

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeżula 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 sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Zeżula huwa indikat:

- bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer epiteljali avanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (sħiħ 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 sensitiv għall-platinu, seruż epiteljali tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (sħiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Trattament primarju ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zeżula hija ta' 200 mg (żewġ kapsuli ta' 100 mg), li tittiehed darba kuljum. Madankollu, għal dawg il-pazjenti li jiżnu ≥ 77 kg u li għandhom għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zeżula hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li tittiehed 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 jitheggu jiehdu d-doża tagħhom madwar l-istess hin kull jum. L-ghoti 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 tossicità.

Doża maqbuża

Jekk il-pazjenti jaqbzu doża, dawn għandhom jiehdu d-doża tagħhom li jmiss fil-hin skedat regolarment tagħha.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandata għal reazzjonijiet avversi huma elenkati 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 konsekuttiv) sabiex il-pazjent jithalla jirkupra mir-reazzjoni avversa mbagħad jibda mill-ġdid bl-istess doża. F'każ li jerga' 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 jiġu mmaniġġjati b'din l-istrateġija 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 kapsuli ta' 100 mg)
It-tieni tnaqqis fid-doża	Waqqaf Zejula.	100 mg/jum* (kapsula waħda ta' 100 mg)

*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* \geq Grad 3 relatata mat-trattament fejn il-profilassi ma tiġix ikkunsidrata fattibbli jew reazzjoni avversa li tippersisti minkejja t-trattament	L-ewwel okkorrenza: <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.
	It-tieni okkorrenza: <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.
Reazzjoni avversa ta' CTCAE* \geq 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	
<p>Waqt it-trattament b'Zejula, speċjalment matul il-fażi inizjali tat-trattament, ġew osservati reazzjonijiet avversi ematoloġiċi. Għalhekk huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat l-għadd komplut tad-demem (CBCs, <i>complete blood counts</i>) kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta' trattament u li d-doża tiġi mmodifikata kif meħtieġ. Wara l-ewwel xahar, huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati s-CBCs kull xahar u perjodikament wara dan iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Abbażi ta' valuri tal-laboratorju individwali, jista' jiġi ġġustifikat monitoraġġ kull ġimgħa għat-tieni xahar.</p>	
<p>Reazzjoni avversa ematoloġika li teħtieġ trasfuzjoni jew appoġġ ta' fattur ta' tkabbir ematopojetiku</p>	<ul style="list-style-type: none"> Għal pazjenti bl-għadd tal-plejtlits $\leq 10,000/\mu\text{L}$, għandha tiġi kkunsidrata trasfuzjoni tal-plejtlits. Jekk ikun hemm fatturi ta' riskju oħra għall-fsada bħall-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali ta' antikoagulazzjoni jew kontra l-plejtlits, ikkunsidra l-interruzzjoni ta' dawn is-sustanzi u/jew it-trasfuzjoni b'għadd oġġla tal-plejtlits. Kompli hu Zejula b'doża mnaqqsa.
<p>Għadd tal-plejtlits $< 100,000/\mu\text{L}$</p>	<p>L-ewwel okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-għadd tad-demem kull ġimgħa sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli Zejula mill-ġdid bl-istess doża jew b'wahda mnaqqsa skont it-Tabella 1 abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Jekk f'xi hin l-għadd tal-plejtlits jkun $< 75,000/\mu\text{L}$, kompli mill-ġdid b'doża mnaqqsa 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-għadd tad-demem kull ġimgħa sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli aġġi Zejula b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk l-għadd tal-plejtlits ma jkunx irritorna għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doża, jew jekk il-pazjent ikun diġà għadda minn tnaqqis fid-doża għal 100 mg QD.
<p>Newtrofili $< 1,000/\mu\text{L}$ jew Emoglobina $< 8 \text{ g/dL}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-għadd tad-demem kull ġimgħa sakemm l-għadd tan-newtrofili jirritorna għal $\geq 1,500/\mu\text{L}$ jew tal-emoglobina jirritorna għal $\geq 9 \text{ g/dL}$. Kompli aġġi Zejula b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk in-newtrofili u/jew l-emoglobina ma jkunx irritornaw għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doża, jew jekk il-pazjent ikun diġà għadda minn tnaqqis fid-doża għal 100 mg QD.
<p>Dijanjożi kkonfermata ta' sindrome majelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome) jew ta' lewkimja majelojde akuta (AML, acute myeloid leukaemia)</p>	<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 (ADRs-*adverse reactions*) 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'doża ta' 300 mg wara Ċiklu 3. Għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 58 kg tista' tiġi kkunsidrata doża tal-bidu ta' 200 mg.

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat. M'hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li kienu għaddejnin minn dijalizi tad-demem; uża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (jew aspartatamminotransferazi (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 dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (kwalunkwe AST u TB > 3 x ULN); uża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG 2 sa 4

Mhix disponibbli dejta klinika f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG 2 sa 4.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib fit-tfal u fl-adolesxenti 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. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma. Il-kapsuli m'għandhomx jintmogħdu jew jitfarrku.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ematoloġiċi (tromboċitopenja, anemija, newtrogenja) f'pazjenti ttrattati b'Zejula (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx jew għadd aktar baxx ta' plejtlits fil-linja bażi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tromboċitopenja ta' Grad 3+ (ara sezzjoni 4.2).

Huwa rakkomandat l-ittestjar tal-għadd tad-demem komplut kull ġimgħa 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 mediċinali li huma magħrufin li jnaqqsu l-għadd 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 ttrattati b'monoterapija b'Zejula jew b'terapija kombinata fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

F'provi kliniċi, id-durata tat-trattament b'Zejula fil-pazjenti qabel żviluppaw MDS/AML varjat minn 0.5 xhur għal > 4.9 snin. Il-każijiet kienu tipikament ta' MDS/AML sekondarji relatati mat-terapija tal-kanċer. 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-radjuoterapija. Xi ftit mill-pazjenti kellhom storja ta' soppressjoni tal-mudullun. Fil-prova NOVA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet oghla fil-koorti gBRCAmut (7.4%) milli fil-koorti non-gBRCAmut (1.7%).

Jekk ikun hemm suspett ta' MDS/AML jew tossiċitajiet ematoloġiċi fit-tul, il-pazjent għandu jiġi kkonstatat minn ematoloġist għal aktar evalwazzjoni. Jekk MDS/AML jiġu kkonfermati, it-trattament għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi ttrattat kif xieraq.

Pressjoni għolja, inkluż kriżi ipertensiva

Ġiet irrappurtata 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-pessjoni tad-demmm għandha tiġi mmonitorjata tal-inqas kull ġimgħa 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-pessjoni tad-demmm fid-dar għal pazjenti xierqa b'istruzzjoni biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom f'każ li toghla l-pessjoni tad-demmm.

