinu fil-linja ta' quddiem (rispons shih kontra respons parżjali), kimoterapija neoawżiżlarja (NACT) (Iva kontra Le); u l-istatus tad-defičjenza omologa tar-rikombinazzjoni (HRD) [pożittiv (b'defičjenza tal-HR) kontra negattiv (bi profiċjenza tal-HR) jew

mhux determinat]. Saru testijiet għall-HRD permezz ta' test tal-HRD fuq tessut ta' tumur miksub meta saret id-dijanjoži inizjali. Il-livelli ta' CA-125 għandhom ikunu fil-medda normali (jew ta' CA-125 jonqsu b' > 90%) matul it-terapija fil-linjal ta' quddiem tal-pazjent, u jkunu stabbli għal mill-inqas 7 ijem.

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Čiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 200 jew 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti kuljum f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniči saru f'kull čiklu (4 ġimgħat ± 3 ijiem).

Il-punt aħħari primarju kien is-soprvivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif determinata minn rieżami centrali indipendenti blinded (BICR - *blinded independent central review*) skont RECIST, verżjoni 1.1. L-ittejtjar għal PFS sar b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR, imbagħad fil-popolazzjoni globali. Punti aħħarin sekondarji ta' effikaċċja kienu jinkludu PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2) u s-soprvivenza in-ġenerali (OS- *overall survival*) (Tabella 5). L-età medjana kienet ta' 62 sena fost pazjenti randomizzati għal niraparib (firxa 32 sa 85 sena) jew plaċebo (firxa 33 sa 88 sena). Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kollha kien bojod. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti randomizzati għal niraparib u 71% tal-pazjenti randomizzati għal plaċebo kellhom ECOG ta' 0 fil-linjal bażi tal-istudju. Fil-popolazzjoni globali, 65% tal-pazjenti kellhom marda tal-istadju III u 35% kellhom marda tal-istadju IV. Fil-popolazzjoni globali, is-sit primarju tat-tumur fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ($\geq 80\%$) kien l-oħra; il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ($> 90\%$) kellhom tumuri b'istologija seruża. Sebgha u sittin fil-mija tal-pazjenti rċivew NACT. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom respons shih għall-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu. Total ta' 6 pazjenti fil-grupp ta' Zejula kien rċevew bevacizumab bħala trattament preċedenti għall-kanċer tal-oħra tagħhom.

PRIMA wriet titjib statistikament sinifikanti f'PFS għall-pazjenti randomizzati għal niraparib meta mqabbel mal-plaċebo fil-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR u fil-popolazzjoni globali (Tabella 5, u Figuri 1 u 2). Ir-riżultati tal-effikaċċja għall-analiżi finali dwar id-data tal-OS huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċċa – PRIMA

	Popolazzjoni b'deficjenza tal-HR		Popolazzjoni globali	
	Zejula (N=247)	Plaċebo (N=126)	Zejula (N=487)	Plaċebo (N=246)
Punt aħħari primarju (determinat skont BICR)				
PFS medjana, xhur (95 % CI)	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)		0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)
valur-p		<0.0001		<0.0001
Punti finali aħħarin sekondarji^{a,b,c}				
PFS2 medjana, xhur (95 % CI)	43.4 (37.2, 54.1)	39.3 (30.3, 55.7)	30.1 (27.1, 33.1)	27.6 (24.2, 33.1)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)		0.87 (0.66, 1.17)		0.96 (0.79, 1.17)
OS medjana, xhur ^d (95 % CI)	71.9 (55.5, NE)	69.8 (51.6, NE)	46.6 (43.7, 52.8)	48.8 (43.1, 61.0)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)		0.95 (0.70, 1.29)		1.01 (0.84, 1.23)

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); CI = *confidence interval* (interval ta' kufidenza); NE = *not evaluable* (ma jistax jiġi evalwat); PFS2 = PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti; OS = *Overall survival* (Sopravivenza in ġeneral).

^a Data bbażata fuq l-analiżi finali.

^b Fil-popolazzjoni b'deficjenza ta' HR u fil-popolazzjoni in ġeneral, 15.8 % u 11.7 % fil-fergħa ta' Zejula rċevew terapija sussegwenti PARPi, rispettivament.

^c Fil-popolazzjoni b'deficjenza ta' HR u fil-popolazzjoni in ġeneral, 48.4 % u 37.8 % tal-pazjenti fuq plaċebo rċevew terapija sussegwenti PARPi, rispettivament.

^d Il-maturità tad-data dwar l-OS għall-popolazzjoni b'deficjenza ta' HR u għall-popolazzjoni in ġeneral kienet ta' 49.6 % u 62.5 %, rispettivament.

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni b'defičjenza ta' HR – PRIMA (ITT)

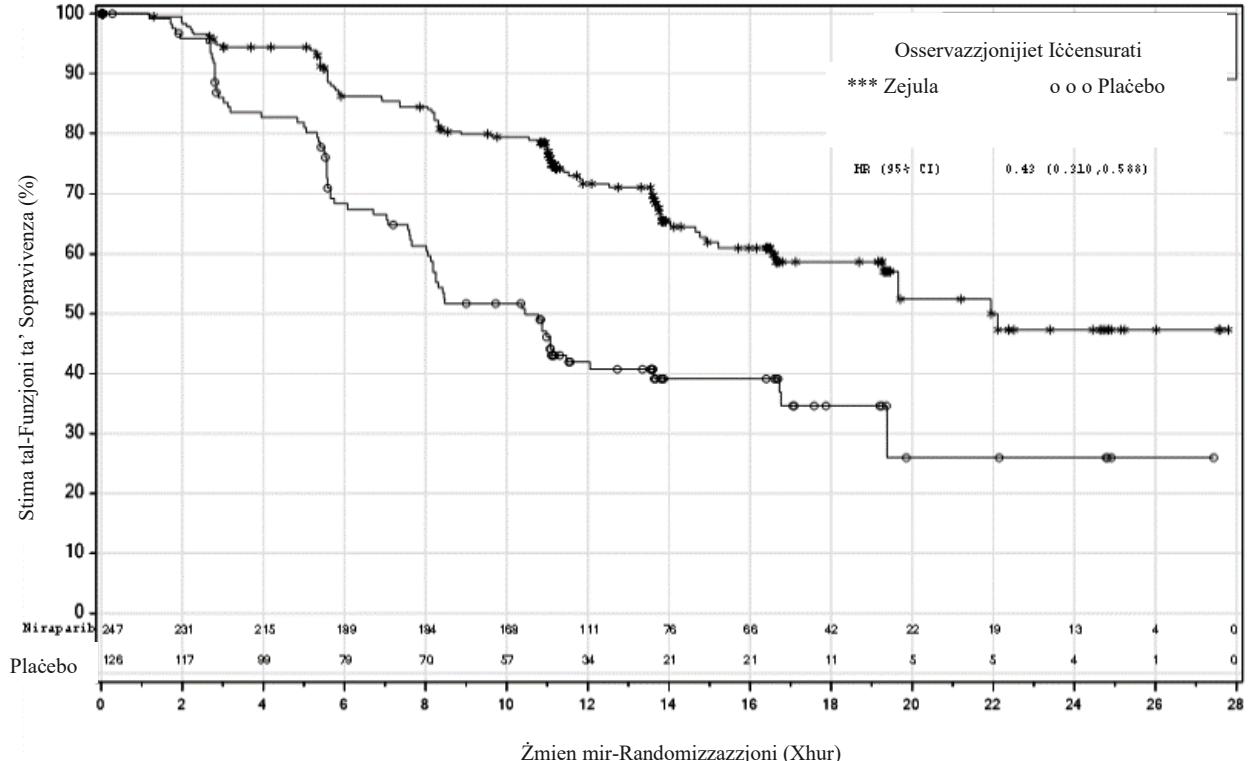
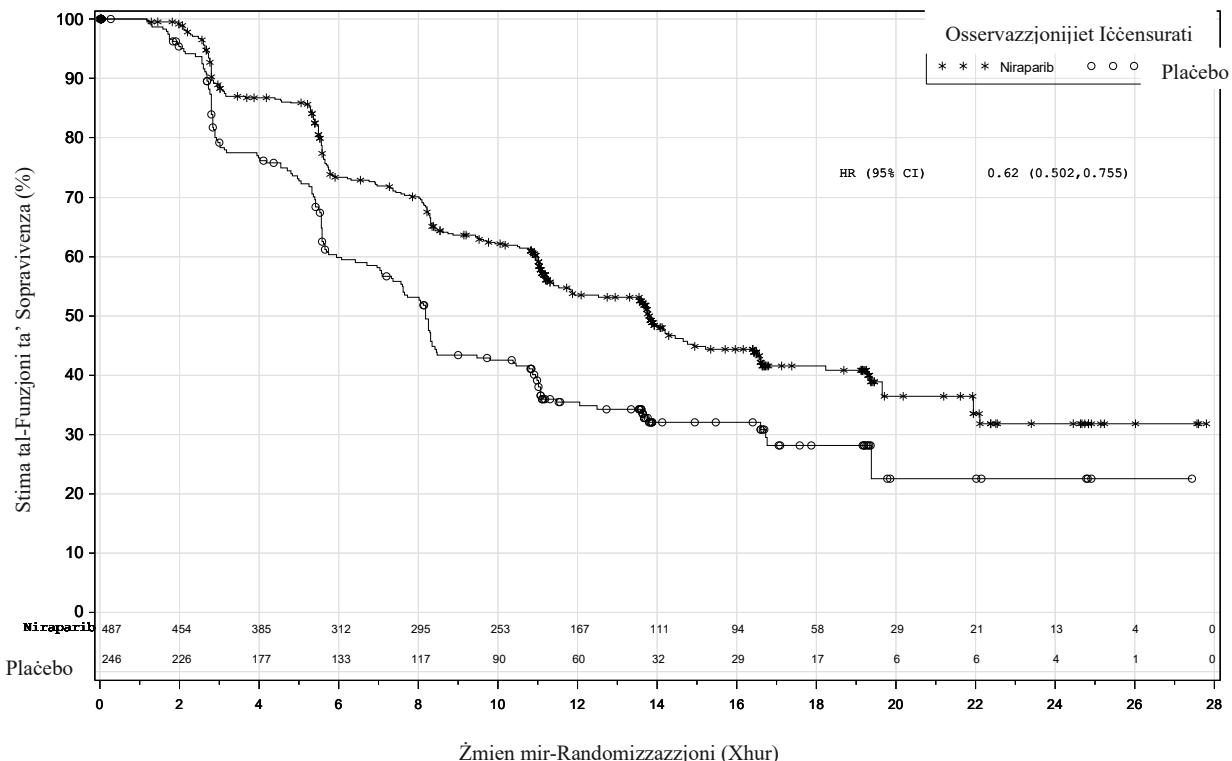


Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni globali – PRIMA (ITT)



Analizi tas-sottogrupp ta' PFS

Fi ġid il-popolazzjoni b'defičjenza tal-HR, kien osservat proporżjon ta' periklu ta' PFS ta' 0.40 (95% CI: 0.27, 0.62) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarji b'mutazzjoni ta' *BRCA* (n = 223). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' *BRCA* (n = 150), gie osservat proporżjon ta' periklu ta' 0.50 (95% CI: 0.31, 0.83).

Il-medjan ta' PFS fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (n = 249) kien ta' 8.1 ta' xahar għall-pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal Zejula meta mqabbel ma' 5.4 xhur għal plaċebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94).

F'analizi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti li nghataw doža ta' 200 jew 300 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-ghadd ta' plejtlits fil-linjal baži, kienet osservata effikaċja komparabbli (PFS evalwata mill-investigatur) bi proporzjon ta' periklu ta' PFS ta' 0.54 (95% CI: 0.33, 0.91) fil-popolazzjoni b'defičjenza tal-HR, u bi proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94) fil-popolazzjoni globali. Fis-sottogrupp profiċjenti tal-HR, id-doža ta' 200 mg dehret li tagħti effett tat-trattament aktar baxx meta mqabbla mad-doža ta' 300 mg.

Analizi tas-sottogrupp ta' OS

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR b'kanċer tal-ovarji b'mutazzjoni ta' BRCA (n = 223). Kien osservat proporzjon ta' periklu ta' OS ta' 0.94 (95% CI: 0.63, 1.41). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' BRCA (n = 149), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.97 (95% CI: 0.62, 1.53).

Il-medjan ta' OS fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (n = 249) kien ta' 36.6 xhur għall-pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal Zejula meta mqabbel ma' 32.2 ta' xahar għal plaċebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.93 (95% CI: 0.69, 1.26).

Trattament ta' manteniment tal-kanċer rikorrenti tal-ovarji sensittiv għall-platinu

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib bhala terapija ta' manutenzjoni gew studjati fi prova ta' Faži 3, randomizzata, double blind, ikkontrollata bil-plaċebo, internazzjonali (NOVA) f'pazjenti b'kanċer ovariku epiteljali seruż, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju rikaduti predominantti ta' grad għoli li kienu sensittivi għall-platinu, definiti minn rispons shiħ (CR, *complete response*) jew rispons parżjali (PR, *partial response*) għal aktar minn sitt xhur għat-terapija ta' qabel tal-ahħar tagħhom ibbażata fuq il-platinu. Sabiex ikun eleġibbli għat-terapija b'niraparib, il-pazjent għandu jkun f'rispons (CR jew PR) wara li tispicċċa l-ahħar kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-livelli CA-125 għandhom ikunu normali (jew nuqqas ta' > 90% f'CA-125 mil-linjal baži) wara l-ahħar trattament tiegħi bil-platinu, u għandu jkun stabbli għal tal-inqas 7 ijiem. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċieu terapija preċedenti ta' PARPi, inkluż Zejula. Il-pazjenti eliġibbli gew assenjati għal wieħed miż-żewġ koorti abbażi tar-riżultati ta' test ta' mutazzjoni BRCA fil-linjal ġerminali (gBRCA). F'kull koorti, il-pazjenti gew randomizzati bl-użu ta' allokazzjoni 2:1 ta' niraparib u tal-plaċebo. Il-pazjenti gew assenjati għall-koorti gBRCA mut abbażi tal-kampjuni tad-demm għall-analizi gBRCA li ttieħdu qabel ir-randomizzazzjoni. L-itteżżejjar għall-mutazzjoni BRCA ta' tumur (tBRCA) u HRD sar bl-użu tat-test HRD fuq tessut tat-tumur miksub fiż-żmien tad-dijanjożi inizjali jew fiż-żmien tar-rikorrenza.

Ir-randomizzazzjoni f'kull koorti ġiet stratifikata permezz taż-żmien għall-progressjoni wara t-terapija qabel tal-ahħar bil-platinu qabel ir-registrazzjoni fl-istudju (6 sa < 12-il xahar u \geqslant 12-il xahar); l-użu jew le ta' bevacizumab flikmien mar-reġimen ta' qabel tal-ahħar jew tal-ahħar bil-platinu; u l-ahjar rispons waqt l-aktar regimien riċenti bil-platinu (rispons shiħ jew rispons parżjali).

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Čiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti kuljum f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniči saru kull čiklu (4 ġimgħat \pm 3 ijiem).

Fl-istudju NOVA, 48% tal-pazjenti kellhom interruzzjoni fid-doža f'Čiklu 1. Madwar 47% tal-pazjenti bdew mill-ġdid b'doža mnaqqsa f'Čiklu 2.

Id-doža li ntużat l-aktar komunement f'pazjenti ttrattati b'niraparib fl-istudju NOVA kienet ta' 200 mg.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ġiet iddeterminata skont RECIST (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) jew

minn sinjali u sintomi klinici u CA-125 miżjud. Il-PFS tkejlet miż-żmien tar-randomizzazzjoni (li sar sa 8 ġimġħat wara li tlesta r-regimen tal-kimoterapija) għall-progressjoni tal-marda jew għall-mewt.