L-ipertensjoni għandha tiġi mmanigġjata medikament bi prodotti mediċinali antiipertensivi kif ukoll bl-aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2), jekk ikun meħtieġ. Fil-programm kliniku, il-kejl tal-pessjoni tad-demmm inkiseb f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum waqt li l-pazjent baqa' fuq Zejula. F'ħafna 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 reversibbli 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 reversibbli, li jista' jidher b'sintomi li jevolvu malajr li jinkludu aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, bidla fl-istat mentali, disturb fil-viżta, jew għama kortikali, bi jew mingħajr pressjoni għolja assoċjata. Dijanjożi ta' PRES teħtieġ konferma permezz ta' immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni ta' reżonanza manjetika (magnetic resonance imaging - MRI).

F'każ ta' PRES, huwa rakkomandat li jitwaqqaf Zejula u li jiġu ttrattati s-sintomi speċifiċi inkluż il-pessjoni għolja. Is-sigurtà 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 doża 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 zieda 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

Zeżula kapsuli ibsin 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 medicinali fih tartrazine (E 102), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

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

Id-dejta dwar niraparib flimkien ma' prodotti medicinali ċitotossiċi hija limitata. Għalhekk, għandha tittiehed kawtela jekk niraparib jintuża flimkien ma' vaċċini, aġenti immunosuppressanti jew ma' prodotti medicinali ċitotossiċi ohra.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

L-effett ta' prodotti medicinali ohra fuq niraparib

Niraparib bhala sottostrat ta' CYPs (CYP1A2 u CYP3A4)

Niraparib huwa sottostrat ta' carboxylesterases (CEs) u UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) *in vivo*. Il-metaboliżmu ossidattiv ta' niraparib huwa minimu *in vivo*. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu (eż. itraconazole, ritonavir, u clarithromycin) jew jinduċu enżimi tas-CYP (eż. rifampin, carbamazepine, u phenytoin).

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-effluss (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, u MATE1/2)

Niraparib huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u ta' Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)). Madankollu, minħabba l-permeabbiltà u l-bijodisponibbiltà għoljin tiegħu, ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament relevanti ma' prodotti medicinali li jinibixxu dawn it-trasportaturi mhux probabbli. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu P-gp (eż. amiodarone, verapamil) jew BCRP (eż. osimertinib, velpatasvir, u eltrombopag).

Niraparib mhux sottostrat tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP, bile salt export pump), jew proteina assoċjata mar-reżistenza ta' diversi medicini 2 (MRP2). Il-metabolit primarju magħguri M1 mhux sottostrat ta' P-gp, BCRP, BSEP, jew MRP2. Niraparib mhux sottostrat ta' estrużjoni ta' komposti ta' diversi medicini u tossini (MATE) 1 jew 2, waqt li M1 huwa sottostrat tat-tnejn.

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-fwied (OATP1B1, OATP1B3, u OCT1)

La niraparib u lanqas M1 m'huma sottostrati tal-polypeptide trasportanti anjoniku organiku 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), jew tat-trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu t-trasportaturi tal-assorbiment OATP1B1 jew 1B3 (eż. gemfibrozil, ritonavir), jew OCT1 (eż. dolutegravir).

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-kliwi (OAT1, OAT3, u OCT2)

La niraparib u lanqas M1 m'huma sottostrati tat-trasportatur anijoniku organiku 1 (OAT1), 3 (OAT3), u tat-trasportatur katjoniku organiku 2 (OCT2). Mhu mehtieg l-ebda aggustament fid-doza ghal Zejula meta jinghata flimkien ma' prodotti medicinali maghrufa li jinibixxu t-trasportaturi tal-assorbiment OAT1 (eż. probenecid) jew OAT3 (eż. probenecid, diclofenac), jew OCT2 (eż. cimetidine, quinidine).

L-effett ta' niraparib fuq prodotti medicinali oħra

Inibizzjoni ta' CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4)

La niraparib u lanqas M1 m'huma inibituri ta' xi enzima tas-CYP li timmetabolizza s-sustanza attiva, prinċipalment CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5.

Għalkemm mhix mistennija inibizzjoni ta' CYP3A4 fil-fwied, il-potenzjal li jiġi inibit CYP3A3 fil-livell tal-musrana ma ġiex stabbilit bil-koncentrazzjonijiet relevanti ta' niraparib. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li l-metabolizmu tagħhom ikun dipendenti fuq CYP3A4 u, notevolment, dawk li jkollhom medda terapewtika dejqa (eż. ciclosporin, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quetiapine, u halofantrine).

Inibizzjoni ta' UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)

Niraparib ma esebixxix effett inibitorju kontra l-isoforom tal-UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, u UGT2B7) sa 200 µM *in vitro*. Għaldaqstant, il-potenzjal għal inibizzjoni klinikament relevanti ta' UGTs minn niraparib huwa minimu.

L-induzzjoni tas-CYPs (CYP1A2 u CYP3A4)

La niraparib u lanqas M1 m'huma indutturi ta' CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib jinduċi b'mod dgħajjef CYP1A2 f'koncentrazzjonijiet għoljin u r-relevanza klinika ta' dan l-effett ma setgħetx tiġi eliminata. M1 mhuwiex induttur ta' 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-gp, BCRP, BSEP, MRP2, u MATE1/2)

Niraparib mhuwiex inibitur ta' BSEP jew MRP2. *In vitro*, niraparib jinibixxi P-gp b'mod dgħajjef hafna u BCRP b'IC₅₀ = 161 µM u 5.8 µM, rispettivament. Għalhekk, għalkemm interazzjoni sinifikanti klinikament relatata ma' inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi tal-effluss mhijiex probabbli, ma tistax tiġi eskluża. Hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sottostrati ta' BCRP (irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, u methotrexate).

Niraparib huwa inibitur ta' MATE1 u -2 b' IC₅₀ ta' 0.18 µM u ≤ 0.14 µM, rispettivament. Ma jistgħux jiġu esklużi koncentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' prodotti medicinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi (eż. metmorfin).

Il-metabolit primarju magguri M1 ma jidhirx li huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 jew MATE1/2.

L-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' assorbiment mill-fwied (OATP1B1, OATP1B3, u OCT1)

La niraparib u lanqas M1 m'huma inibituri ta' polypeptide ta' trasport anijoniku organiku 1B1 (OATP1B1) jew 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib jinibixxi b'mod dgħajjef it-trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1) b'IC₅₀ = 34.4 µM. Hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li jgħaddu minn trasport mill-fwied minn OCT1 bħal metformin.

L-inibizzjoni ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-kliwi (OAT1, OAT3, u OCT2)

La niraparib u lanqas M1 ma jinibixxu trasportatur anijoniku organiku 1 (OAT1), 3 (OAT3), u trasportatur katjoniku organiku 2 (OCT2).

L-istudji kliniċi kollha saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu 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 jirċievu l-aħħar doża ta' Zejula.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' niraparib f' nisa tqal. Ma sarux studji f'animali effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Madankollu, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, niraparib jista' jikkawża ħsara lill-embrijun jew lill-fetu, inkluż effetti teratoġeniċi u effetti fuq l-embrijun li jwasslu għal mewtu, meta jingħata lil mara tqala. Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk niraparib jew il-metaboliti tiegħu jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh hu kontra-indikat waqt l-għoti ta' Zejula u għal xahar wara li tiġi riċevuta l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar il-fertilità. Fil-firien u fil-klieb ġie osservat tnaqqis reversibbli ta' spermatogenezi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

ADRs 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 nawjsja, anemija, tromboċitopenja, għeja, stitikezza, remettar, uġiġh ta' ras, insomnija, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, newtropsenja, uġiġh addominali, nuqqas ta' aptit, dijarea, dispnea, ipertensjoni, astenija, sturdament, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, sogħla, atralġja, uġiġh fid-dahar, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem, u fwawar.