L-analiżi tal-effikaċja primarja għall-PFS ġiet iddeterminata minn valutazzjoni indipendentni centrali blinded u ġiet definita u vvalutata b'mod prospettiv għall-koorti *gBRCA*mut u għall-koorti non-*gBRCA*mut separatament. L-analiżi jid-das-sopravivenza in-ġenerali (OS *overall survival*) kienu miżuri ta' riżultati sekondarji.

Il-punti aħħar tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu intervall mingħajr kimoterapija (CFI, *chemotherapy-free interval*), iż-żmien għall-ewwel terapija sussegwenti (TFST, *time to first subsequent therapy*), PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2), u OS.

Id-demografiċi, il-karatteristiċi tal-marda tal-linjal baži u l-istorja ta' trattament preċedenti kieno ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' niraparib u tal-plaċebo fil-koorti *gBRCA*mut (n = 203) u l-koorti non-*gBRCA*mut (n = 350). L-etajiet medjani varjaw minn 57 sa 63 sena fost il-kuri u l-koorti. Is-sit primarju tat-tumur f'ħafna mill-pazjenti (> 80%) f'kull koorti kien l-ovarju; ħafna mill-pazjenti (> 84%) kellhom istologija seruża. Proporzjon għoli ta' pazjenti fiż-żewġ ferghat ta' trattament fiż-żewġ koorti kieno rċivew 3 linji preċedenti ta' kimoterapija jew aktar, inkluż 49% u 34% ta' pazjenti ta' niraparib fil-koorti *gBRCA*mut u ta' non-*gBRCA*mut, rispettivament. Ħafna mill-pazjenti kelhom 18 sa 64 sena (78%), kieno Kawkasi (86%) u kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (68%).

Fil-koorti *gBRCA*mut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oħla fil-fergħa ta' niraparib milli fil-fergħa tal-plaċebo (14 u 7 ċikli, rispettivament). Aktar pazjenti fil-grupp ta' niraparib komplew it-trattament għal aktar minn 12-il xahar milli pazjenti fil-grupp tal-plaċebo (54.4% u 16.9%, rispettivament). Fil-koorti globali non-*gBRCA*mut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oħla fil-fergħa ta' niraparib milli fil-fergħa tal-plaċebo (8 u 5 ċikli, rispettivament). Aktar pazjenti fil-grupp ta' niraparib komplew it-trattament għal aktar minn 12-il xahar milli l-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo (34.2% u 21.1%, rispettivament).

L-istudju ssodisfa l-objettiv primarju tiegħu ta' PFS statistikament imtejba b'mod sinifikanti għal monoterapija ta' manutenzjoni b'niraparib meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti *gBRCA*mut kif ukoll fil-koorti globali non-*gBRCA*mut. Tabella 6 u Figuri 3 u 4 juru r-riżultati għall-punt aħħari primarju tal-PFS għall-popolazzjonijiet tal-effikaċja primarja (koorti *gBRCA*mut u l-koorti globali non-*gBRCA*mut).

Tabella 6: Sommarju tar-riżultati tal-objettiv primarju fl-istudju NOVA

	Koorti <i>gBRCA</i> mut		Koorti non- <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Plaċebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Plaċebo (N = 116)
PFS medjana (95% CI)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
valur p	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (Zejula:plaċebo) (95 % CI)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)	

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); CI = *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); NE = *not evaluable* (ma jistax jiġi evalwat)

Figura 3: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-koorti g $BRCA$ mut abbażi tal-valutazzjoni IRC -NOVA (ITT)

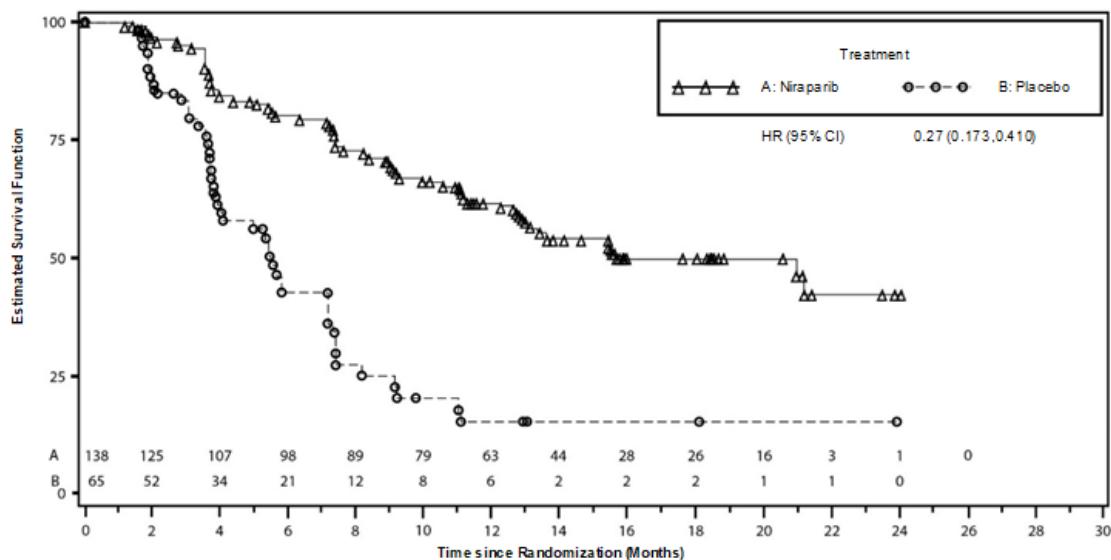
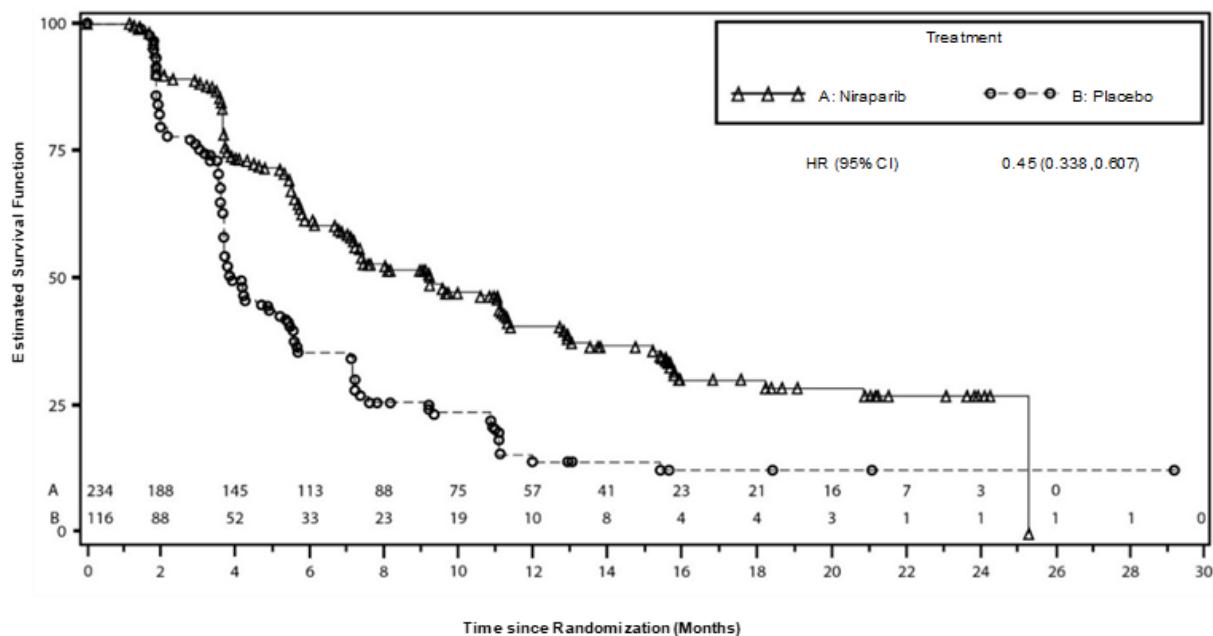


Figura 4: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-koorti non-g $BRCA$ mut /in ġenerali abbażi tal-valutazzjoni IRC – NOVA (ITT)



Punti finali sekondarji ta' effikaċja f'NOVA

Fl-ahhar analiżi, il-PFS2 medjan fil-koorti g $BRCA$ mut kien ta' 29.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 22.7 xhur għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.70; 95% CI: 0.50, 0.97). Il-PFS2 medjan fil-koorti non-g $BRCA$ mut kien ta' 19.5 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 16.1 ta' xahar għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.80; 95% CI: 0.63, 1.02).

Fl-ahhar analiżi tas-sopravivenza in ġenerali, l-OS medjan fil-koorti g $BRCA$ mut ($n = 203$) kien ta' 40.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 38.1 ta' xahar għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.85; 95% CI: 0.61, 1.20). Il-maturità tal-koorti għall-koorti g $BRCA$ mut kienet 76%. L-OS medjan fil-koorti non-g $BRCA$ mut ($n = 350$) kien ta' 31.0 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel

ma' 34.8 xhur għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 1.06; 95% CI: 0.81, 1.37). Il-maturità tal-koorti għall-koorti non-g*BRCA*mut kienet 79%.

Riżultati rrapportati mill-pazjent

Data ta' riżultati irrapportati mill-pazjent (PRO) minn ghodod ta' sħarriġ validati (FOSI u EQ-5D) tindika li l-pazjenti ttrattati b'niraparib ma rrappurtaw l-ebda differenza mill-plaċebo f'miżuri assoċjati mal-kwalità tal-ħajja (QoL).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Zejula f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma ovarika minbarra rhabdomyosarcoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' doža waħda ta' 300 mg niraparib, niraparib tkejjel fil-plažma fi żmien 30 minuta u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) medja tal-plažma għal niraparib intlaħqet fi żmien 3 sa 5 sīgħat (b'margni ta' 508-875 ng/mL fost l-istudji). Wara doži orali multipli ta' niraparib minn 30 mg sa 400 mg darba kuljum, l-akkumulazzjoni ta' niraparib kienet madwar darbtejn sa 3 darbiet.

L-esponenti sistemiċi (C_{max} u AUC) għal niraparib ždiedu b'mod proporzjonal iġad-didu meta d-doža ta' niraparib ždiedet minn 30 mg għal 400 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' niraparib hija madwar 73%, li tindika effett tal-ewwel passaġġ minimu. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-varjabilità bejn l-individwi fil-bijodisponibbiltà ġiet stmata għal koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV) ta' 33.8 %.

Ikla konkomitanti b'ħafna xaħam ma affettwatx b'mod sinifikanti l-farmakokinetici ta' niraparib wara għoti ta' 300 mg ta' kapsula niraparib (C_{max} naqas b'22% u l-AUC_{inf} ždied b'10% meta mqabbel ma' kondizzjonijiet waqt is-sawm; ara sezzjoni 4.2).

Ġie muri li l-formulazzjonijiet tal-pillola u tal-kapsula huma bijoekwivalenti. Wara l-ġħoti ta' jew pillola waħda ta' 300 mg jew tliet kapsuli ta' 100 mg ta' niraparib f'108 pazjenti b'tumuri solidi taħt kondizzjonijiet ta' sawm, id-90% intervalli ta' kunfidenza tal-proporzjonijiet medji ġemetriċi għall-pillola meta mqabbha mal-kapsula għal C_{max} , AUC_{last} u AUC_∞ kienu fil-limiti tal-bijoekwivalenza (0.80 u 1.25).

Distribuzzjoni

Niraparib kien moderatament marbut mal-proteini fil-plažma tal-bniedem (83.0%), principally b'albumina fis-seru. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_d/F) kien ta' 1,206 L (ibbażat fuq pazjent ta' 70 kg) f'pazjenti tal-kanċer (CV 18.4%), li jindika distribuzzjoni estensiva tat-tessut ta' niraparib.

Bijotrasformazzjoni

Niraparib ġie primarjament metabolizzat minn carboxylesterases (CEs) biex jifforma metabolit inattiv maġġuri, M1. Fi studju ta' bilanċ tal-massa, M1 u M10 (il-glucuronides M1 li ffurmaw sussegwentement) kienu l-metaboliti li jiċċirkulaw maġġuri.

Eliminazzjoni

Wara doža orali ta' 300 mg ta' niraparib, in-nofs ħajja terminali medja ($t_{1/2}$) ta' niraparib, varjat minn 44 sa 54 siegha (madwar jumejn) fost l-istudji. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tnejħiha

totali apparenti (CL/F) ta' niraparib kienet ta' 15.9 L/h f' pazjenti tal-kanċer (CV 24.0 %).

Niraparib jiġi eliminat primarjament permezz ta' rotot epatobiljari u renali. Wara għoti orali ta' doža waħda ta' 300 mg ta' [¹⁴C]-niraparib, bħala medja, 86.2% (medda 71% sa 91%) tad-doža ġie rkuprat fl-awrina u fl-ippurgar fuq 21 jum. L-irkupru radjuattiv fl-awrina kien jammonta għal 47.5% (medda 33.4% sa 60.2%) u fl-ippurgar għal 38.8% (medda 28.3% sa 47%) tad-doža. F'kampjuni raggruppati mięgħura fuq 6 ijiem, 40% tad-doža ġiet irkuprata fl-awrina primarjament bhala metaboliti u 31.6% tad-doža ġiet irkuprata fl-ippurgar primarjament bhala niraparib mhux mibdul.

Studji *in vitro*

Niraparib huwa stimulatur ta' CYP1A2 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

Niraparib huwa substrat ta' P-gp u BCRP. Madankollu, minħabba l-permeabilità u l-bijodisponibilità għolja ta' niraparib, ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti ma' prodotti medicinali li jinibixxu dawn it-trasportaturi huwa baxx.

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, MATE1/2K u *organic cation transporter 1* (OCT1) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment tal-kliewi

Fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (tneħħija tal-kreatinina 60-90 mL/min) u moderat (30-60 mL/min) kellhom tneħħija ta' niraparib ftit imnaqqs meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Id-differenza fl-esponenti ma ġietx meqjusa bhala li tiġġustifika aġġustament fid-doža. L-ebda pazjent b'indeboliment tal-kliewi sever pre-eżistenti jew b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju li kien qed jirċievu dijalisi tad-demm ma ġie identifikati fl-istudji kliniči (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn studji kliniči fil-pazjenti, indeboliment tal-fwied hafif ($n = 155$) preeżistenti ma affettwax l-eliminazzjoni ta' niraparib. Fi studju kliniku ta' pazjenti bil-kanċer bl-użu tal-kriterji NCI-ODWG biex jikklassifikaw il-grad ta' indeboliment tal-fwied, $\text{l-AUC}_{\text{inf}}$ ta' niraparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat ($n = 8$) kienet ta' 1.56 (90% CI: 1.06, 2.30) drabi $\text{l-AUC}_{\text{inf}}$ ta' niraparib f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali ($n = 9$) wara l-ġhoti ta' doža waħda ta' 300 mg. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doža ta' niraparib għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjoni 4.2). Indeboliment tal-fwied moderat ma kellux effett fuq is-C_{max} ta' niraparib jew fuq l-irbit tal-proteina ta' niraparib. Il-farmakokinetiċi ta' niraparib ma gewx ivvalutati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Piż, età u razza

Iż-żieda fil-piż instabet li żżid il-volum ta' distribuzzjoni ta' niraparib fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-ebda impatt tal-piż ma ġie identifikat fuq it-tneħħija ta' niraparib jew l-esponenti totali.

L-età (marġni ta' 26 sa 91 sena) ma kinitx fattur sinifikanti fuq it-tneħħija ta' niraparib jew fuq il-volum ta' distribuzzjoni fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

M'hemmx *data* biżżejjed dwar ir-razex biex jiġi konkluż l-impatt tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' niraparib.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju biex jiġu investigati l-farmakokinetiċi ta' niraparib f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Farmakologija tas-sigurtà

In vitro, niraparib inibixxa t-trasportatur dopamina DAT f'livelli ta' konċentrazzjoni aktar baxxi mil-livelli tal-esponent ġħall-bniedem. Fil-ġrieden, doži waħidhom ta' niraparib żiedu l-livelli intracellulari ta' dopamine u l-metaboliti fil-kortiċi. Dehret attivită lokomotorja mnaqqsqa fi studju wieħed minn żewġ studji ta' doža waħda fil-ġrieden. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiekk magħrufa. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-parametri tal-imġiba u/jewnewroloġici fi studji ta' tōsċiċità ta' doža ripetuta fil-firien u l-klieb b'livelli ta' esponent ġħal CNS stmati simili jew inqas mil-livelli ta' esponent terapewtiċi mistennija.

Tōsċiċità ta' doža ripetuta

Dehret spermatoġenesi mnaqqsqa fil-firien u fil-klieb f'livelli ta' esponent aktar baxxi minn dawk li dehru klinikament, u fil-parti l-kbira tagħha kienet riversibbli fi żmien 4 ġimġhat mill-waqfien tad-dožagg.

Genotōsċiċità

Niraparib ma kienx mutaġeniku f'test ta' assaġġ ta' mutazzjoni riversiva ta' batterji (Ames) iżda kien klastoġeniku f'assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomika tal-mammiferi *in vitro* u f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien *in vivo*. Din il-klastoġenicità hija konsistenti ma' instabbiltà ġenomika li tirriżulta mill-farmakoloġija primarja ta' niraparib u tindika potenzjal għal effett tōsiku fuq il-ġeni fil-bnemin.

Tossikoloġija riproduttiva

Ma ġewx konkluži studji dwar l-effett tōsiku fiq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'niraparib.

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità b'niraparib.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Magnesium stearate

Lactose monohydrate

Qoxra tal-kapsula

Titanium dioxide (E 171)

Gelatin

Brilliant blue FCF (E 133)

Erythrosine (E 127)

Tartrazine (E 102)

Linka tal-istampar

Shellac (E 904)

Propylene glycol (E 1520)

Potassium hydroxide (E 525)

Black iron oxide (E 172)

Sodium hydroxide (E 524)

Povidone (E 1201)

Titanium dioxide (E 171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' doża waħda perforati tal-Aclar/PVC/fojl tal-aluminju f'kartuni ta' 84 × 1, 56 × 1 u 28 × 1 kapsuli ibsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitbolu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Novembru 2017
Data tal-aħħar tiġid: 18 Lulju 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Ägenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg pilloli mikstur b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola mikstura b'rita fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg niraparib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola mikstura b'rita fiha 34.7 mg ta' lactose monohydrate (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola mikstura b'rita (pillola).

Pillola mikstura b'rita, grīza, ta' forma ovali (12 mm x 8 mm), mnaqqxa b'“100” fuq naħha waħda u “Zejula” fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zejula huwa indikat:

- bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer epiteljali avvanzat (FIGO Stadij III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shiħ jew parżjali) wara li tkun tlestit il-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinum.
- bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer rikadut ta' grad għoli sensittiv ghall-platinu, seruż epiteljali tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shiħ jew parżjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Zejula għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediciinali kontra l-kanċer.

Pożoġi

Trattament primarju ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg), li tittieħed darba kuljum. Madankollu, għal dawk il-pazjenti li jiżnu ≥ 77 kg u li għandhom għadd ta' plejliks fil-linja baži ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg), li tittieħed darba kuljum (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Trattament ta' manteniment tal-kanċer rikorrenti tal-ovarji

Id-doża hija ta' tliet pilloli ta' 100 mg darba kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 300 mg.

Il-pazjenti għandhom jitħegġu jieħdu d-doża tagħhom madwar l-istess hin kull jum. L-għoti qabel il-hin tal-irqad jista' jkun metodu potenzjali sabiex tiġi mmaniġġjata n-nawsja.

Huwa rakkomandat li t-trattament għandu jkompli sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tħosseċċità.

Doża maqbuża

Jekk il-pazjenti jaqbżu doża, dawn għandhom jieħdu d-doża tagħhom li jmiss fil-ħin skedat regolarmen tagħha.

Agġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandata għal reazzjonijiet avversi huma elenkti f'Tabelli 1, 2 u 3.

B'mod ġenerali, huwa rakkomandat li l-ewwel jiġi interrott it-trattament (iżda għal mhux aktar minn 28 jum konsekutiv) sabiex il-pazjent jithalla jirkupra mir-reazzjoni avversa mbagħad jibda mill-ġdid bl-istess doża. F'każ li jerġa' jkun hemm reazzjoni avversa, huwa rakkomandat li jiġi interrott it-trattament u mbagħad jitkompla bid-doża aktar baxxa. Jekk ir-reazzjonijiet avversi jippersistu għal aktar minn interruzzjoni fid-doża ta' 28 jum, huwa rakkomandat li Zejula jitwaqqaf. Jekk ir-reazzjonijiet avversi ma jkunux jistgħu jiġi mmaniġġati b'din l-istratgeġja ta' interruzzjoni u tnaqqis fid-doża, huwa rakkomandat li Zejula jitwaqqaf.

Tabella 1: Il-modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-livell tad-doża tal-bidu	200 mg	300 mg
L-ewwel tnaqqis fid-doża	100 mg/jum	200 mg/jum (żewġ pilloli ta' 100 mg)
It-tieni tnaqqis fid-doża	Waqqaf Zejula.	100 mg/jum ^a (pillola waħda ta' 100 mg)

^a Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis fid-doża taħt 100 mg/jum, waqqaf Zejula.

Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi

Reazzjoni avversa mhux ematoloġika ta' CTCAE ≥ Grad 3 relatata mat-trattament fejn il-profilassi ma tiġix ikkunsidra fattibbi jew reazzjoni avversa li tippersisti minkejja t-trattament	<p>L-ewwel okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum jew sakemm tiġi riżolta r-reazzjoni avversa. Kompli Zejula mill-ġdid b'livell imnaqqas tad-doża skont it-Tabella 1. <p>It-tieni okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum jew sakemm tiġi riżolta r-reazzjoni avversa. Kompli Zejula mill-ġdid b'doża mnaqqsa jew waqqaf skont it-Tabella 1.
CTCAE ≥ Grad 3 relatata mat-trattament li ddum aktar minn 28 jum waqt li l-pazjent ikun qed jingħata Zejula 100 mg/jum	Waqqaf it-trattament.

CTCAE=Kriterji Komuni tat-Terminoloġija għal Avvenimenti Avversi.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Waqt it-trattament b'Zejula, speċjalment matul il-faži inizjali tat-trattament, ġew osservati reazzjonijiet avversi ematoloġiċi. Għalhekk huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat l-ġħadd komplut tad-demm (CBCs, <i>complete blood counts</i>) kull ġimġha matul l-ewwel xahar ta' trattament u li d-doża tiġi mmodifikata kif meħtieġ. Wara l-ewwel xahar, huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjati s-CBCs kull xahar u perjodikament wara dan iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Abbaži ta' valuri tal-laboratorju individwali, jista' jiġi ġġustifikat monitoraġġ kull ġimġha għat-tieni xahar.	<ul style="list-style-type: none"> Għal pazjenti bl-ġħadd tal-plejtlits $\leq 10,000/\mu\text{L}$, għandha tiġi kkunsidra trasfużjoni tal-pleytlits. Jekk ikun hemm fatturi ta' tkompli, ikun hemm risku oħra għall-fsada bħall-ġhoti
Reazzjoni avversa ematoloġika li teħtieġ trasfużjoni jew appoġġ ta' faktur ta' tkabbir ematopojetiku	<ul style="list-style-type: none"> Għal pazjenti bl-ġħadd tal-pleytlits $\leq 10,000/\mu\text{L}$, għandha tiġi kkunsidra trasfużjoni tal-pleytlits. Jekk ikun hemm fatturi ta' tkompli, ikun hemm risku oħra għall-fsada bħall-ġhoti

	<ul style="list-style-type: none"> flimkien ta' prodotti medicinali ta' antikoagulazzjoni jew kontra l-plejtlits, ikkunsidra l-interruzzjoni ta' dawn is-sustanzi u/jew it-trasfużjoni b'għadd oħla tal-plejtlits. Kompli ħu Zejula b'doża mnaqqsas skont Tabella 1.
Għadd tal-plejtlits < 100,000/µL	<p>L-ewwel okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimġha sakemm l-ghadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli Zejula mill-ġdid bl-istess doža jew b'waħda mnaqqsas skont it-Tabella 1 abbaži ta' evalwazzjoni klinika. Jekk f'xi ī hin l-ghadd tal-plejtlits jkun $< 75,000/\mu\text{L}$, kompli mill-ġdid b'doża mnaqqsas skont it-Tabella 1. <p>It-tieni okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimġha sakemm l-ghadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli aghħti Zejula b'doża mnaqqsas skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk l-ghadd tal-plejtlits ma jkunx irritorna għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doža, jew jekk il-pazjent ikun digħà għadda minn tnaqqis fid-doža għal 100 mg kuljum.
Newtrofili < 1,000/µL jew Emoglobina < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-ghadd tad-demm kull ġimġha sakemm l-ghadd tan-newtrofili jirritorna għal $\geq 1,500/\mu\text{L}$ jew tal-emoglobina jirritorna għal $\geq 9 \text{ g/dL}$. Kompli aghħti Zejula b'doża mnaqqsas skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk in-newtrofili u/jew l-emoglobina ma jkunux irritornaw għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doža, jew jekk il-pazjent ikun digħà għadda minn tnaqqis fid-doža għal 100 mg kuljum.
Dijanjozi kkonfermata ta' sindrome majelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome) jew ta' lewkimja majelođe akuta (AML, acute myeloid leukaemia)	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula b'mod permanenti.

Pazjenti b'piż tal-ġisem baxx f'trattament ta' manteniment tal-kanċer rikorrenti tal-ovarji

Madwar 25% tal-pazjenti fl-istudju NOVA kienu jiżnu inqas minn 58 kg, u madwar 25% tal-pazjenti kienu jiżnu aktar minn 77 kg. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 kienet ikbar fost pazjenti b'piż tal-ġisem baxx (78%) milli f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli (53%). 13% tal-pazjenti b'piż tal-ġisem baxx biss baqgħu b'doža ta' 300 mg wara Ċiklu 3. Ghall-pazjenti li jiżnu inqas minn 58 kg tista' tiġi kkunsidrata doža tal-bidu ta' 200 mg.

Anzjani

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena). Hemm *data* klinika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-ahħar stadju li kienu għaddejjin minn dijalizi tad-demm; uža b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (jew aspartatamminotrafaži (AST) > limitu massimu tan-normal (ULN) u bilirubina totali (TB) \leq ULN jew kwalunkwe AST u TB $>$ 1.0 x – 1,5 x ULN). Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (kwalunkwe AST u TB $>$ 1.5 x - 3 x ULN) id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 200 mg darba kuljum. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (kwalunkwe AST u TB $>$ 3 x ULN); uža b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 2 sa 4
Mhx disponibbli *data* klinika f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG 2 sa 4.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zejula huwa għall-użu orali.

Huwa rakkomandat li tieħu l-pilloli Zejula mingħajr ikel (mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla ħafifa (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi ematoloġici

Ġew irappurtati reazzjonijiet avversi ematoloġici (tromboċitopenja, anemija, newtropenja) f'pazjenti ttrattati b'Zejula (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx jew ghadd aktar baxx ta' plejtlits fil-linjal bażi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tromboċitopenja ta' Grad 3+ (ara sezzjoni 4.2).

Huwa rakkomandat l-itteżżejjar tal-ghadd tad-demm komplut kull ġimħa għall-ewwel xahar, segwit minn monitoraġġ kull xahar għall-10 xhur ta' trattament li jmiss u perjodikament wara dan iż-żmien sabiex isir monitoraġġ għal tibdil klinikament sinifikanti f'xi parametru ematoloġiku waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Jekk pazjent jiżviluppa tossiċità ematoloġika persistenti severa inkluż panċitopenja li ma tiġix riżolta fi żmien 28 jum wara l-interruzzjoni, Zejula għandu jitwaqqaf.

Minħabba r-riskju ta' tromboċitopenja, antikoagulanti u prodotti mediciinati li huma magħrufin li jnaqqsu l-ghadd tat-tromboċiti għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

Kažijiet ta' sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta (MDS/AML), li jinkludu kažijiet b'eżitu fatali, kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'monoterapija b'Zejula jew b'terapija kombinata fi provi klinici u wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

F'provi klinici, id-durata tat-trattament b'Zejula fil-pazjenti qabel žviluppaw MDS/AML varjat minn 0.5 xhur għal $>$ 4.9 snin. Il-kažijiet kienu tipikament ta' MDS/AML sekondarji relatati mat-terapija tal-kancér. Il-pazjenti kollha kienu ricew regimens ta' kimoterapija li fiha l-platinu u bosta kienu wkoll irċivew aġġenti oħra li jagħmlu l-ħsara lid-DNA u r-radjuterapija. Xi pajjenti kellhom storja ta'

soppressjoni tal-mudullun. Fil-prova NOVA, l-incidenza ta' MDS/AML kienet oħħla fil-koorti *gBRCA*mut (7.4%) milli fil-koorti non-*gBRCA*mut (1.7%).

Jekk ikun hemm suspect ta' MDS/AML jew tosċiċitajiet ematologiċi fit-tul, il-pazjent għandu jiġi kkonsultat minn ematologist għal aktar evalwazzjoni. Jekk MDS/AML jiġu kkonfermati, it-trattament għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi trattat kif xieraq.

Pressjoni għolja, inkluż kriżi ipertensiva

Ġiet irappurtata l-ipertensjoni, inkluż kriżi ipertensiva, bl-użu ta' Zejula (ara sezzjoni 4.8). L-ipertensjoni pre-eżistenti għandha tiġi kkontrollata b'mod adegwat qabel jinbeda t-trattament b'Zejula. Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata tal-inqas kull ġimħa għal xahrejn, għandha tiġi mmonitorjata kull xahar wara dan għall-ewwel sena u perjodikament wara dan waqt it-trattament b'Zejula. Jista' jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar għal pazjenti xierqa b'istruzzjoni biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-trattament tas-saħħha tagħhom f'każ li togħla l-pressjoni tad-demm.

L-ipertensjoni għandha tiġi mmaniġġata medikament bi prodotti medicinali antiipertensivi kif ukoll bl-aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2), jekk ikun meħtieg. Fil-programm kliniku, il-kejl tal-pressjoni tad-demm inkiseb f'Jum 1 ta' kull čiklu ta' 28 jum waqt li l-pazjent baqa' fuq Zejula. F'hafna mill-każijiet, l-ipertensjoni kienet ikkontrollata b'mod adegwat bl-użu ta' trattament antiipertensiva standard bi jew mingħajr aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2). Zejula għandu jitwaqqaf f'każ ta' kriżi ipertensiva jew jekk ipertensjoni medikament sinifikanti ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'terapija antiipertensiva.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Kien hemm rapporti ta' Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa disturb newroloġiku rari u riversibbli, li jista' jidher b'sintomi li jevolvu malajr li jinkludu aċċessjonijiet, uġiġi ta' ras, bidla fl-istat mentali, disturb fil-viżta, jew għama kortikal, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjozi ta' PRES teħtieg konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni ta' reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging - MRI).

F'każ ta' PRES, huwa rakkmandat li jitwaqqaf Zejula u li jiġu trattati s-sintomi speċifici inkluż il-pressjoni għolja. Is-sigurta tal-bidu mill-ġdid ta' terapija b'Zejula f'pazjenti li esperjenzaw PRES mhijiex magħrufa.

Tqala/kontraċezzjoni

Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux lesti jużaw kontraċettiv effettiv sew waqt it-terapija u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doža ta' Zejula (ara sezzjoni 4.6). Qabel it-trattament, għandu jsir test tat-tqala fin-nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever jista' jkollhom żieda fl-esponenti ta' niraparib abbażi ta' *data* minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u għandhom jiġi mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Lactose

Zejula pilloli mikṣijin b'rīta fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Tartrazine (E 102)

Dan il-prodott mediciñali fih tartrazine (E 102), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciñali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Il-kombinazzjoni ta' niraparib ma' vaċċini jew aġenti immuno-suppressanti ma' għixx studjata.