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

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati abbażi ta' provi kliniċi 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-esponiment tal-pazjent huwa magħruf u huma definitibhala: 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 $< 1/1,000$); u rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 4: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza tal-grad 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 (inklużi ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta**	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta**
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtrogenja, lewkopenja Mhux komuni Panċitopenja, newtrogenja bid-deni	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtrogenja Komuni Lewkopenja Mhux komuni Panċitopenja, newtrogenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva [†]	Mhux komuni Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-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 ^{††} Mhux komuni Stat ta' konfużjoni	Mhux komuni Insomnja, ansjetà, dipressjoni, stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Ugigh ta' ras, sturdament Komuni Disgewżja Rari Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)**	Mhux komuni Ugigh ta' ras
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna Palpitazzjonijiet Komuni Takikardija	
Disturbi vaskulari	Komuni hafna Ipertensjoni Rari Kriżi ipertensiva	Komuni Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna Dispnea, soghla, nażofaringite Komuni Epistassi Mhux komuni Pulmonite	Mhux komuni Dispnea, epistassi, pulmonite

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza tal-grad CTCAE* kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE* 3 jew 4
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, stitikezza, remettar, uġiġħ addominali, dijarea, dispepsja Komuni Ħalq xott, nefha addominali, infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite	Komuni Nawsja, remettar, uġiġħ addominali Mhux komuni Dijarea, stitikezza, infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Fotosensittività, raxx	Mhux komuni Fotosensittività, raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Uġiġħ fid-dahar, artralġja Komuni Majalġja	Mhux komuni Uġiġħ fid-dahar, artralġja, majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Gheja, astenija Komuni Edema periferali	Komuni Gheja, astenija
Investigazzjonijiet	Komuni Žieda fil-gamma-glutamyl transferase, žieda fl-AST, žieda fil-kreatinina tad-demem, žieda fl-ALT, žieda fil-fosfataži alkalina fid-demem, tnaqqis fil-piż	Komuni Žieda fil-gamma-glutamyl transferase, žieda fl-ALT Mhux komuni Žieda fl-AST, žieda fl-alkaline phosphatase fid-demem

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

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

† Tinkludi sensitività eċċessiva, sensitività eċċessiva għall-medicina, reazzjoni anafilattojde, raxx ikkawżat mill-medicina, anġjoedema, u urtikarja.

†† Jinkludi indeboliment tal-memorja, indeboliment tal-konċentrazzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-grupp ta' pazjenti li ngħataw doża tal-bidu ta' 200 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż fil-linja bażi jew l-għadd ta' plejtlits 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 newtrogenja, ara hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi (tromboċitopenja, anemija, newtrogenja) inkluz dijanjożijiet kliniċi u/jew sejbiet tal-laboratorju ġeneralment seħħew kmieni waqt it-trattament b'niraparib bl-inċidenza li jonqsu maż-żmien.

Fl-istudji NOVA u PRIMA, il-pazjenti eligibbli għat-terapija b'Zejula kellhom il-parametri ematoloġiċi fil-linja bażi li ġejjin: għadd assolut ta' newtrofili (ANC) $\geq 1,500$ ċellula/ μ L; plejtlits $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u emoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) jew ≥ 10 g/dL (PRIMA) qabel it-terapija. Fil-programm kliniku, reazzjonijiet avversi ematoloġiċi kienu mmaniġġjati 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-għadd ta' plejtlits fil-linja bażi, tromboċitopenja, anemija u newtrogenja ta' Grad ≥ 3 ġew 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 newtrogenja seħħ, rispettivament, fi 3 %, 3 %, u 2 % tal-pazjenti.

Tromboċitopenja

Fi PRIMA, 39 % tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom 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 jirċievu niraparib.

F'NOVA, madwar 60% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula esperjenzaw tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad, u 34% tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenja ta' Grad 3/4. F'pazjenti b'għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ta' inqas minn $180 \times 10^9/L$, tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad u ta' Grad 3/4 seħħet 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 ġodda 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' emorraġija. Fil-programm kliniku, it-tromboċitopenja ġiet 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-għadd tal-plejtlits) f'madwar 3% tal-pazjenti.

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

Anemija

Fi PRIMA, 31% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom 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 jirċievu 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' tippersisti 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.

Newtrogenja

Fi PRIMA, 21% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom newtrogenja ta' Grad 3-4 meta mqabbla ma' 1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo 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 newtrogenja seħħ fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu niraparib.

F'NOVA, madwar 30% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula esperjenzaw newtrogenja ta' xi grad, u 20% esperjenzaw newtrogenja ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtrogenja ta'

kwalunkwe grad kien ta' 27 jum u ta' 29 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana ta' newtropsenja 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-Granuloċiti (G-CSF - *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) lil madwar 6% tal-pazjenti ttrattati b'niraparib bħala terapija konkomitanti għan-newtropsenja. Kien hemm twaqqif minhabba newtropsenja f'2% tal-pazjenti.

Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta

F'studji kliniċi, MDS/AML sehhew 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 rċevew 2 jew aktar linji ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u b'*gBRCA*mut 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 jgħorru l-*gBRCA*mut. Xi ftit mill-pazjenti kellhom storja ta' kanċer preċedenti jew ta' soppresjoni tal-mudullun.

Fl-istudju PRIMA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 0.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 0.4% f'pazjenti li rċevew plaċebo.

Fl-istudju 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 plaċebo wara segwitu ta' 75 xahar. Fil-koorti *gBRCA*mut u non-*gBRCA*mut, 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 sehhet 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 doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 12-il jum (firxa: 1 sa 61 jum). It-twaqqif minhabba ipertensjoni sehh f'0% tal-pazjenti.