Id-data dwar niraparib flimkien ma' prodotti mediciñali citotossici hija limitata. Għalhekk, għandha tittieħed kawtela jekk niraparib jintuża flimkien ma' vaċċini, aġenti immuno-suppressanti jew ma' prodotti mediciñali citotossici oħra.

Interazzjonijiet farmakokineticċi

Ma sarux studji klinici dwar l-interazzjoni bejn mediciña u oħra b'niraparib.

L-effett ta' niraparib fuq prodotti mediciñali oħra

L-induzzjoni ta' CYP1A2

In vitro, niraparib jindu ġi CYP1A2. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li l-metabolizmu tagħhom ikun dipendenti fuq CYP1A2 u, notevolment, dawk li jkollhom medda terapewtika dejqa (eż. clozapine, theophylline, u ropinirole).

L-inibizzjoni ta' trasportaturi tal-effluss [P-glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) u MATE1/2K]

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' P-gp. Peress li m'hemmx data klinika disponibbli, ma jistax jiġi eskluż li niraparib jista' jid id-espożizzjoni sistemika ta' mediciñi oħra ttransportati minn P-gp li huma sensittivi ghall-inibizzjoni ta' P-gp fl-intestin (eż. dabigatran etexilate).

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' BCRP. Ma tistax tiġi eskluża interazzjoni klinikament rilevanti ma' substrati ta' BCRP. Hijha għalhekk irakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' substrati ta' BCRP (eż. irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, u methotrexate) minħabba riskju ta' żieda fl-espożizzjoni sistemika.

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' MATE1 u -2K. Il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma jistgħu jiż-diedu meta mogħti flimkien ma' niraparib. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ mill-qrib tal-għidemja meta jinbeda jew jitwaqqaf niraparib f'pazjenti li qed jirċievu metformin. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' metformin.

4.6 Fertility, tqala u treddiġ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx joħorġu tqal waqt li jkunu qeqħdin fuq it-trattament u m'għandhomx ikunu tqal fil-bidu tat-trattament. Qabel it-trattament, għandu jsir test tat-tqala fin-nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv sew waqt it-terapija u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doža ta' Zejula.

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta'niraparib f'nisa tqal. Ma sarux studji f'annimali effetti tossici fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Madankollu, abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħi, niraparib jista' jikkawża ħsara lill-embrijun jew lill-fetu, inkluż effetti teratoġenici u effetti fuq

l-embrijun li jwasslu għal mewtu, meta jingħata lil mara tqila.

Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddiġħ

Mhux magħruf jekk niraparib jew il-metaboliti tiegħu jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

It-treddiġ ħu kontra-indikat waqt l-ghoti ta' Zejula u għal xahar wara li tiġi riċevuta l-ahħar doża (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemmx *data* klinika dwar il-fertilità. Fil-firien u fil-klieb ġie osservat tnaqqis reversibbli ta' spermatoġenesi.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Zejula għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti li jieħdu Zejula jistgħu jesperjenzaw astenija, għeja, sturdament jew diffikultajiet fil-konċentrazzjoni. Il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi ta' kull grad li seħħew f' \geq 10% tat-851 pazjent li kienu qed jirċievu monoterapija b'Zejula fil-provi miġbura PRIMA (doża tal-bidu ta' 200 mg jew 300 mg) u NOVA kienu nawsja, anemija, tromboċitopenja, għeja, stitikezza, remettar, uġiġi ta' ras, insomnja, tnaqqis fl-ġħadd ta' plejtlits, newtropenja, uġiġi addominali, nuqqas ta' aptit, dijarea, dispnea, ipertensjoni, astenija, sturdament, tnaqqis fl-ġħadd tan-newtropili, sogħla, atralgħja, uġiġi fid-dahar, tnaqqis fl-ġħadd taċ-ċelluli bojod tad-demm, u fwawar.

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni > 1% (frekwenzi li ħarġu mit-trattament) kienu tromboċitopenja u anemija.

Lista f'tabber tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin gew identifikati abbaži ta' provi kliniči u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'Zejula (ara Tabella 4).

Il-frekwenzi tal-okkorrenza ta' effetti mhux mixtieqa huma bbażati fuq *data* miġbura f'daqqa tal-avvenimenti avversi ġġenerati mill-istudji PRIMA U NOVA (doża tal-bidu fissa ta' 300 mg/jum) fejn l-esponent tal-pazjent huwa magħruf u huma definiti bħala:

Komuni ħafna: \geq 1/10

Komuni: \geq 1/100 sa < 1/10

Mhux komuni: \geq 1/1,000 sa < 1/100

Rari: \geq 1/10,000 sa < 1/1,000

Rari ħafna: < 1/10,000

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 4: Lista f'tabber ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE 3 jew 4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Komuni Bronkite, konguntivite	Mhux komuni Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, bronkite
Neoplažmi beninni, malinni u dawk mhux spēcifikati (inkluži česti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta ^a	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta ^a
Disturbi tad-demm u tassista limfatika	Komuni hafna Trombočitopenja, anemija, newtropenia, lewkopenja Mhux komuni Pančitopenja, newtropenia biddeni	Komuni hafna Trombočitopenja, anemija, newtropenia Komuni Lewkopenja Mhux komuni Pančitopenja, newtropenia biddeni
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva ^b	Mhux komuni Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u nutrizzjoni	Komuni hafna Nuqqas ta' aptit Komuni Ipokalemija	Komuni Ipokalemija Mhux komuni Nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna Insomnja Komuni Ansjetà, dipressjoni, indeboliment konjittiv ^c Mhux komuni Stat ta' konfużjoni	Mhux komuni Insomnja, ansjetà, dipressjoni, stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Uġiġħ ta' ras, sturdament Komuni Disgewżja Rari Sindrome ta' Encefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) ^a	Mhux komuni Uġiġħ ta' ras
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna Palpitazzjonijiet Komuni Takikardija	
Disturbi vaskulari	Komuni hafna Ipertensjoni Rari Križi ipertensiva	Komuni Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Komuni hafna Dispnea, sogħla, nażofaringite Komuni Epistassi Mhux komuni Pulmonite	Mhux komuni Dispnea, epistassi, pulmonite

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza tal-gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE 3 jew 4
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, stitikezza, remettar, uġiġ addominali, dijarea, dispepsja Komuni Halq xott, nefha addominali, infjammazzjoni tal-mukoža, stomatite	Komuni Nawsja, remettar, uġiġ addominali Mhux komuni Dijarea, stitikezza, infjammazzjoni tal-mukoža, stomatite, halq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Fotosensittività, raxx	Mhux komuni Fotosensittività, raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Uġiġ fid-dahar, artralgja Komuni Majalgja	Mhux komuni Uġiġ fid-dahar, artralgja, majalgja
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Għeja, astenija Komuni Edema periferali	Komuni Għeja, astenija
Investigazzjonijiet	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-AST, żieda fil-kreatinina tad-demm, żieda fl-ALT, żieda fil-fosfatażi alkalina fid-demm, tnaqqis fil-piż	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-ALT Mhux komuni Żieda fl-AST, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm

CTCAE=Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi veržjoni 4.02.

^a Ibażat fuq *data mill-provi kliniči ta' niraparib*. Din mhix limitata ghall-istudju pivotali ta' monoterapija ENGOT-OV16.

^b Tinkludi sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-mediciċina, reazzjoni anafilattojde, raxx ikkawżat mill-mediciċina, anġoedema, u urtikarja.

^c Jinkludi indeboliment tal-memorja, indeboliment tal-konċentrazzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-grupp ta' pazjenti li nghataw doża tal-bidu ta' 200 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż fil-linjal bazi jew l-ġħadd ta' plejtlits kienu ta' frekwenza simili jew inqas meta mqabbla mal-grupp mogħti doża tal-bidu fissa ta' 300 mg (Tabella 4).

Għal informazzjoni spċificiwa dwar il-frekwenza ta' tromboċitopenja, anemija u newtropenia, ara hawn taħt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet avversi ematologiċi (tromboċitopenja, anemija, newtropenia) inkluż dijanjożiċi kliniči u/jew sejbiet tal-laboratorju ġeneralment seħħew kmieni waqt it-trattament b'niraparib bl-inċidenza li jonqsu maż-żmien.

F'NOVA u PRIMA, il-pazjenti eligibbli għat-terapija b'Zejula kellhom il-parametri ematologiċi fil-linjal bazi li ġejjin: ġħadd assolut ta' newtrophili (ANC) $\geq 1,500 \text{ cellula}/\mu\text{L}$; plejtlits $\geq 100,000 \text{ cellula}/\mu\text{L}$ u emoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ (NOVA) jew $\geq 10 \text{ g/dL}$ (PRIMA) qabel it-terapija. Fil-programm kliniku, reazzjonijiet avversi ematologiċi kienu mmanigġjati b'monitoraġġ tal-laboratorju u b'modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Fi PRIMA, pazjenti li nghataw doža tal-bidu ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-ghadd ta' plejtlits fil-linja baži, trombočitopenja, anemija u newtropenja ta' Grad ≥ 3 gew imnaqqsa minn 48 % għal 21 %, 36 % għal 23 % u 24 % għal 15 %, rispettivament, meta mqabbla mal-grupp mogħti doža tal-bidu fissa ta' 300 mg. Twaqqif minħabba trombočitopenja, anemija u newtropenja seħħ, fi 3 %, 3 %, u 2 % tal-pazjenti, rispettivament.

Trombočitopenja

Fi PRIMA, 39 % tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom trombočitopenja ta' Grad 3/4 meta mqabbla ma' 0.4 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo bi żmien medjan ta' 22 jum (firxa: 15 sa 335 jum) mill-ewwel doža sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 6 ijiem (firxa: 1 sa 374 jum). It-twaqqif minħabba trombočitopenja seħħ f'4 % tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

F'NOVA, madwar 60% tal-pazjenti esperjenzaw trombočitopenja ta' kwalunkwe grad, u 34% tal-pazjenti esperjenzaw trombočitopenja ta' Grad 3/4. F'pazjenti b'għadd tal-plejtlits fil-linja baži ta' inqas minn $180 \times 10^9/L$, trombočitopenja ta' kwalunkwe grad u ta' Grad 3/4 seħhet f'76% u f'45% tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu tat-trombočitopenja irrispettivament mill-grad u tat-trombočitopenja ta' Grad 3/4 kien ta' 22 u ta' 23 jum, rispettivament. Ir-rata ta' incidenzi ġoddha ta' trombočitopenja wara modifikazzjonijiet fid-doža intensivi li seħħew matul l-ewwel xahrejn ta' trattament minn Ċiklu 4 kienet ta' < 1.2%. Id-durata medjana ta' avvenimenti ta' trombočitopenja ta' kwalunkwe grad kienet ta' 23 jum, u d-durata medjana ta' trombočitopenja ta' Grad 3/4 kienet ta' 10 ijiem. Il-pazjenti ttrattati b'Zejula li jiżviluppaw trombočitopenja jistgħu jkollhom riskju miżjud ta' emoragijsa. Fil-programm kliniku, it-trombočitopenja ġiet immaniġġjata permezz ta' monitoraġġ tal-laboratorju, modifikazzjoni fid-doža u trasfużjoni tal-plejtlits fejn xieraq (ara sezzjoni 4.2). Kien hemm twaqqif minħabba avvenimenti ta' trombočitopenja (trombočitopenja u nuqqas fl-ghadd tal-plejtlits) f'madwar 3% tal-pazjenti.

F'NOVA, 13 % (48/367) tal-pazjenti esperjenzaw fsada bi trombočitopenja konkurrenti; l-avvenimenti kollha ta' fsada konkurrenti mat-trombočitopenja kienet ta' Grad 1 jew 2 fis-severità ħlief avveniment wieħed ta' tbengħil u ematoma ta' Grad 3 osservat flimkien ma' reazzjoni avversa serja ta' panċitopenja. It-trombočitopenja kienet aktar komuni f'pazjenti li l-ghadd tagħhom tal-plejtlits fil-linja baži kien inqas minn $180 \times 10^9/L$. Madwar 76% tal-pazjenti bi plejtlits fil-linja baži aktar baxxi (< $180 \times 10^9/L$) li rċiex Zejula esperjenzaw trombočitopenja ta' kwalunkwe grad, u 45% tal-pazjenti esperjenzaw trombočitopenja ta' Grad 3/4. Panċitopenja ġiet osservata f'< 1% tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

Anemija

Fi PRIMA, 31% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom anemija ta' Grad 3/4 meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo bi żmien medjan ta' 80 jum (firxa: 15 sa 533 jum) mill-ewwel doža sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 7 ijiem (firxa: 1 sa 119-il jum). It-twaqqif minħabba anemija seħħ fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

F'NOVA, madwar 50% tal-pazjenti esperjenzaw anemija ta' xi grad, u 25% esperjenzaw anemija ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' anemija ta' kwalunkwe grad kien ta' 42 jum, u ta' 85 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana tal-anemija ta' kwalunkwe grad kienet ta' 63 jum, u ta' 8 ijiem għal avvenimenti ta' Grad 3/4. L-anemija ta' kwalunkwe grad tista' tipperisti waqt trattament b'Zejula. Fil-programm kliniku, l-anemija ġiet immaniġġjata permezz ta' monitoraġġ tal-laboratorju, modifikazzjoni fid-doža (ara sezzjoni 4.2), u fejn xieraq, trasfużjonijiet taċ-ċelluli ħomor tad-demm. Kien hemm twaqqif minħabba anemija f'1% tal-pazjenti.

Newtropenja

Fi PRIMA, 21% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom newtropenja ta' Grad 3/4 meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo bi żmien medjan ta' 29 jum (firxa: 15 sa 421 jum) mill-ewwel doža sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 8 ijiem (firxa: 1 sa 42 jum). It-twaqqif minħabba newtropenja seħħ fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jircievu niraparib.

F'NOVA, madwar 30% tal-pazjenti esperjenzaw newtropenja ta' xi grad, u 20% tal-pazjenti esperjenzaw newtropenja ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtropenja ta' kwalunkwe

grad kien ta' 27 jum u ta' 29 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana ta' newtropenja ta' kwalunkwe grad kienet ta' 26 jum u ta' 13-il jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Barra minn hekk, ingħata Fattur Stimolanti tal-Kolonja tal-Granuloċi (G-CSF - *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) lil madwar 6% tal-pazjenti ttrattati b'niraparib bhala terapija konkomitanti għan-newtropenja. Kien hemm twaqqif minħabba newtropenja f'2% tal-pazjenti.

Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta

F'studji kliniči, MDS/AML seħħew f'1% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula, b'41% tal-każijiet ikollhom eżitu fatali. L-inċidenza kienet ogħla f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji li rkada u li preċedentement kienu rċeveli 2 jew aktar linji ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u b'gBRCAmut wara 75 xahar ta' segwitu ta' sopravivenza. Il-pazjenti kollha kellhom fatturi li setgħu jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' MDS/AML, peress li kienu rċeveli kimoterapija preċedenti b'sustanzi tal-platinu. Hafna kienu rċeveli ukoll sustanzi oħra li jagħmlu ħsara lid-DNA u radjuterapija. Il-parti l-kbira tar-rapporti kienu f'dawk li jgorru l-gBRCAmut. Xi pazjenti kellhom storja ta' kanċer preċedenti jew ta' soppressjoni tal-mudullun.

F'PRIMA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 2.3 % f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 1.6 % f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo b'segwitu ta' 74 xahar.

F'NOVA, f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji li rkada u li kienu rċeveli mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' kimoterapija bil-platinu, l-inċidenza in generali ta' MDS/AML kienet ta' 3.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 1.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo b'segwitu ta' 75 xahar. Fil-koorti gBRCAmut u non-gBRCAmut, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 7.4% u ta' 1.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 3.1% u 0.9% f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo, rispettivament.

Ipertensjoni

Fi PRIMA, ipertensjoni ta' Grad 3/4 seħhet f'6% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo bi żmien medjan ta' 50 jum (firxa: 1 sa 589 jum) mill-ewwel doža sal-ewwel sinjal murija u b'durata medjana ta' 12-il jum (firxa: 1 sa 61 jum). Ebda pazjent ma waqqaf Zejula minħabba ipertensjoni.

F'NOVA, ipertensjoni ta' kwalunkwe grad f'19.3% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula. Kien hemm ipertensjoni ta' Grad 3/4 f'8.2% tal-pazjenti. L-ipertensjoni ġiet immaniġġata facilment bi prodotti medicinali anti-ipertensivi. Kien hemm twaqqif minħabba l-ipertensjoni f'< 1% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendici V.

4.9 Doža eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku fil-każ ta' doža eċċessiva b'Zejula, u s-sintomi ta' doža eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doža eċċessiva, it-tobba għandhom isegwu l-miżuri ta' appoġġ ġenerali u għandhom jittrattaw b'mod sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewтика: sustanzi antineoplastici, sustanzi antineoplastici oħra, Kodici ATC: L01XK02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Niraparib huwa inibitur tal-enzima poli(ADP-ribose) polymerase (PARP), PARP-1 u PARP-2, li għandhom irwol fil-fejqan tad-DNA. Studji *in vitro* urew li citotossicità indotta minn niraparib tista' tinvolvi l-inibizzjoni ta' attività enzimatika PARP u żidiet fil-formazzjoni ta' kumplessi tad-DNA PARP li wasslet fi ħsara fid-DNA, f'apoptozi u fil-mewt taċ-ċelluli. Ĝiet osservata citotossicità miżjudha indotta minn niraparib f'linji taċ-ċelluli tat-tumur bi jew mingħajr defiċjenzi fil-ġeni li jrażżnu t-tumuri tal-antiġen relatav mal-Kanċer tas-Sider (*BRCA, Breast Cancer*) 1 u 2. Fit-tumuri xenograft derivati mill-pazjent (PDX, patient-derived xenograft) tal-kanċer ovariku seruż ta' grad għoli ortopiku mkabbrin fil-ġrieden, niraparib wera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur fil-mutant BRCA 1 u 2, BRCA tat-tip selvaġġ iżda defiċjent tar-rikombinazzjoni omologa (HR, *homologous recombination*), u f'tumuri li huma BRCA tat-tip selvaġġ u mingħajr defiċjenza ta' HR li tiġi identifikata.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Trattament primarju ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

PRIMA kienet prova ta' Faži 3, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li fiha l-pazjenti (n = 733) b'rispons shih jew parpjali għal kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu ġew randomizzati fi 2:1 għal niraparib jew plaċebo korrispondenti. PRIMA nbidet b'doża tal-bidu ta' 300 mg kuljum f'475 pazjent (fejn 317 ġew randomizzati ghall-fergħa ta' niraparib kontra 158 fil-fergħa tal-plaċebo) f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Id-doża tal-bidu fi PRIMA nbidlet bl-Emenda 2 tal-Protokoll. Minn dak il-punt 'il quddiem, pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linjal bażi ta' ≥ 77 kg u ghadd ta' plejtlits fil-linjal bażi ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$ ingħataw niraparib 300 mg (n = 34) jew plaċebo kuljum (n = 21) filwaqt li pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linjal bażi ta' < 77 kg jew ghadd ta' plejtlits fil-linjal bażi ta' $< 150,000/\mu\text{L}$ ingħataw niraparib 200 mg (n=122) jew plaċebo kuljum (n = 61).

Il-pazjenti ġew randomizzati wara li temmew il-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu, kemm jekk bil-kirurgija jew mingħajrha. L-individwi ġew randomizzati fi żmien 12-il ġimgħa mill-ewwel jum tal-aħħar čiklu ta' kimoterapija. L-individwi kellhom ≥ 6 u ≤ 9 čikli ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Wara operazzjoni tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall, l-individwi kellhom ≥ 2 čikli ta' wara l-operazzjoni ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Pazjenti li kienu rċevew bevacizumab ma' kimoterapija iżda ma setgħux jircievu bevacizumab bħala t-terapija ta' manteniment ma kinuix eskluzi mill-istudju. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċieu terapija précédenti b'inhibitur ta' PARP (PARPi), inkluż niraparib. Pazjenti li rċievew kimoterapija neoawżiljarja segwita minn kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall seta' kellhom marda residwa viżibbli jew l-ebda marda residwa. Pazjenti b' marda ta' Stadju III li kellhom ċitoriduzzjoni shiha (jiġifieri, l-ebda marda residwa viżibbli) wara l-kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur primarja ġew eskluzi. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-aħħar respons matul ir-regimen ta' platinu fil-linjal ta' quddiem (rispons shih kontra respons parpjali), kimoterapija neoawżiljarja (NACT) (Iva kontra Le); u l-istatus tad-defiċjenza omologa tar-rikombinazzjoni (HRD) [pożittiv (b'defiċjenza tal-HR) kontra negattiv (bi profiċjenza tal-HR) jew mhux determinat]. Saru testijiet ghall-HRD permezz ta' test tal-HRD fuq tessut ta' tumur miksub meta saret id-dijangozi inizjali. Il-livelli ta' CA-125 għandhom ikunu fil-medda normali (jew ta' CA-125 jonqsu b' $> 90\%$) matul it-terapija fil-linjal ta' quddiem tal-pazjent, u jkunu stabbli għal mill-inqas 7 ijem.

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Čiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 200 jew 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti kuljum f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniči saru f'kull čiklu (4 ġimgħat ± 3 ijiem).

Il-punt aħħari primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif determinata minn rieżami centrali indipendenti blinded (BICR - *blinded independent central review*) skont RECIST, verżjoni 1.1. L-ittejtjar għal PFS sar b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR, imbagħad fil-popolazzjoni globali. Punti aħħar sekondarji ta'

effikaċja kienu jinkludu PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2) u s-sopravivenza in ġeneral (OS- *overall survival*) (Tabella 5). L-età medjana kienet ta' 62 sena fost pazjenti randomizzati għal niraparib (firxa 32 sa 85 sena) jew plaċebo (firxa 33 sa 88 sena). Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kollha kien bojod. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti randomizzati għal niraparib u 71% tal-pazjenti randomizzati għal plaċebo kellhom ECOG ta' 0 fil-linjal bażi tal-istudju. Fil-popolazzjoni globali, 65% tal-pazjenti kellhom marda tal-istadju III u 35% kellhom marda tal-istadju IV. Fil-popolazzjoni globali, is-sit primarju tat-tumur fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ($\geq 80\%$) kien l-ovarji; il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ($> 90\%$) kellhom tumuri b'istologija seruża. Sebgha u sittin fil-mija tal-pazjenti rċievew NACT. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom rispons shiħ għall-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu. Total ta' 6 pazjenti fil-grupp ta' Zejula kien rċievew bevacizumab bħala trattament preċedenti għall-kanċer tal-ovarji tagħhom.

PRIMA wriet titjib statistikament sinifikanti f'PFS għall-pazjenti randomizzati għal niraparib meta mqabbel mal-plaċebo fil-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR u fil-popolazzjoni globali (Tabella 5, u Figuri 1 u 2). Ir-riżultati tal-effikaċja għall-analiżi finali dwar id-data tal-OS huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja – PRIMA

	Popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR		Popolazzjoni globali	
	Zejula (N=247)	Plaċebo (N=126)	Zejula (N=487)	Plaċebo (N=246)
Punt aħħari primarju (determinat skont BICR)				
PFS medjana, xhur (95 % CI)	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
valur-p	<0.0001		<0.0001	
Punti finali aħħarin sekondarji^{a,b,c}				
PFS2 medjana, xhur ^d (95 % CI)	43.4 (37.2, 54.1)	39.3 (30.3, 55.7)	30.1 (27.1, 33.1)	27.6 (24.2, 33.1)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.87 (0.66, 1.17)		0.96 (0.79, 1.17)	
OS medjana, xhur ^d (95 % CI)	71.9 (55.5, NE)	69.8 (51.6, NE)	46.6 (43.7, 52.8)	48.8 (43.1, 61.0)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.95 (0.70, 1.29)		1.01 (0.84, 1.23)	

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); CI = *confidence interval* (interval ta' kunfidenza); NE = *not evaluable* (ma jistax jiġi evalwat); PFS2 = PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti; OS = *Overall survival* (Sopravivenza in ġeneral).

^a Data bbażata fuq l-analiżi finali.

^b Fil-popolazzjoni b'defiċjenza ta' HR u fil-popolazzjoni in ġeneral, 15.8 % u 11.7 % fil-fergħa ta' Zejula rċievew terapija sussegwenti PARPi, rispettivament.

^c Fil-popolazzjoni b'defiċjenza ta' HR u fil-popolazzjoni in ġeneral, 48.4 % u 37.8 % tal-pazjenti fuq plaċebo rċievew terapija sussegwenti PARPi, rispettivament.

^d Il-maturità tad-data dwar l-OS għall-popolazzjoni b'defiċjenza ta' HR u għall-popolazzjoni in ġeneral kienet ta' 49.6 % u 62.5 %, rispettivament.

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni b'defičjenza ta' HR – PRIMA (ITT)

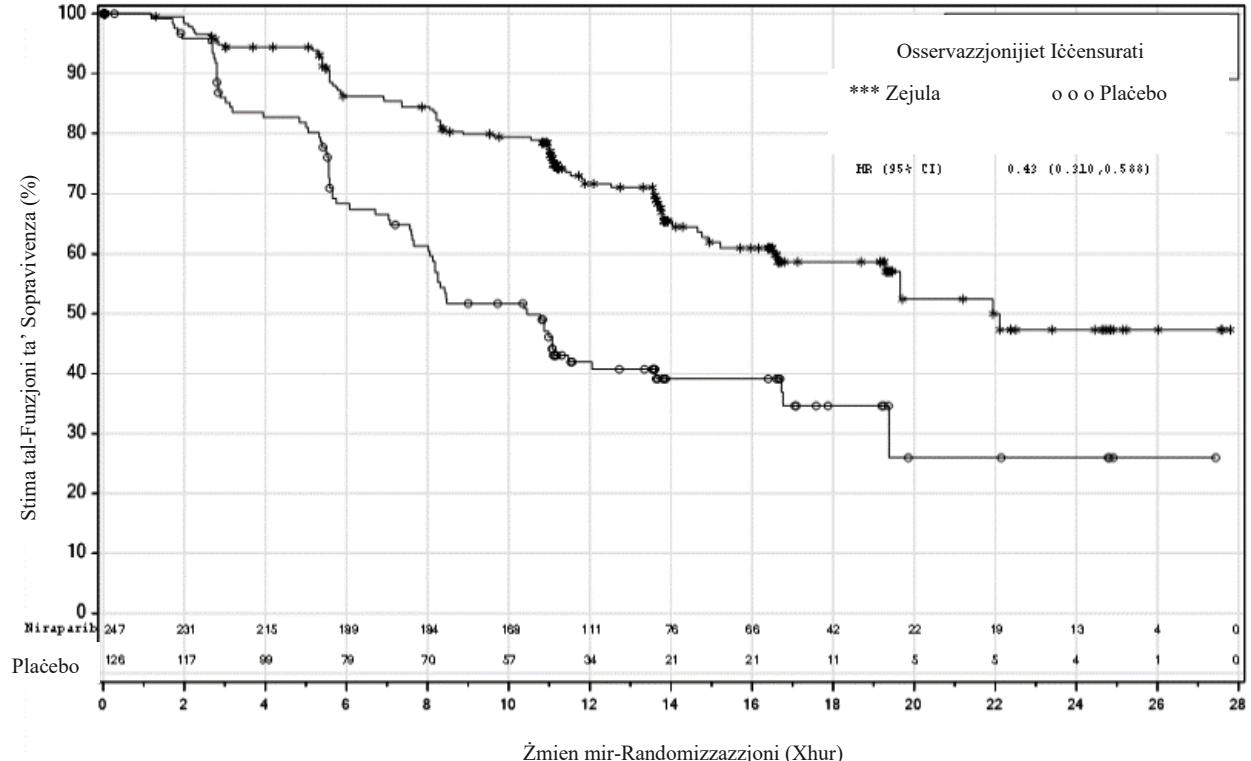
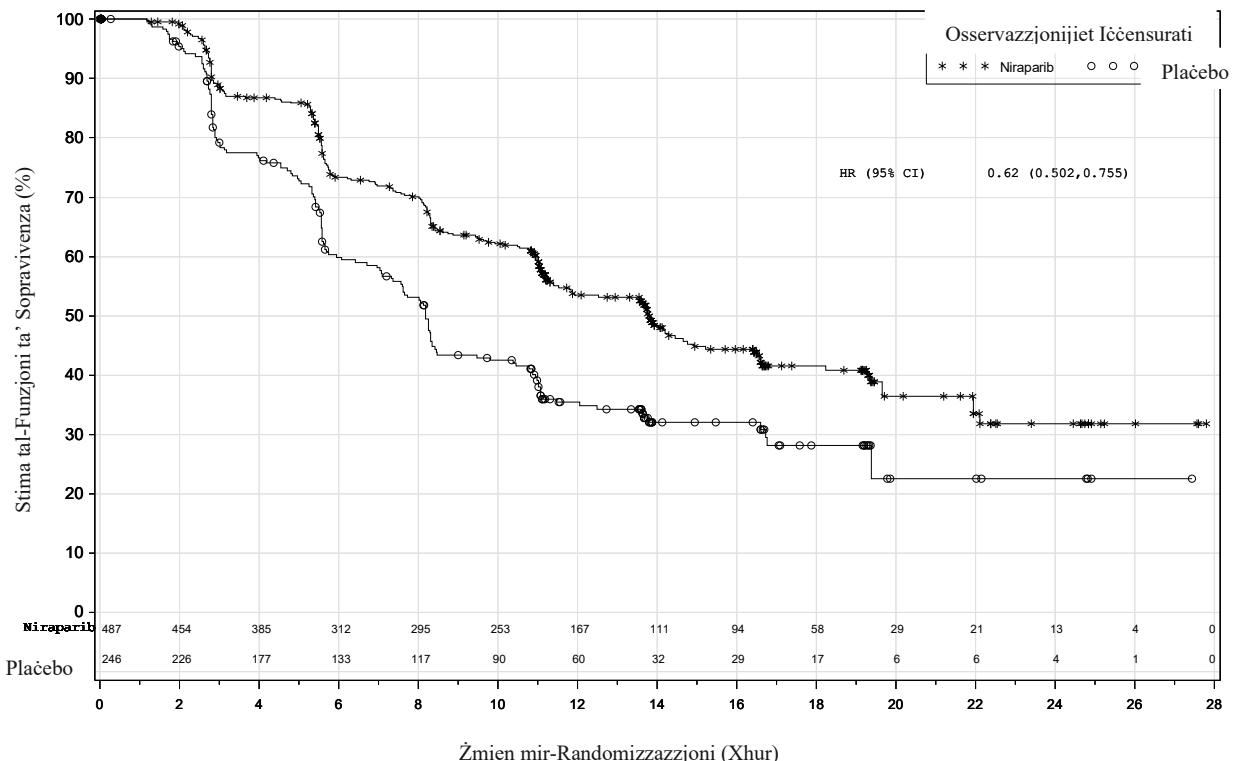


Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni globali – PRIMA (ITT)



Analizi tas-sottogruppi ta' PFS

Fi ġid il-popolazzjoni b'defičjenza tal-HR, kien osservat proporzjon ta' periklu ta' PFS ta' 0.40 (95% CI: 0.27, 0.62) fis-sottogruppi ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarji b'mutazzjoni ta' *BRCA* (n = 223). Fis-sottogruppi ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' *BRCA* (n = 150), gie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.50 (95% CI: 0.31, 0.83).

Il-medjan ta' PFS fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (n = 249) kien ta' 8.1 ta' xahar għall-pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal Zejula meta mqabbel ma' 5.4 xhur għal plaċebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94).