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 giet immaniġġjata faċilment bi prodotti mediċinali anti-ipertensivi. Kien hemm twaqqif minhabba 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC:

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Niraparib huwa inibitur tal-enzima poli(ADP-ribose) polymerase (PARP), PARP-1 u PARP-2, li għandhom irwol fil-fejtan tad-DNA. Studji *in vitro* urew li ċitotossicità 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. Ġiet osservata ċitotossicità miżjuda indotta minn niraparib f'linji taċ-ċelluli tat-tumur bi jew mingħajr deficijenzi fil-ġeni li jrażżnu t-tumuri tal-antigen relatat 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 ortotopiku mkabbrin fil-ġrieden, niraparib wera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur fil-mutant *BRCA* 1 u 2, *BRCA* tat-tip selvaġġ iżda deficijent tar-rikombinazzjoni omologa (HR, *homologous recombination*), u f'tumuri li huma *BRCA* tat-tip selvaġġ u mingħajr deficijenza ta' HR li tiġi identifikata.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament primarja ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

PRIMA kienet prova ta' Fażi 3, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li fiha l-pazjenti (n = 733) b'rispons sħiħ jew parzjali għal kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu ġew randomizzati fi 2:1 għal niraparib jew plaċebo korrispondenti. PRIMA nbidiet b'doża tal-bidu ta' 300 mg QD f'475 pazjent (fejn 317 ġew randomizzati għall-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-linja bażi ta' ≥ 77 kg u għadd 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 għadd 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 ġimgha mill-ewwel jum tal-aħħar ċiklu ta' kimoterapija. L-individwi kellhom ≥ 6 u ≤ 9 ċikli ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Wara operazzjoni tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall, l-individwi kellhom ≥ 2 ċikli ta' wara l-operazzjoni ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Pazjenti li kienu rċevew bevacizumab ma' kimoterapija iżda ma setgħux jirċievu bevacizumab bħala t-terapija ta' manteniment ma kinux esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċievu terapija preċedenti b'inibitur ta' PARP (PARPi), inkluz 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 sħiħa (jiġifieri, l-ebda marda residwa viżibbli) wara l-kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur primarja ġew esklużi. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-aħjar rispons matul ir-reġimen ta' platinu fil-linja ta' quddiem (rispons sħiħ kontra rispons parzjali), kimoterapija neoawżiljarja (NACT) (Iva kontra Le); u l-istatus tad-deficijenza omologa tar-rikombinazzjoni (HRD) [pożittiv (b'deficijenza tal-HR) kontra negattiv (bi proficijenza tal-HR) jew mhux determinat]. Saru testijiet għall-HRD permezz ta' test tal-HRD fuq tessut ta' tumur miksub meta saret id-dijanjożi inizjali. Il-livelli ta' CA-125 għandhom ikunu fil-medda normali (jew ta' CA-125 jonqsu b' $> 90\%$) matul it-terapija fil-linja ta' quddiem tal-pazjent, u jkunu stabbli għal mill-inqas 7 ijiem.

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Ċiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 200 jew 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti QD f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniċi saru f'kull ċiklu (4 ġimghat \pm 3 ijiem).

Il-punt aħħari primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif determinata minn rieżami ċentrali indipendenti blinded BICR () skont RECIST, verżjoni 1.1. Is-sopravivenza globali (OS) kienet objettiv sekondarju ewlieni. L-ittestjar għal PFS sar b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-popolazzjoni b'deficijenza tal-HR, imbagħad fil-popolazzjoni globali. L-età medjana ta' 62 kienet minn 32 sa 85 sena fost pazjenti randomizzati b'niraparib u minn 33 sa 88 sena fost pazjenti randomizzati bi plaċebo. Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kollha kienu bojod. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti randomizzati b'niraparib u 71% tal-pazjenti randomizzati bi plaċebo

kellhom ECOG ta' 0 fil-linja bazi 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. Sebgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti rċewew NACT. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom rispons shih għall-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu. Total ta' 6 pazjenti ta' niraparib kienu rċewew 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).

Il-punti ahħarin tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2) u l-OS (Tabella 5).

Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja – PRIMA (determinati minn BICR)

	Popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR		Popolazzjoni globali	
	niraparib (N=247)	plaċebo (N=126)	niraparib (N=487)	plaċebo (N=246)
PFS medjana (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	
PFS2 Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.84 (0.485, 1.453)		0.81 (0.577, 1.139)	
OS* Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.61 (0.265, 1.388)		0.70 (0.44, 1.11)	

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

*Fiż-żmien ta' analiżi primarja ta' PFS, sopravivenza stmata sentejn wara r-randomizzazzjoni ta' 84 % għall-pazjenti li rċewew Zejula, meta mqabbla ma' 77 % għall-pazjenti li rċewew plaċebo fil-popolazzjoni globali.

Id-data ta' PFS2 u OS bħalissa mhijiex matura.

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni f'pazjenti b'tumuri defiċjenti mill-HR – PRIMA (popolazzjoni ITT, N=373)

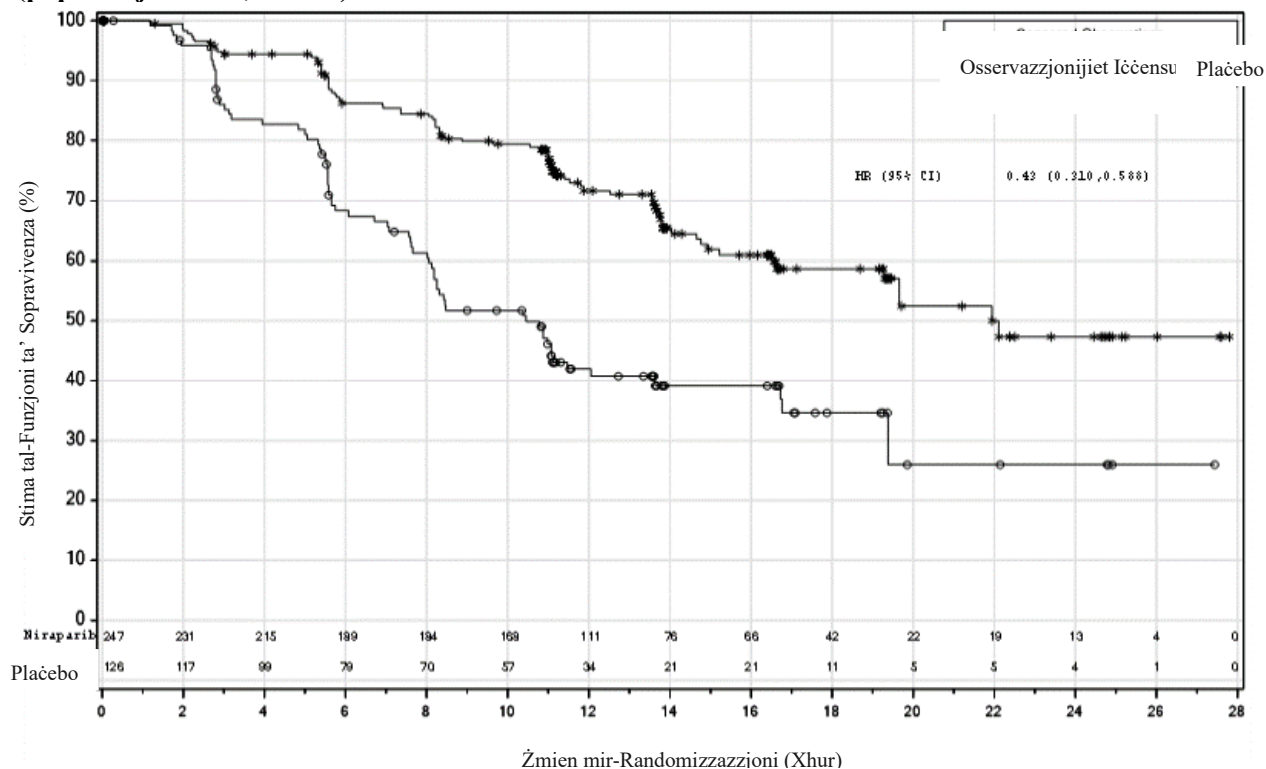
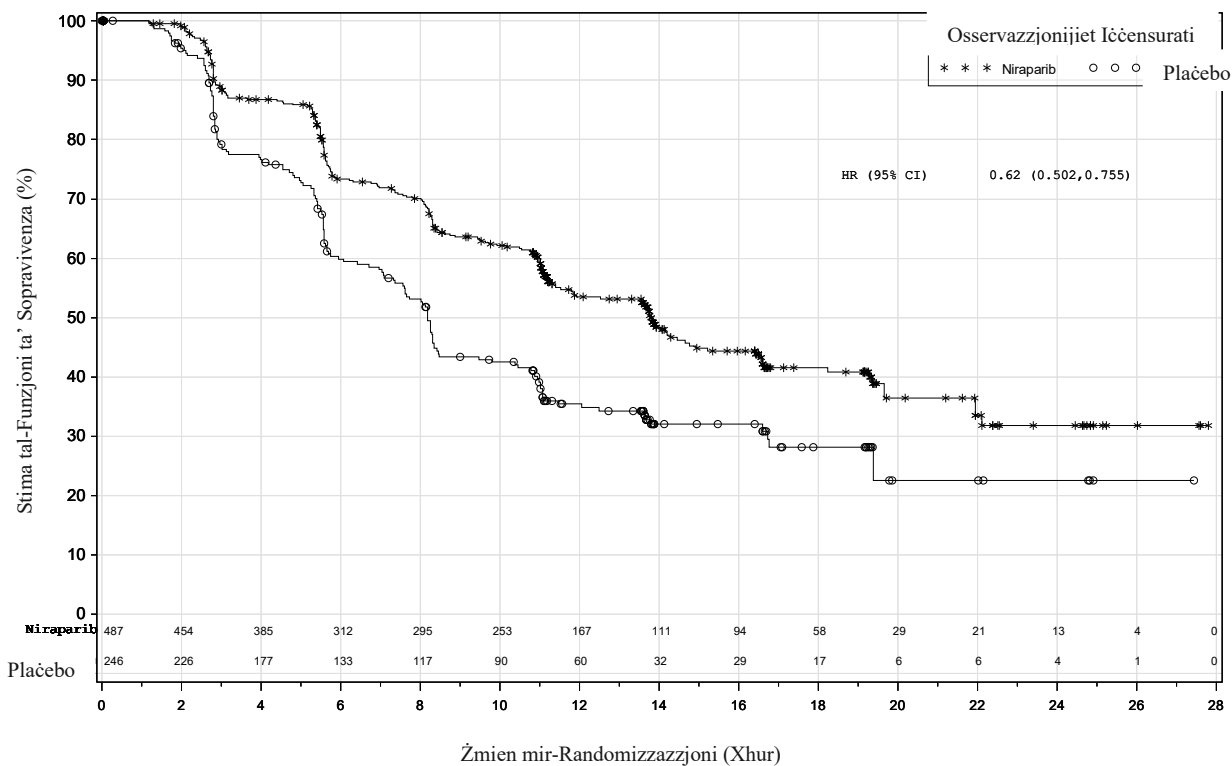


Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni globali – PRIMA (popolazzjoni ITT, N=733)



Analizi ta' sottogrupp

Fi ħdan il-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR, kien osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.40 (95% CI: 0.27, 0.62) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'kancer tal-ovarji *BRCA* mut (N = 223). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defiċjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' *BRCA* (N = 150), gie osservat proporzjon ta'

periklu ta' 0.50 (95% CI: 0.31, 0.83). Fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (N = 249), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94).

F'analisi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti li ngħataw doża ta' 200 jew 300 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-għadd ta' plejtlits fil-linja bażi, kienet osservata effikaċja komparabbli (PFS evalwata mill-investigatur) bi proporzjon ta' periklu ta' 0.54 (95% CI: 0.33, 0.91) fil-popolazzjoni b' defićjenza 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-doża ta' 200 mg dehret li tagħti effett tat-trattament aktar baxx meta mqabbla mad-doża ta' 300 mg.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib bħala terapija ta' manutenzjoni ġew studjati fi prova ta' Fazi 3, randomizzata, double blind, ikkontrollata bil-plaċebo, internazzjonali (NOVA) f'pazjenti b'kanċer ovariku epiteljali seruż, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju rikaduti predominanti ta' grad għoli li kienu sensitivi għall-platinu, definiti minn rispons sħiħ (CR, *complete response*) jew rispons parzjali (PR, *partial response*) għal aktar minn sitt xhur għat-terapija ta' qabel tal-aħħar tagħhom ibbażata fuq il-platinu. Sabiex ikun elegibbli għat-trattament b'niraparib, il-pazjent għandu jkun f'rispons (CR jew PR) wara li tispicċa l-aħħar kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-livelli CA-125 għandhom ikunu normali (jew nuqqas ta' > 90% f'CA-125 mil-linja bażi) wara l-aħħar trattament tiegħu bil-platinu, u għandu jkun stabbli għal tal-inqas 7 ijiem. Il-pazjenti ma setgħux kienu riċevu terapija preċedenti ta' PARPi, inkluż Zejula. Il-pazjenti eligibbli ġew assenjati għal wiehed miż-żewġ koorti abbażi tar-rizultati ta' test ta' mutazzjoni *BRCA* fil-linja ġerminali (gBRCA). F'kull koorti, il-pazjenti ġew randomizzati bl-użu ta' allokkazzjoni 2:1 ta' niraparib u tal-plaċebo. Il-pazjenti ġew assenjati għall-koorti gBRCAmut abbażi tal-kampjuni tad-demem għall-analizi gBRCA li tiegħu qabel ir-randomizzazzjoni. L-ittestjar 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 ≥ 12-il xahar); l-użu jew le ta' bevacizumab flikmien mar-regimen ta' qabel tal-aħħar jew tal-aħħar bil-platinu; u l-aħjar rispons waqt l-aktar regimen riċenti bil-platinu (rispons sħiħ jew rispons parzjali).

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Ċiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti QD f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniċi saru kull ċiklu (4 ġimghat ± 3 ijiem).

Fl-istudju NOVA, 48% tal-pazjenti kellhom interruzzjoni fid-doża f'Ċiklu 1. Madwar 47% tal-pazjenti bdew mill-gdid b'doża mnaqqa f'Ċiklu 2.

Id-doża li ntuzat 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 kliniċi u CA-125 miżjud. Il-PFS tkejt miż-żmien tar-randomizzazzjoni (li sar sa 8 ġimghat wara li tlesta r-regimen tal-kimoterapija) għall-progressjoni tal-marda jew għall-mewt.

L-analizi tal-effikaċja primarja għall-PFS ġiet iddeterminata minn valutazzjoni indipendenti ċentrali blinded u ġiet definita u vvalutata b'mod prospettiv għall-koorti gBRCAmut u għall-koorti non-gBRCAmut separatament. L-analizi għat-tas-sopravivenza in ġenerali (OS *overall survival*) kienu miżuri ta' rizultati sekondarji.