F'analizi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti li nghataw doža ta' 200 jew 300 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-ghadd ta' plejtlits fil-linjal baži, kienet osservata effikaċja komparabbli (PFS evalwata mill-investigatur) bi proporzjon ta' periklu ta' PFS ta' 0.54 (95% CI: 0.33, 0.91) fil-popolazzjoni b'defičjenza tal-HR, u bi proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94) fil-popolazzjoni globali. Fis-sottogrupp profiċjenti tal-HR, id-doža ta' 200 mg dehret li tagħti effett tat-trattament aktar baxx meta mqabbla mad-doža ta' 300 mg.

Analizi tas-sottogrupp ta' OS

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR b'kanċer tal-ovarji b'mutazzjoni ta' BRCA (n = 223). Kien osservat proporzjon ta' periklu ta' OS ta' 0.94 (95% CI: 0.63, 1.41). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defičjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' BRCA (n = 149), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.97 (95% CI: 0.62, 1.53).

Il-medjan ta' OS fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (n = 249) kien ta' 36.6 xhur għall-pazjenti li b'mod arbitrarju ntgħażlu għal Zejula meta mqabbel ma' 32.2 ta' xahar għal plaċebo bi proporzjon ta' periklu ta' 0.93 (95% CI: 0.69, 1.26).

Trattament ta' manteniment tal-kanċer rikorrenti tal-ovarji sensittiv għall-platinu

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib bhala terapija ta' manutenzjoni gew studjati fi prova ta' Faži 3, randomizzata, double blind, ikkontrollata bil-plaċebo, internazzjonali (NOVA) f'pazjenti b'kanċer ovariku epiteljali seruż, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju rikaduti predominantti ta' grad għoli li kienu sensittivi għall-platinu, definiti minn rispons shiħ (CR, *complete response*) jew rispons parżjali (PR, *partial response*) għal aktar minn sitt xhur għat-terapija ta' qabel tal-aħħar tagħhom ibbażata fuq il-platinu. Sabiex ikun eleġibbli għat-terapija b'niraparib, il-pazjent għandu jkun f'rispons (CR jew PR) wara li tispicċċa l-aħħar kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-livelli CA-125 għandhom ikunu normali (jew nuqqas ta' > 90% f'CA-125 mil-linjal baži) wara l-aħħar trattament tiegħi bil-platinu, u għandu jkun stabbli għal tal-inqas 7 ijiem. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċieu terapija preċedenti b'PARPi, inkluż Zejula. Il-pazjenti eligibbli gew assenjati għal wieħed miż-żewġ koorti abbażi tar-riżultati ta' test ta' mutazzjoni BRCA fil-linjal ġerminali (gBRCA). F'kull koorti, il-pazjenti gew randomizzati bl-użu ta' allokazzjoni 2:1 ta' niraparib u tal-plaċebo. Il-pazjenti gew assenjati għall-koorti gBRCA mut abbażi tal-kampjuni tad-demm għall-analizi gBRCA li ttieħdu qabel ir-randomizzazzjoni. L-itteżżejjar għall-mutazzjoni BRCA ta' tumur (tBRCA) u HRD sar bl-użu tat-test HRD fuq tessut tat-tumur miksub fiż-żmien tad-dijanjożi inizjali jew fiż-żmien tar-rikorrenza.

Ir-randomizzazzjoni f'kull koorti ġiet stratifikata permezz taż-żmien għall-progressjoni wara t-terapija qabel tal-aħħar bil-platinu qabel ir-registrazzjoni fl-istudju (6 sa < 12-il xahar u \geqslant 12-il xahar); l-użu jew le ta' bevacizumab flikmien mar-reġimen ta' qabel tal-aħħar jew tal-aħħar bil-platinu; u l-aħjar rispons waqt l-aktar regimien riċenti bil-platinu (rispons shiħ jew rispons parżjali).

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Čiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti kuljum f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniči saru kull čiklu (4 ġimgħat \pm 3 ijiem).

Fl-istudju NOVA, 48% tal-pazjenti kellhom interruzzjoni fid-doža f'Čiklu 1. Madwar 47% tal-pazjenti bdew mill-ġdid b'doža mnaqqsa f'Čiklu 2.

Id-doža li ntużat l-aktar komunement f'pazjenti ttrattati b'niraparib fl-istudju NOVA kienet ta' 200 mg.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ġiet iddeterminata skont RECIST (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) jew

minn sinjali u sintomi klinici u CA-125 miżjud. Il-PFS tkejlet miż-żmien tar-randomizzazzjoni (li sar sa 8 ġimġħat wara li tlesta r-regimen tal-kimoterapija) għall-progressjoni tal-marda jew għall-mewt.

L-analiżi tal-effiċċja primarja għall-PFS ġiet iddeterminata minn valutazzjoni indipendenti centrali blinded u ġiet definita u vvalutata b'mod prospettiv għall-koorti *gBRCA*mut u għall-koorti non-*gBRCA*mut separatament. L-analiżi jid-das-sopravivenza in-ġenerali (OS- *overall survival*) kienu miżuri ta' riżultati sekondarji.

Il-punti aħħar tal-effiċċja sekondarji kienu jinkludu intervall mingħajr kimoterapija (CFI, *chemotherapy-free interval*), iż-żmien għall-ewwel terapija sussegwenti (TFST, *time to first subsequent therapy*), PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2), u OS.

Id-demografiċi, il-karatteristiċi tal-marda tal-linjal baži u l-istorja ta' trattament preċedenti kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' niraparib u tal-plaċebo fil-koorti *gBRCA*mut ($n = 203$) u l-koorti non-*gBRCA*mut ($n = 350$). L-etajiet medjani varjaw minn 57 sa 63 sena fost il-kuri u l-koorti. Is-sit primarju tat-tumur f'ħafna mill-pazjenti ($> 80\%$) f'kull koorti kien l-ovarju; ħafna mill-pazjenti ($> 84\%$) kellhom istologija seruża. Proporzjon għoli ta' pazjenti fiż-żewġ ferghat ta' trattament fiż-żewġ koorti kienu rċivew 3 linji preċedenti ta' kimoterapija jew aktar, inkluż 49% u 34% ta' pazjenti ta' niraparib fil-koorti *gBRCA*mut u ta' non-*gBRCA*mut, rispettivament. Ħafna mill-pazjenti kelhom 18 sa 64 sena (78%), kieno Kawkasi (86%) u kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (68%).

Fil-koorti *gBRCA*mut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oħla fil-fergħa ta' niraparib milli fil-fergħa tal-plaċebo (14 u 7 ċikli, rispettivament). Aktar pazjenti fil-grupp ta' niraparib komplew it-trattament għal aktar minn 12-il xahar milli pazjenti fil-grupp tal-plaċebo (54.4% u 16.9%, rispettivament). Fil-koorti globali non-*gBRCA*mut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oħla fil-fergħa ta' niraparib milli fil-fergħa tal-plaċebo (8 u 5 ċikli, rispettivament). Aktar pazjenti fil-grupp ta' niraparib komplew it-trattament għal aktar minn 12-il xahar milli l-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo (34.2% u 21.1%, rispettivament).

L-istudju ssodisfa l-objettiv primarju tiegħu ta' PFS statistikament imtejba b'mod sinifikanti għal monoterapija ta' manutenzjoni b'niraparib meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti *gBRCA*mut kif ukoll fil-koorti globali non-*gBRCA*mut. Tabella 6 u Figuri 3 u 4 juru r-riżultati għall-punt aħħari primarju tal-PFS għall-popolazzjonijiet tal-effiċċja primarja (koorti *gBRCA*mut u l-koorti globali non-*gBRCA*mut).

Tabella 6: Sommarju tar-riżultati tal-objettiv primarju fl-istudju NOVA

	Koorti <i>gBRCA</i> mut		Koorti non- <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Plaċebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Plaċebo (N = 116)
PFS medjana (95% CI)	21.0 (12.9, NE)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)
valur p	< 0.0001		< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (Zejula:plaċebo) (95 % CI)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)	

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); CI = *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); NE = *not evaluable* (ma jistax jiġi evalwat)

Figura 3: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-koorti g $BRCA$ mut abbażi tal-valutazzjoni NOVA IRC (popolazzjoni ITT, N = 203)

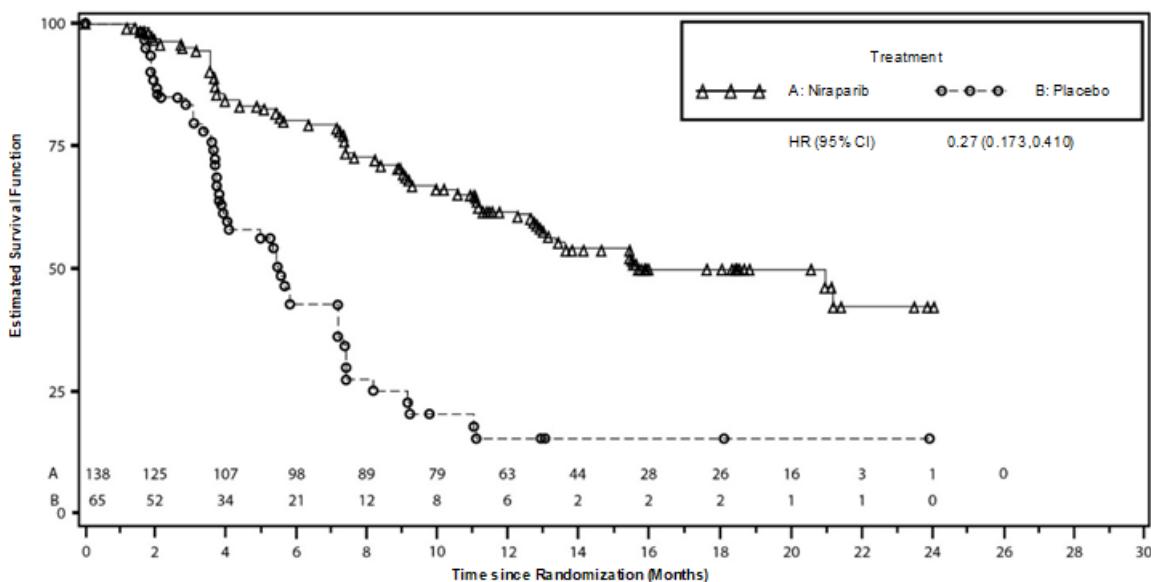
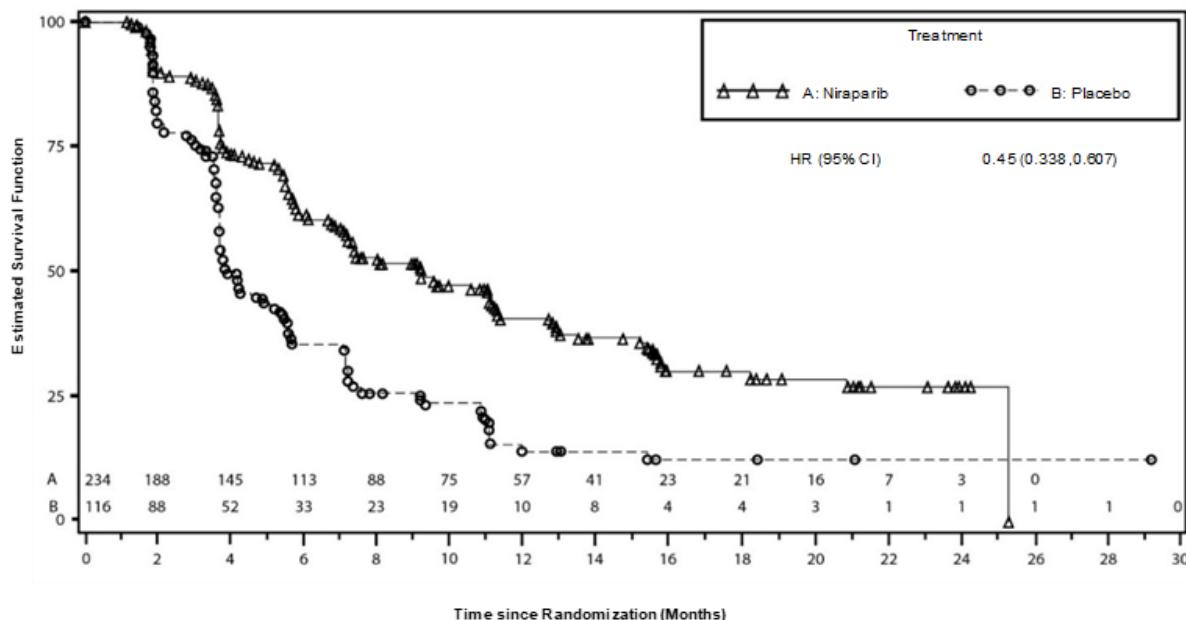


Figura 4: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-koorti non-g $BRCA$ mut /in ġenerali abbażi tal-valutazzjoni NOVA IRC (popolazzjoni ITT, N = 350)



Punti finali sekondarji ta' effikacja f'NOVA

Fl-aħħar analiżi, il-PFS2 medjan fil-koorti g $BRCA$ mut kien ta' 29.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 22.7 xhur għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.70; 95% CI: 0.50, 0.97). Il-PFS2 medjan fil-koorti non-g $BRCA$ mut kien ta' 19.5 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 16.1 ta' xahar għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.80; 95% CI: 0.63, 1.02).

Fl-aħħar analiżi tas-sopravivenza in ġenerali, l-OS medjan fil-koorti g $BRCA$ mut (n = 203) kien ta' 40.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 38.1 ta' xahar għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 0.85; 95% CI: 0.61, 1.20). Il-maturità tal-koorti ghall-koorti g $BRCA$ mut kienet 76%. L-OS medjan fil-koorti non-g $BRCA$ mut (n = 350) kien ta' 31.0 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel

ma' 34.8 xhur għal pazjenti fuq plaċebo (HR = 1.06; 95% CI: 0.81, 1.37). Il-maturità tal-koorti għall-koorti non-g*BRCA*mut kienet 79%.

Riżultati rrappurtati mill-pazjent

Data ta' riżultati irrapportati mill-pazjent (PRO) minn ghodod ta' sħarriġ validati (FOSI u EQ-5D) tindika li l-pazjenti ttrattati b'niraparib ma rrappurtaw l-ebda differenza mill-plaċebo f'miżuri assoċjati mal-kwalità tal-ħajja (QoL).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Zejula f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma ovarika minbarra rhabdomyosarcoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' doža waħda ta' 300 mg niraparib taħt kondizzjonijiet ta' sawm, niraparib tkejjel fil-plażma fi żmien 30 minuta u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) medja tal-plażma għal niraparib intlaħqet fi żmien 3 sa 5 sīgħat (b'margni ta' 508-875 ng/mL fost l-istudji). Wara doži orali multipli ta' niraparib minn 30 mg sa 400 mg darba kuljum, l-akkumulazzjoni ta' niraparib kienet madwar darbejn sa 3 darbiet.

L-esponenti sistemiċi (C_{max} u AUC) għal niraparib ždiedu b'mod proporzjonal iġħad-doža meta d-doža ta' niraparib żdiedet minn 30 mg għal 400 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' niraparib hija madwar 73%, li tindika effett tal-ewwel passaġġ minimu. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-varjabilità bejn l-individwi fil-bijodisponibilità għiet stħata għal koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV) ta' 33.8%.

Wara ikla b'ħafna xaham f'pazjenti b'tumuri solidi, is- C_{max} u l-AUC_{inf} tal-pilloli niraparib ždiedu bi 11% u 28%, rispettivament, meta mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjoni 4.2).

Ġie muri li l-formulazzjoni jiet tal-pillola u l-kapsula huma bijoekwivalenti. Wara l-ġhoti ta' jew pillola waħda ta' 300 mg jew tliet kapsuli ta' 100 mg ta' niraparib f'108 pazjenti b'tumuri solidi taħt kondizzjonijiet ta' sawm, id-90% intervalli ta' kunfidenza tal-proporzjonijiet medji ġemetriċi għall-pillola meta mqabbla mal-kapsula għal C_{max} , AUC_{last} u AUC_∞ kienu fil-limiti tal-bijoekwivalenza (0.80 u 1.25).