Il-punti aħħarin 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-demografici, il-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi u l-istorja ta' trattament preċedenti kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' niraparib u tal-plaċebo fil-koorti gBRCAmut

(n = 203) u l-koorti non-gBRCAmut (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 istoloġija seruża. Proporzjon għoli ta' pazjenti fiż-żewġ fergħat ta' trattament fiż-żewġ koorti kienu rċivew 3 linji preċedenti ta' kimoterapija jew aktar, inkluż 49% u 34% ta' pazjenti ta' niraparib fil-koorti gBRCAmut u ta' non-gBRCAmut, rispettivament. Ħafna mill-pazjenti kellhom 18 sa 64 sena (78%), kienu Kawkasi (86%) u kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (68%).

Fil-koorti gBRCAmut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oġhla 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-gBRCAmut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oġhla 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 gBRCAmut kif ukoll fil-koorti globali non-gBRCAmut. Tabella 6 u Figuri 3 u 4 juru r-riżultati għall-punt aħhari primarju tal-PFS għall-popolazzjonijiet tal-effikaċja primarja (koorti gBRCAmut u l-koorti globali non-gBRCAmut).

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

	Koorti gBRCAmut		Koorti non-gBRCAmut	
	niraparib (N = 138)	plaċebo (N = 65)	niraparib (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 (Nir:plac) (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: Plott ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni fil-koorti gBRCAmut abbaži tal-valutazzjoni IRC -NOVA (popolazzjoni ITT, N = 203)

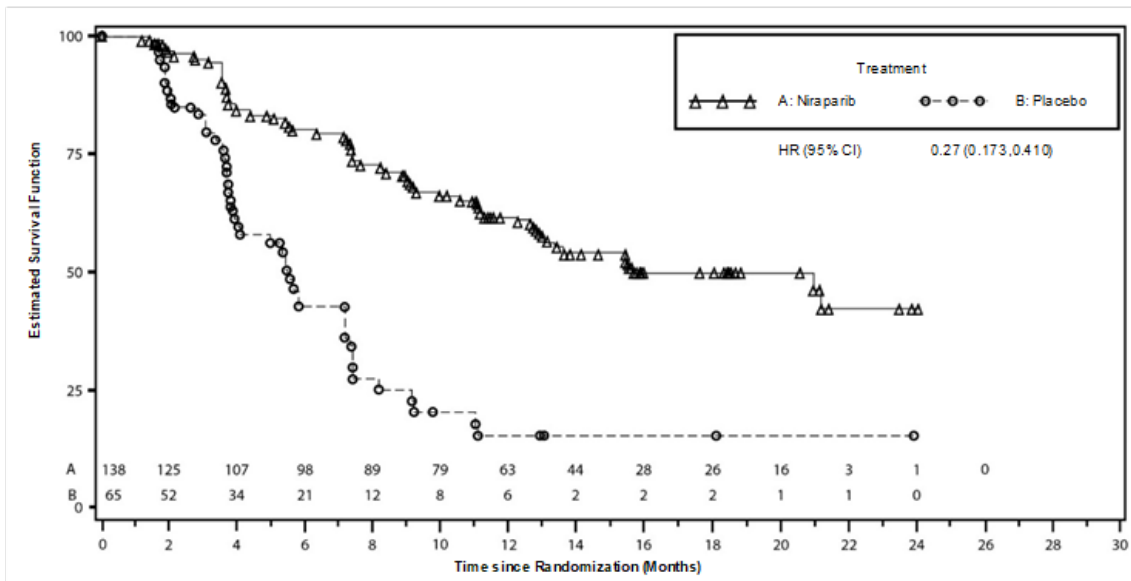
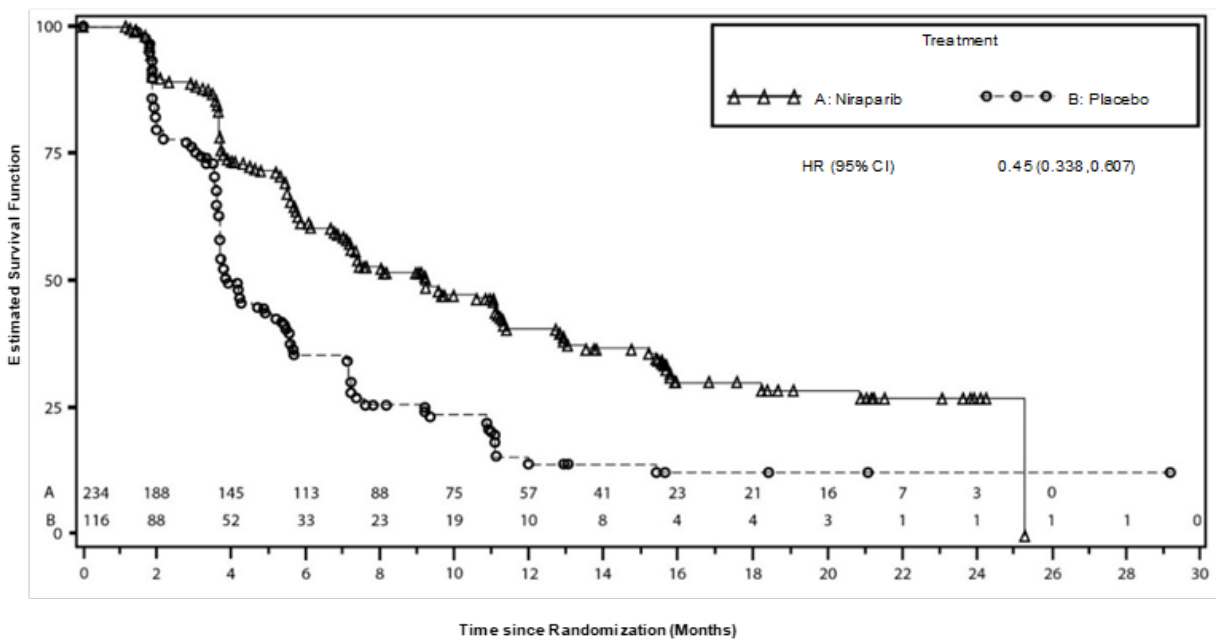


Figura 4: Plott ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni fil-koorti non-gBRCAmut /in ġenerali abbaži tal-valutazzjoni IRC – NOVA (popolazzjoni ITT, N = 350)



Punti finali sekondarji ta' effikaċja f'NOVA

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

Fl-ahħar analiżi tas-sopravivenza in ġenerali, l-OS medjan fil-koorti gBRCAmut (n = 203) kien ta' 40.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 38.1 ta' xhur għal pazjenti fuq placebo (HR = 0.85; 95% CI: 0.61, 1.20). Il-maturità tal-koorti għall-koorti gBRCAmut kienet 76%. L-OS medjan

fil-koorti non-*gBRCA*mut (n = 350) kien ta' 31.0 xhur għal pazjenti ttrattati b' niraparib meta mqabbel ma' 34.8 xhur għal pazjenti fuq placebo (HR = 1.06; 95% CI: 0.81, 1.37). Il-maturità tal-koorti għall-koorti non-*gBRCA*mut kienet 79%.