Distribuzzjoni

Niraparib kien moderatament marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (83.0%), principally b'albumina fis-seru. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_d/F) kien ta' 1,206 L (ibbażat fuq pazjent ta' 70 kg) f'pazjenti tal-kanċer (CV 18.4%), li jindika distribuzzjoni estensiva tat-tessut ta' niraparib.

Bijotrasformazzjoni

Niraparib ġie primarjament metabolizzat minn carboxylesterases (CEs) biex jifforma metabolit inattiv maġġuri, M1. Fi studju ta' bilanċ tal-massa, M1 u M10 (il-glucuronides M1 li ffurmaw sussegwentement) kienu l-metaboliti li jiċċirkulaw maġġuri.

Eliminazzjoni

Wara doža orali ta' 300 mg ta' niraparib, in-nofs ħajja terminali medja ($t_{1/2}$) ta' niraparib, varjat minn 44 sa 54 siegha (madwar jumejn) fost l-istudji. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tnejħiha

totali apparenti (CL/F) ta' niraparib kienet ta' 15.9 L/h f' pazjenti tal-kanċer (CV 24.0%).

Niraparib jiġi eliminat primarjament permezz ta' rotot epatobiljari u renali. Wara għoti orali ta' doža waħda ta' 300 mg ta' [¹⁴C]-niraparib, bħala medja, 86.2% (medda 71% sa 91%) tad-doža ġie rkuprat fl-awrina u fl-ippurgar fuq 21 jum. L-irkupru radjuattiv fl-awrina kien jammonta għal 47.5 % (medda 33.4% sa 60.2%) u fl-ippurgar għal 38.8% (medda 28.3% sa 47%) tad-doža. F'kampjuni raggruppati mięgħura fuq 6 ijiem, 40% tad-doža ġiet irkuprata fl-awrina primarjament bhala metaboliti u 31.6% tad-doža ġiet irkuprata fl-ippurgar primarjament bhala niraparib mhux mibdul.

Studji *in vitro*

Niraparib huwa stimulatur ta' CYP1A2 *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

Niraparib huwa substrat ta' P-gp u BCRP. Madankollu, minħabba l-permeabilità u l-bijodisponibilità għolja ta' niraparib, ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti ma' prodotti medicinali li jinibixxu dawn it-trasportaturi huwa baxx.

In vitro, niraparib huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, MATE1/2K u *organic cation transporter 1* (OCT1) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment tal-kliewi

Fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (tneħħija tal-kreatinina 60-90 mL/min) u moderat (30-60 mL/min) kellhom tneħħija ta' niraparib ftit imnaqqs meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Id-differenza fl-esponenti ma ġietx meqjusa bhala li tiġġustifika aġġustament fid-doža. L-ebda pazjent b'indeboliment tal-kliewi sever pre-eżistenti jew b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju li kien qed jirċievu dijalisi tad-demm ma ġie identifikati fl-istudji kliniči (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn studji kliniči fil-pazjenti, indeboliment tal-fwied hafif ($n = 155$) preeżistenti ma affettwax l-eliminazzjoni ta' niraparib. Fi studju kliniku ta' pazjenti bil-kanċer bl-użu tal-kriterji NCI-ODWG biex jikklassifikaw il-grad ta' indeboliment tal-fwied, $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ ta' niraparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat ($n = 8$) kienet ta' 1.56 (90 % CI: 1.06, 2.30) drabi $l\text{-AUC}_{\text{inf}}$ ta' niraparib f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali ($n = 9$) wara l-ghoti ta' doža waħda ta' 300 mg. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doža ta' niraparib għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjoni 4.2). Indeboliment tal-fwied moderat ma kellux effett fuq $is-C_{\text{max}}$ ta' niraparib jew fuq l-irbit tal-proteina ta' niraparib. Il-farmakokinetiċi ta' niraparib ma gewx ivvalutati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Piż, età u razza

Iż-żieda fil-piż instabet li żżid il-volum ta' distribuzzjoni ta' niraparib fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-ebda impatt tal-piż ma ġie identifikat fuq it-tneħħija ta' niraparib jew $l\text{-esponenti totali}$.

L-età (marġni ta' 26 sa 91 sena) ma kinitx fattur sinifikanti fuq it-tneħħija ta' niraparib jew fuq il-volum ta' distribuzzjoni fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

M'hemmx *data* biżżejjed dwar ir-razex biex jiġi konkluż l-impatt tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' niraparib.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju biex jiġu investigati l-farmakokinetiċi ta' niraparib f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Farmakologija tas-sigurtà

In vitro, niraparib inibixxa t-trasportatur dopamina DAT f'livelli ta' konċentrazzjoni aktar baxxi mil-livelli tal-esponent ġħall-bniedem. Fil-ġrieden, doži waħidhom ta' niraparib żiedu l-livelli intracellulari ta' dopamine u l-metaboliti fil-kortiċi. Dehret attivită lokomotorja mnaqqsqa fi studju wieħed minn żewġ studji ta' doža waħda fil-ġrieden. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiekk magħrufa. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-parametri tal-imġiba u/jewnewroloġici fi studji ta' tōsċiċità ta' doža ripetuta fil-firien u l-klieb b'livelli ta' esponent ġħal CNS stmati simili jew inqas mil-livelli ta' esponent terapewtiċi mistennija.

Tōsċiċità ta' doža ripetuta

Dehret spermatoġenesi mnaqqsqa fil-firien u fil-klieb f'livelli ta' esponent aktar baxxi minn dawk li dehru klinikament, u fil-parti l-kbira tagħha kienet riversibbli fi żmien 4 ġimġhat mill-waqfien tad-dožaġġ.

Genotōsċiċità

Niraparib ma kienx mutaġeniku f'test ta' assaġġ ta' mutazzjoni riversiva ta' batterji (Ames) iżda kien klastoġeniku f'assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomika tal-mammiferi *in vitro* u f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien *in vivo*. Din il-klastoġenicità hija konsistenti ma' instabbiltà ġenomika li tirriżulta mill-farmakoloġija primarja ta' niraparib u tindika potenzjal għal effett tōsiku fuq il-ġeni fil-bnemin.

Tossikoloġija riproduttiva

Ma ġewx konklużi studji dwar l-effett tōsiku fiq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'niraparib.

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità b'niraparib.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Crospovidone
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose (E 460)
Povidone (E 1201)
Silica, kollojdali idratata

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E 1203)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talc (E 553b)
Iron oxide iswed (E 172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediciċinali m'għandu bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' ħażna, aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi l-pilloli mill-assorbiment ta' ilma f'kondizzjonijiet ta' umdità għolja.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/acrylic f'pakketti ta' 84 u 56 pilloli mikṣijin b'rīta, jew

Folji tal-OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/acrylic/karta reżistenti għat-tfal fkaxxi tal-kartun ta' 84 u 56 pilloli mikṣija b'rīta.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Kull fdal tal-prodott mediciċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħid lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Novembru 2017

Data tal-aħħar tiġid: 18 Lulju 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediciċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Ägenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ tal-lott

Kapsuli Ibsin u Pilloli Miksijin b'rita:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

Pilloli Miksijin b'rita:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
L-Irlanda

JEW

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'rċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq(MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KAPSULA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg kapsuli ibsin
niraparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg ta' niraparib.

3 LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih ukoll lactose u tartrazine (E 102). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
84 × 1 kapsuli ibsin
56 × 1 kapsuli ibsin
28 × 1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

EU/1/17/1235/001 84 kapsuli ibsin
EU/1/17/1235/002 56 kapsuli ibsin
EU/1/17/1235/003 28 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zejula

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-KAPSULA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg kapsuli ibsin
niraparib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PILLOLA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg pilloli miksin b'rita
niraparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg ta' niraparib.

3 LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih ukoll lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksin b'rita

56 pillola miksin b'rita

84 pillola miksin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżeen fil-pakkett originali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1235/004 56 Pilloli miksijin b'rita
EU/1/17/1235/005 84 Pilloli miksijin b'rita
EU/1/17/1235/006 56 Pilloli miksijin b'rita f'folji f'karta rezistenti għat-tfal.
EU/1/17/1235/007 84 Pilloli miksijin b'rita f'folji f'karta rezistenti għat-tfal.

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zejula pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-PILLOLA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zejula 100 mg pilloli
niraparib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zejula 100 mg kapsuli ibsin niraparib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zejula u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zejula
3. Kif għandek tieħu Zejula
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Zejula
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zejula u għalxiex jintuża

X'inhu Zejula u kif jaħdem

Zejula fih is-sustanza attiva niraparib. Niraparib huwa tip ta' mediċina kontra l-kanċer li tissejjah inibitur ta' PARP. L-inhibituri ta' PARP jimblukkaw enzima li tissejjah poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase (PARP). PARP tgħin liċ-ċelluli jsewwu DNA bi-ħsara għalhekk meta-jimblukkawha jfisser li d-DNA taċ-ċelluli tal-kanċer ma tkunx tista' tissegħxa. Dan jirriżulta fil-mewt taċ-ċelluli tat-tumur, u b'hekk jgħin biex jiġi kkontrollat il-kanċer.

Għalxiex jintuża Zejula

Zejula jintuża f'nisa aduli għat-trattament tal-kanċer tal-ovarju, tat-tubi fallopjani (parti mis-sistema riproduttiva tan-nisa li tgħaqqa l-oħra), jew tal-peritonjum (il-membrana li tiksi l-addome).

Zejula jintuża għal kanċer li:

- irrisponda għall-ewwel trattament b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu, jew
- reġa' hareġ (reġa' tfaċċa) wara li l-kanċer kien irrisponda għat-trattament preċedenti b'kimoterapija ibbażata fuq il-platinu standard.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zejula

Tihux Zejula

- jekk inti allerġiku għal niraparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed treddha'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek **qabel jew waqt** li tkun qed tieħu din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik:

Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm

Zejula jbaxxi l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek, bhall-ghadd taċ-ċelluli homor tad-demm tiegħek (anemija), l-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (newtropenja), jew l-ghadd tal-plejtlits tad-demm

(tromboċitopenja). Is-sinjali u s-sintomi li għandek toqghod attent għalihom jinkludu deni jew infel-żejja, u tbengil jew fsada anormali (ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni). It-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek regolarment matul it-trattament tiegħek.

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

F'każżejjiet rari, l-ġħadd baxx taċ-ċelluli tad-demm jiġi jkun sinjal ta' problemi aktar serji bil-mudullun bħal "sindrome majelodisplastiku" (MDS) jew "lewkimja majelojde akuta" (AML). It-tabib tiegħek jaf ikun irid jittestja l-mudullun tiegħek biex jiċċekkja għal dawn il-problemi.

Pressjoni tad-demm għolja

Zejula jista' jikkawża pressjoni tad-demm għolja, li fxi każżejjiet, tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jkejjel il-pressjoni tad-demm tiegħek regolarment matul it-trattament tiegħek. It-tabib tiegħek jiġi jaġħi tiegħi kien minn-halli. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Zejula, jekk ikun meħtieġ. It-tabib tiegħek jiġi jirrakkomanda monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar u jaġħi struzzjonijiet dwar meta għandek tikkuntattajha f'każ li togħla l-pressjoni tad-demm.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Effett sekondarju newroloġiku rari li jismu Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) gie assoċjat ma' trattament b'Zejula. Jekk ikollok uġiġi ta' ras, tibdil fil-viżta, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew mingħajr pressjoni tad-demm għolja, jekk jogħġgbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tfal taħt l-età ta' 18-il sena m'għandhomx jingħataw Zejula. Din il-mediċina ma ġietx ittestjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Zejula

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadu dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Zejula jista' jaffetwa kif jaħdmu mediċini oħra. B'mod partikulari, huwa importanti li ssemmi kwalunkwe mediċina li fiha s-sustanza attiva, metformin (użata biex tnaqqas il-livell taz-zokkor fid-demm), peress li t-tabib tiegħek jiġi jkollu bżonn ibiddel id-doża ta' metformin.

Tqala

Zejula m'għandux jittieħed waqt it-tqala peress li jista' jaġħmel īxsara lit-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbijja, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Jekk int mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċettiv li huwa effettiv sew waqt li tkun qed tieħu Zejula, u għandek tkompli tuża kontraċettiv effettiv sew għal 6 xhur wara li tkun ħad l-aħħar doża tiegħek. Qabel tibda t-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jistaqsik biex tikkonferma li m'intix tqila b'test tat-tqala. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu Zejula.

Treddiġ

Zejula m'għandux jittieħed jekk int qed treddha' peress li mhux magħruf jekk jgħaddix mill-ħalib tas-sider. Jekk int qed treddha', għandek tieqaf qabel terġa' tibda tieħu Zejula u m'għandekx terġa' tibida treddha' sa xahar wara li tkun ħad l-aħħar doża tiegħek. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tkun qed tieħu Zejula, jista' jaġħmlek tħossok dgħajnejf/dgħajfa, mhux iffukat, għajjen/a jew sturdut/a u għalhekk jinfluwenza l-abbiltà tiegħek li ssuq u tuża magni. Osserva l-kawtela meta ssuq jew tuża magni.

Zejula fiċċi il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Zejula fih tartrazine (E 102)

Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiči.

3. Kif għandek tieħu Zejula

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għall-kancer tal-oħra li rrisponda għall-ewwel trattament b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu
Id-doža tal-bidu rakkomandata hi ta' 200 mg (żewġ kapsuli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mal-ikel jew mingħajru. Jekk tiżen ≥ 77 kg u għandek ghadd ta' plejtlits ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$ qabel tibda t-trattament, id-doža tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mal-ikel jew mingħajru.

Għall-kancer tal-oħra li reġa' ħareġ (reġa' tfaċċa)

Id-doža tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mal-ikel jew mingħajru.

Hu Zejula bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kull jum. Jekk tieħu Zejula qabel il-ħin tal-irqad jista' jgħinek timmanigġja n-nawsja.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doža tal-bidu tiegħek jekk ikollok problemi bil-fwied tiegħek.

Ibla' l-kapsuli shah, ma' ffit ilma. Tomgħodx il-kapsuli u lanqas ma għandek tfarrakhom. Dan se jassigura li l-mediċina taħdem sew kemm jista' jkun.

Jekk tesperjenza effetti sekondarji (bħal nawsja, għeja, fsada/tbengil anormali, anemija), it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doža aktar baxxa.

It-tabib tiegħek se jiċċekkjak fuq baži regolari, u normalment int se tkompli tieħu Zejula sakemm tesperjenza beneficiċju, u ma ssorix effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Jekk tieħu Zejula aktar milli suppost

Jekk tieħu iktar mid-doža normali tiegħek, ikkuntattja lit-tabib immedjatamente.

Jekk tinsa tieħu Zejula

M'għandekx tieħu doža addizzjonal jekk taqbeż doža jew tirremetti wara li tieħu Zejula. Hu d-doža li jmiss tiegħek fil-ħin meta suppost teħodha. M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji SERJI li ġejjin għid lit-tabib tiegħek minnufih - jista' jkun li teħtieg trattament mediku urġenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Tbengil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk tweġġa' - dawn jistgħu jkunu sinjal ta' għadd baxx tal-plejtlits tad-demm (tromboċitopenja).

- Taqta' nifsek, thosok ghajjen/a hafna, ikollok gilda pallida, jew ritmu tal-qalb mgħaggel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx taċ-ċelluli ħumor tad-demm (anemija).
- Deni jew infelżzjoni – għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (newtropenja) jiġi jid ir-riskju tiegħek għal infelżzjoni. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, sirdat, thosok dghajnejew konfuż, soġħla, uġiġi jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina. Xi infelżzjonijiet jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għall-mewt.
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli bojod fid-demm (lewkkopenja)

Komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjoni allerġika (inkluż reazzjoni allerġika severa li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja). Is-sinjali jinkludu raxx imqabbeż u bil-ħakk (ħorriqija) u nefha—xi drabi tal-wiċċ jew tal-ħalq (anġjoedema), li tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs, u kollass jew telf mis-sensi.
- Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm minħabba problema fil-mudullun jew kanċer tad-demm li jibda mill-mudullun ‘sindrome majelodisplastiku’ (MDS - *myelodysplastic syndrome*) jew lewkimja majelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*).

Mħux komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Deni bl-ġħadd taċ-ċelluli bojod tad-demm baxx (newtropenja bid-deni)
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħumor tad-demm, taċ-ċelluli bojod tad-demm u tal-plejtlits (panċiṭopenja)

Rari (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 1000)

- Żieda f'daqqa fil-pressjoni tad-demm, li tista' tkun emerġenza medika li tista' twassal għal falliment tal-organi jew tkun ta' periklu għall-ħajja.
- Kondizzjoni tal-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjoni (puplesija), uġiġi ta' ras, konfużjoni, u tibdil fil-viżta (Sindrome ta' Enċefalopatijsa Riversibbli Posterjuri jew PRES), li hija emerġenza medika li tista' twassal għal falliment tal-organi jew tkun ta' periklu għall-ħajja.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effett sekondarju ieħor. Dawn jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thosok ma tiflaħx (dardir)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħumor fid-demm (anemija)
- Thosok ghajjiena
- Thosok indebolita
- Stitikezza
- Remettar
- Ugiġi fl-istonku
- Ma tkunx tista' torqod
- Ugiġi ta' ras
- Nuqqas ta' aptit
- Imnieħer iqattar jew imblukkata
- Dijarea
- Qtugħi ta' nifs
- Ugiġi fid-dahar
- Ugiġi fil-ġogji
- Pressjoni tad-demm għolja
- Indigestjoni (dispepsja)
- Sturdament
- Soġħla
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Palpitazzjonijiet (ħoss qalbek taqbeż it-taħbi jew tħabbat aktar mis-soltu)

Komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet bħal meta tinħaraq mix-xemx wara esponentim għad-dawl
- Nefha fis-saqajn, fl-għekiesi, fir-riglejn u/jew fl-idejn
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demm
- Infjammazzjoni jew nefha tal-passaġġi tal-arja bejn il-ħalq u l-imnieħer u l-pulmun, bronkite
- Nefha addominali
- Thossox inkwetata, nervuża jew skomda
- Thossox imdejqa, b'dipressjoni
- Tinfägar
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ fil-muskoli
- Indeboliment tal-konċentrazzjoni, tal-fehim, tal-memorja u tal-ħsieb (indeboliment konjittiv)
- Ghajnej roża
- Taħbi mgħażżeġ tal-qalb jista' jikkawża sturdament, uġiġħ fis-sider jew qtugħi ta' nifs
- Ħalq xott
- Infjammazzjoni tal-ħalq u/jew tas-sistema digestiva
- Raxx
- Testijiet tad-demm elevati
- Testijiet tad-demm anormali
- Togħma anormali fil-ħalq

Mhux komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Stat ta' konfużjoni
- Infjammazzjoni tal-pulmun li tista' tikkawża qtugħi ta' nifs u diffikultà fit-teħid tan-nifs (pulmonite mhux infettiva)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen Zejula

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ghall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediciċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqqi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediciċini li m'għadekx tuža. Dawn il-miżuri jgħinu ghall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiċċi Zejula

- Is-sustanza attiva hi niraparib. Kull kapsula iebsa fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg niraparib.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: magnesium stearate, lactose monohydrate
Qoxra tal-kapsula: titanium dioxide (E 171), gelatin, brilliant blue FCF (E 133), erythrosine (E 127), tartrazine (E 102)

Inka tal-istampar: shellac (E 904), propylene glycol (E 1520), potassium hydroxide (E 525), black iron oxide (E 172), sodium hydroxide (E 524), povidone (E 1201) u titanium dioxide (E 171).

Din il-mediċina fiha l-lactose u tartrazine - ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher Zejula u l-kontenut tal-pakkett

Zejula kapsuli ibsin għandhom korp opak abjad u għatu opak vjola. Il-korp tal-kapsula opak abjad huwa stampat b'“100 mg” b'inka sewda, u l-għatu opak vjola huwa stampat b'“Niraparib” b'inka bajda. Il-kapsuli fihom trab abjad għal jagħti fl-abjad.

Il-kapsuli ibsin huma ppakkjati f'pakketti ta' folji ta' doža waħda ta'

- 84 × 1 kapsuli ibsin
- 56 × 1 kapsuli ibsin
- 28 × 1 kapsuli ibsin

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

Il-Manifattur

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgiqe/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

Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zejula 100 mg pilloli miksijin b'rita niraparib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zejula u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zejula
3. Kif għandek tieħu Zejula
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Zejula
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zejula u għalxiex jintuża

X'inhu Zejula u kif jaħdem

Zejula fih is-sustanza attiva niraparib. Niraparib huwa tip ta' mediċina kontra l-kanċer li tissejjah inibitur ta' PARP. L-inhibituri ta' PARP jimblukkaw enzima li tissejjah poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase (PARP). PARP tgħin liċ-ċelluli jsewwu DNA bi-ħsara għalhekk meta-jimblukkawha jfisser li d-DNA taċ-ċelluli tal-kanċer ma tkunx tista' tissegħxa. Dan jirriżulta fil-mewt taċ-ċelluli tat-tumur, u b'hekk jgħin biex jiġi kkontrollat il-kanċer.

Għalxiex jintuża Zejula

Zejula jintuża f'nisa aduli għat-trattament tal-kanċer tal-ovarju, tat-tubi fallopjani (parti mis-sistema riproduttiva tan-nisa li tgħaqqa l-oħra), jew tal-peritonjum (il-membrana li tiksi l-addome).

Zejula jintuża għal kanċer li:

- irrisponda għall-ewwel trattament b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu, jew
- reġa' hareġ (reġa' tfaċċa) wara li l-kanċer kien irrisponda għat-trattament preċedenti b'kimoterapija ibbażata fuq il-platinu standard.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zejula

Tihux Zejula

- jekk inti allerġiku għal niraparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed treddha'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel jew waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik:

Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm

Zejula jbaxxi l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek, bhall-ghadd taċ-ċelluli homor tad-demm tiegħek (anemija), l-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (newtropenja), jew l-ghadd tal-plejtlits tad-demm

(tromboċitopenja). Is-sinjali u s-sintomi li għandek toqghod attent għalihom jinkludu deni jew infel-żejja, u tbengil jew fsada anormali (ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni). It-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek regolarment matul it-trattament tiegħek.

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

F'każżejjiet rari, l-ġħadd baxx taċ-ċelluli tad-demm jiġi jkun sinjal ta' problemi aktar serji bil-mudullun bħal "sindrome majelodisplastiku" (MDS) jew "lewkimja majelojde akuta" (AML). It-tabib tiegħek jaf ikun irid jittestja l-mudullun tiegħek biex jiċċekkja għal dawn il-problemi.

Pressjoni tad-demm għolja

Zejula jista' jikkawża pressjoni tad-demm għolja, li fxi każżejjiet, tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jkejjel il-pressjoni tad-demm tiegħek regolarment matul it-trattament tiegħek. It-tabib tiegħek jiġi jaġħi tiegħi kien minn-halli. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Zejula, jekk ikun meħtieġ. It-tabib tiegħek jiġi jirrakkomanda monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar u jaġħi struzzjonijiet dwar meta għandek tikkuntattajha f'każ li togħla l-pressjoni tad-demm.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Effett sekondarju newroloġiku rari li jismu Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES) gie assoċjat ma' trattament b'Zejula. Jekk ikollok uġiġi ta' ras, tibdil fil-viżta, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew mingħajr pressjoni tad-demm għolja, jekk jogħġgbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tfal taħt l-età ta' 18-il sena m'għandhomx jingħataw Zejula. Din il-mediċina ma ġietx ittestjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Zejula

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadu dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Zejula jista' jaffetwa kif jaħdmu mediċini oħra. B'mod partikulari, huwa importanti li ssemmi kwalunkwe mediċina li fiha s-sustanza attiva, metformin (użata biex tnaqqas il-livell taz-zokkor fid-demm), peress li t-tabib tiegħek jiġi jkollu bżonn ibiddel id-doża ta' metformin.

Tqala

Zejula m'għandux jittieħed waqt it-tqala peress li jista' jaġħmel īxsara lit-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbijja, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Jekk int mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċettiv li huwa effettiv sew waqt li tkun qed tieħu Zejula, u għandek tkompli tuża kontraċettiv effettiv sew għal 6 xhur wara li tkun ħad l-aħħar doża tiegħek. Qabel tibda t-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jistaqsik biex tikkonferma li m'intix tqila b'test tat-tqala. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu Zejula.

Treddiġ

Zejula m'għandux jittieħed jekk int qed treddha' peress li mhux magħruf jekk jgħaddix mill-ħalib tas-sider. Jekk int qed treddha', għandek tieqaf qabel terġa' tibda tieħu Zejula u m'għandekx terġa' tibida treddha' sa xahar wara li tkun ħad l-aħħar doża tiegħek. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tkun qed tieħu Zejula, jista' jaġħmlek tħossok dgħajnejf/dgħajfa, mhux iffukat, għajjen/a jew sturdut/a u għalhekk jinfluwenza l-abbiltà tiegħek li ssuq u tuża magni. Osserva l-kawtela meta ssuq jew tuża magni.

Zejula fiċċi il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Zejula

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għall-kanċer tal-ovarji li rrisponda ghall-ewwel trattament b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu
Id-doża tal-bidu rakkomandata hi ta' 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mingħajr ikel (mill-inqas siegha qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla ħafifa. Jekk tiżen ≥ 77 kg u għandek għadd ta' plejtlits ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$ qabel tibda t-trattament, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum mingħajr ikel (mill-inqas siegha qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla ħafifa

Għall-kanċer tal-ovarji li rega' ħareġ (rega' tfaċċa)

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum mingħajr ikel (mill-inqas siegha qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla ħafifa

Hu Zejula bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kull jum. Jekk tieħu Zejula qabel il-ħin tal-irqad jista' jgħinek timmaniġġja n-nawsja.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tal-bidu tiegħek jekk ikollok problemi bil-fwied tiegħek.

Jekk tesperjenza effetti sekondarji (bħal nawsja, għeja, fsada/tbengil anormali, anemija), it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża aktar baxxa.

It-tabib tiegħek se jiċċekkjak fuq baži regolari, u normalment int se tkompli tieħu Zejula sakemm tesperjenza beneficija, u ma ssofrix effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Jekk tieħu Zejula aktar milli suppost

Jekk tieħu iktar mid-doża normali tiegħek, ikkuntattja lit-tabib immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Zejula

M'għandekx tieħu doża addizzjonali jekk taqbeż doża jew tirremetti wara li tieħu Zejula. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin meta suppost teħodha. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji SERJI li ġejjin għid lit-tabib tiegħek minnufih jista' jkun li teħtieg trattament mediku urġenti:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Tbengil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk tweġġa' - dawn jistgħu jkunu sinjal ta' għadd baxx tal-plejtlits tad-demm (tromboċitopenja).
- Taqta' nifsek, thossock għajjen/a ħafna, ikollok ġilda pallida, jew ritmu tal-qalb mgħaggex - dawn jistgħu jkunu sinjal ta' għadd baxx taċ-ċelluli ħumor tad-demm (anemija).
- Deni jew infezzjoni - għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (newtropenja) jista' jżid ir-risku tiegħek għal infezzjoni. Is-sinjal jistgħu jinklu deni, sirdat, thossock dghajnejf jew konfuż, sogħla, uġiġi jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu

serji u jistgħu jwasslu għall-mewt.

- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli bojod fid-demm (lewkopenja)

Komuni (jistgħu jaffettaww sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjoni allergika (inkluż reazzjoni allergika severa li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja). Is-sinjal jinkludu raxx imqabbeż u bil-hakk (horriqja) u nefha—xi drabi tal-wieċċ jew tal-ħalq (angjoeđema), li tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs, u kollass jew telf mis-sensi.
- Ghadd baxx taċ-ċelluli tad-demm minħabba problema fil-mudullun jew kanċer tad-demm li jibda mill-mudullun ‘sindrome majelodisplastiku’ (MDS - *myelodysplastic syndrome*) jew lewkimja majelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*).

Mhux komuni (jistgħu jaffettaww sa persuna 1 minn kull 100)

- Deni bl-ġħadd taċ-ċelluli bojod tad-demm baxx (newtropenija bid-deni)
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm, taċ-ċelluli bojod tad-demm u tal-plejtlits (panċitopenja)

Rari (jistgħu jaffettaww sa persuna 1 minn kull 1000)

- Żieda f'daqqa fil-pressjoni tad-demm, li tista' tkun emergenza medika li tista' twassal għal falliment tal-organi jew tkun ta' periklu għall-ħajja.
- Kondizzjoni tal-moħħ b'sintomi li jinkludu aċċessjoni (puplesija), uġiġi ta' ras, konfużjoni, u tibdil fil-viżta (Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri jew PRES), li hija emergenza medika li tista' twassal għal falliment tal-organi jew tkun ta' periklu għall-ħajja.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikkollok xi effett sekondarju ieħor. Dawn jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaww aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demm (anemija)
- Thossok ghajnejha
- Thossok indebolita
- Stitikezza
- Remettar
- Ugiġi fl-istonku
- Ma tkunx tista' torqod
- Ugiġi ta' ras
- Nuqqas ta' aptit
- Imnieħer iqattar jew imblukket
- Dijarea
- Qtugħi ta' nifs
- Ugiġi fid-dahar
- Ugiġi fil-ġogi
- Pressjoni tad-demm għolja
- Indigestjoni (dispepsja)
- Sturdament
- Sogħla
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Palpitazzjonijiet (thoss qalbek taqbeż it-taħbit jew tħabbat aktar mis-soltu)

Komuni (jistgħu jaffettaww sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet bhal meta tinharaq mix-xemx wara esponenti għad-dawl
- Nefha fis-saqajn, fl-għekiesi, fir-riglejn u/jew fl-idejn
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demm
- Infjammazzjoni jew nefha tal-passaġġi tal-arja bejn il-ħalq u l-imnieħer u l-pulmun, bronkite

- Nefħha addominali
- Thossox inkwetata, nervuża jew skomda
- Thossox imdejqa, b'dipressjoni
- Tinfägar
- Tnaqqis fil-piż
- Uğigh fil-muskoli
- Indeboliment tal-konċentrazzjoni, tal-fehim, tal-memorja u tal-ħsieb (indeboliment konjittiv)
- Ghajn roża
- Taħbit mgħażżeġ tal-qalb jista' jikkawża sturdament, uğigh fis-sider jew qtugħ ta' nifs
- Halq xott
- Infjammazzjoni tal-ħalq u/jew tas-sistema digestiva
- Raxx
- Testijiet tad-demm elevati
- Testijiet tad-demm anormali
- Togħma anormali fil-ħalq

Mhux komuni (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Stat ta' konfużjoni
- Infjammazzjoni tal-pulmun li tista' tikkawża qtugħ ta' nifs u diffikultà fit-teħid tan-nifs (pulmonite mhux infettiva)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Zejula

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' temperatura ta' hażna.

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tipproteġi l-pilloli mill-assorbiment ta' ilma f'kondizzjonijiet għoljin ta' umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zejula

- Is-sustanza attiva hi niraparib. Kull pillola mikṣija b'rita fiha niraparib tosylate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg niraparib.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose (E 460), povidone (E 1201), silica kollojdali idratata.

Kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol (E 1203), titanium dioxide (E 171), macrogol (E 1521), talc

(E 553b), iron oxide iswed (E 172).

Din il-mediċina fiha l-lactose – ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni.

Kif jidher Zejula u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Zejula 100 mg huma griži, ta' forma ovali, mnaqqxa b'“100” fuq naħa waħda u “Zejula” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita huma ppakkjati f'pakketti ta' folji jew f'pakketti ta' folji b'karta reżistenti għat-tfal ta'

- 84 pilloli miksijin b'rita
- 56 pilloli miksijin b'rita

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

Il-Manifattur

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

L-Iralanda

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

Eesti
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'XX/SSSS.

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.