Dejta ta' riżultat irrappurtat mill-pazjent (PRO) minn għodod ta' stharrig validati (FOSI u EQ-5D) tindika li l-pazjenti ttrattati b' niraparib ma rrapportaw l-ebda differenza mill-placebo f' mizuri assoċjati mal-kwalità tal-ħajja (QoL).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Zejula f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma ovarika (minbarra rhabdomyosarcoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg niraparib taħt kondizzjonijiet ta' sawm, niraparib tkejjel fil-plażma fi żmien 30 minuta u l-koncentrazzjoni massima (C_{max}) medja tal-plażma għal niraparib intlaħqet f' madwar 3 sigħat [804 ng/mL (% CV: 50.2%)]. 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-esponimenti sistemici (C_{max} u AUC) għal niraparib żdiedu b' mod proporzjonali għad-doża meta d-doża ta' niraparib żdiedet minn 30 mg għal 400 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' niraparib hija madwar 73%, li tindika effett tal-ewwel passaggġ minimu. F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-varjabilità bejn l-individwi fil-bijodisponibilità giet stmata għal koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV) ta' 31 %.

Ikla konkomitanti b'ħafna xaħam ma affettwax b' mod sinifikanti l-farmakokinetiċi ta' niraparib wara għoti ta' 300 mg ta' kapsula niraparib.

Ġie muri li l-formulazzjonijiet tal-pillola u tal-kapsula huma bijoekwivalenti. Wara l-għoti 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 ġeometriċi għall-pillola meta mqabbla mal-kapsula għal C_{max} , AUC_{last} u AUC_{∞} kienu fil-limiti tal-bioekwivalenza (0.80 u 1.25).

Distribuzzjoni

Niraparib kien moderatament marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (83.0%), prinċipalment b' albumina fis-seru. F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_d/F) kien ta' 1,311 L (ibbażat fuq pazjent ta' 70 kg) f' pazjenti tal-kanċer (CV 116%), li jindika distribuzzjoni estensiva tat-tessut ta' niraparib.

Bijotrasformazzjoni

Niraparib ġie primarjament metabolizzat minn carboxylesterases (CEs) biex jiffurma 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 doża orali ta' 300 mg ta' niraparib, in-nofs ħajja terminali medja ($t_{1/2}$) ta' niraparib, varjat minn 48 sa 51 siegħa (madwar jumejn). F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija totali apparenti (CL/F) ta' niraparib kienet ta' 16.5 L/h f' pazjenti tal-kanċer (CV 23.4 %).

Niraparib jiġi eliminat primarjament permezz ta' rotot epatobiljari u renali. Wara għoti orali ta' doża waħda ta' 300 mg ta' [¹⁴C]-niraparib, bħala medja, 86.2% (medda 71% sa 91%) tad-doża 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-doża. F'kampjuni raggruppati miġbura fuq 6 ijiem, 40% tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina primarjament bħala metaboliti u 31.6% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar primarjament bħala niraparib mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina 60-90 mL/min) u moderat (30-60 mL/min) kellhom tneħħija ta' niraparib ftit imnaqsa meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali (7-17% esponiment oġhla f'indeboliment tal-kliwi ħafif u 17-38% esponiment oġhla f'indeboliment tal-kliwi moderat). Id-differenza fl-esponiment ma ġietx meqjusa bħala li tiġġustifika aġġustament fid-doża. L-ebda pazjent b'indeboliment tal-kliwi sever pre-eżistenti jew b'marda tal-kliwi tal-aħħar stadju li kien qed jirċievu dijaliżi tad-demem ma ġie identifikati fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi fil-pazjenti, indeboliment tal-fwied ħafif (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-AUC_{inf} ta' niraparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (n = 8) kienet ta' 1.56 (90% CI: 1.06, 2.30) drabi l-AUC_{inf} ta' niraparib f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (n = 9) wara l-għoti ta' doża waħda ta' 300 mg. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża 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 ġewx 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-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-ebda impatt tal-piż ma ġie identifikat fuq it-tneħħija ta' niraparib jew l-esponiment totali. L-aġġustament fid-doża skont il-piż tal-ġisem mhuwiex iġġustifikat mil-lat farmakokinetiku.

Iż-żieda fl-età nstabt li tnaqqis it-tneħħija ta' niraparib fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-esponiment medjan f'pazjent ta' 91 sena kien imbassar li jkun 23 % oġhla minn f'pazjent ta' 30 sena. L-impatt tal-età ma jiqiesx bħala li jiġġustifika aġġustament fid-doża.

M'hemmx *data* biżżejjed dwar ir-razez 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

Farmakoloġija tas-sigurtà

In vitro, niraparib inibixxa t-trasportatur dopamina DAT f'livelli ta' konċentrazzjoni aktar baxxi mil-livelli tal-esponiment għall-bniedem. Fil-ġrieden, dozi waħidhom ta' niraparib žiedu l-livelli intraċellulari ta' dopamine u l-metaboliti fil-kortiċi. Dehret attività lokomotorja mnaqsa fi studju wiehed minn żewġ studji ta' doża waħda fil-ġrieden. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-parametri tal-imġiba u/jewnewroloġiċi fi studji ta' tossiċità ta' doża ripetuta fil-firien u l-klieb b'livelli ta' esponiment għal CNS stmati simili jew inqas mil-livelli ta' esponiment terapewtiċi mistennija.

Tossiċità ta' doża ripetuta

Dehret spermatogenesi mnaqqa fil-firien u fil-klieb f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li dehru klinikament, u fil-parti l-kbira tagħha kienet riversibbli fi żmien 4 ġimgħat mill-waqfien tad-dożagġ.

Ġenotossicità

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 tossiku fuq il-ġeni fil-bnedmin.

Tossikoloġija riproduttiva

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

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità b'niraparib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

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 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenitur 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 immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zejula 100 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, griża, ta' forma ovali (12 mm x 8 mm), mnaqqa b'“100” fuq naħa waħda u “Zejula” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zejula huwa indikat:

- bhala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer epiteljali avanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (sħiħ jew parzjali) wara li tkun tlestiet il-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinum.
- bhala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer rikadut ta' grad għoli sensitiv għall-platinu, seruż epiteljali tal-ovarji, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (sħiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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 tittiehed darba kuljum. Madankollu, għal dawg il-pazjenti li jiżnu ≥ 77 kg u li għandhom għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Zejula hija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg), li tittiehed 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 jitheggu jiehdu d-doża tagħhom madwar l-istess ħin kull jum. L-għoti 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 tossiċità.

Doża maqbuża

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża, dawn għandhom jiehdu d-doża tagħhom li jmiss fil-hin skedat regolarment tagħha.

Aggustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandata għal reazzjonijiet avversi huma elenkati 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 konsekuttiv) sabiex il-pazjent jithalla jirkupra mir-reazzjoni avversa mbagħad jibda mill-ġdid bl-istess doża. F'każ li jerga' 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 jiġu mmaniġġjati b'din l-istrateġija 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* (pillola waħda ta' 100 mg)

*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* \geq Grad 3 relatata mat-trattament fejn il-profilassi ma tiġi ikkunsidrata fattibbli jew reazzjoni avversa li tippersisti minkejja t-trattament	L-ewwel okkorrenza: <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.
	It-tieni okkorrenza: <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.
Reazzjoni avversa ta' CTCAE* \geq 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-għadd komplut tad-dem (CBCs, <i>complete blood counts</i>) kull ġimgħa matul l-ewwel xahar ta' trattament u li d-doża tiġi mmodifikata kif meħtieġ. Wara l-ewwel xahar, huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati s-CBCs kull xahar u perjodikament wara dan iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Abbażi ta' valuri tal-laboratorju individwali, jista' jiġi ġġustifikat monitoraġġ kull ġimgħa għat-tieni xahar.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi	
Reazzjoni avversa ematoloġika li tehtieg trasfuzjoni jew appoġġ ta' fattur ta' tkabbir ematopojetiku	<ul style="list-style-type: none"> Għal pazjenti bl-għadd tal-plejtlits $\leq 10,000/\mu\text{L}$, għandha tiġi kkunsidrata trasfuzjoni tal-plejtlits. Jekk ikun hemm fatturi ta' riskju oħra għall-fsada bħall-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali ta' antikoagulazzjoni jew kontra l-plejtlits, ikkunsidra l-interruzzjoni ta' dawn is-sustanzi u/jew it-trasfuzjoni b'għadd oġġla tal-plejtlits. Kompli hu Zejula b'doża mnaqqsa.
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-għadd tad-demem kull ġimgha sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli Zejula mill-ġdid bl-istess doża jew b'wahda mnaqqsa skont it-Tabella 1 abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Jekk f'xi hin l-għadd tal-plejtlits jkun $< 75,000/\mu\text{L}$, kompli mill-ġdid b'doża mnaqqsa <u>skont it-Tabella 1</u>.
	<p>It-tieni okkorrenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf Zejula għal massimu ta' 28 jum u mmonitorja l-għadd tad-demem kull ġimgha sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Kompli aġhti Zejula b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk l-għadd tal-plejtlits ma jkunx irritorna għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doża, jew jekk il-pazjent ikun diġà għadda minn tnaqqis fid-doża għal 100 mg QD.
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-għadd tad-demem kull ġimgha sakemm l-għadd tan-newtrofili jirritorna għal $\geq 1,500/\mu\text{L}$ jew tal-emoglobina jirritorna għal $\geq 9 \text{ g/dL}$. Kompli aġhti Zejula b'doża mnaqqsa skont it-Tabella 1. Waqqaf Zejula jekk in-newtrofili u/jew l-emoglobina ma jkunx irritornaw għal livelli aċċettabbli fi żmien 28 jum mill-perjodu tal-interruzzjoni tad-doża, jew jekk il-pazjent ikun diġà għadda minn tnaqqis fid-doża għal 100 mg QD.
Dijanjożi 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-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 (ADRs-adverse reactions) 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'doża ta' 300 mg wara Ċiklu 3. Għall-pazjenti li jiżnu inqas minn 58 kg tista' tiġi kkunsidrata doża tal-bidu ta' 200 mg.

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat. M'hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li kienu għaddejnin minn dijaliżi tad-demem; uża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (jew aspartatamminotransferazi (AST) > limitu massimu tan-normal (ULN) u bilirubina totali (TB) ≤ 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 dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (kwalunkwe AST u TB > 3 x ULN); uża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG 2 sa 4

Mhix disponibbli dejta 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 tiegħu 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.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi ematoloġiċi (tromboċitopenja, anemija, newtopenja) f'pazjenti ttrattati b'Zejula (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx jew għadd aktar baxx ta' plejtlits fil-linja bażi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tromboċitopenija ta' Grad 3+ (ara sezzjoni 4.2).

Huwa rakkomandat l-ittestjar tal-għadd tad-demem komplut kull ġimgħa 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 pancitopenja li ma tiġix riżolta fi żmien 28 jum wara l-interruzzjoni, Zejula għandu jitwaqqaf.

Minħabba r-riskju ta' tromboċitopenja, antikoagulanti u prodotti mediċinali li huma magħrufin li jnaqqsu l-għadd 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 ttrattati b'monoterapija b'Zejula jew b'terapija kombinata fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

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

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

Pressjoni għolja, inkluz kriżi ipertensiva

Giet irrappurtata l-ipertensjoni, inkluz 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-pessjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata tal-inqas kull gimgħa 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-pessjoni tad-demem fid-dar għal pazjenti xierqa b'istruzzjoni biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-trattament tas-saħħa tagħhom f'każ li toghla l-pessjoni tad-demem.

L-ipertensjoni għandha tiġi mmaniġġjata medikament bi prodotti mediċinali antiipertensivi kif ukoll bl-aġġustament fid-doża ta' Zejula (ara sezzjoni 4.2), jekk ikun meħtieġ. Fil-programm kliniku, il-kejl tal-pessjoni tad-demem inkiseb f'Jum 1 ta' kull ċiklu 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 reversibbli posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

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

F'każ ta' PRES, huwa rakkomandat li jitwaqqaf Zejula u li jiġu ttrattati s-sintomi speċifiċi inkluz il-pessjoni għolja. Is-sigurtà 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 doża 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 zieda fl-esponiment ta' niraparib abbażi ta' data minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Lactose

Zeżula pilloli miksiġin b'rita fihom lactose monohydrate. Pazżenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Tartrazine (E 102)

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

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

Id-dejta dwar niraparib flimkien ma' prodotti medicinali ċitotossici hija limitata. Għalhekk, għandha tittiehed kawtela jekk niraparib jintuża flimkien ma' vaċċini, aġenti immunosuppressanti jew ma' prodotti medicinali ċitotossici oħra.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

L-effett ta' prodotti medicinali oħra fuq niraparib

Niraparib bhala sottostrat ta' CYPs (CYP1A2 u CYP3A4)

Niraparib huwa sottostrat ta' carboxylesterases (CEs) u UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) *in vivo*. Il-metabolizmu ossidattiv ta' niraparib huwa minimu *in vivo*. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu (eż. itraconazole, ritonavir, u clarithromycin) jew jinduċu enzimi tas-CYP (eż. rifampin, carbamazepine, u phenytoin).

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-effluss (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, u MATE1/2)

Niraparib huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u ta' Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)). Madankollu, minħabba l-permeabbiltà u l-bijodisponibbiltà għoljin tiegħu, ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament relevanti ma' prodotti medicinali li jinibixxu dawn it-trasportaturi mhuwiex probabbli. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu P-gp (eż. amiodarone, verapamil) jew BCRP (eż. osimertinib, velpatasvir, u eltrombopag).

Niraparib mhuwiex sottostrat tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP, bile salt export pump), jew proteina assoċjata mar-reżistenza ta' diversi medicini 2 (MRP2). Il-metabolit primarju maġġuri M1 mhuwiex sottostrat ta' P-gp, BCRP, BSEP, jew MRP2. Niraparib mhuwiex sottostrat ta' estrużjoni ta' komposti ta' diversi medicini u tossini (MATE) 1 jew 2, waqt li M1 huwa sottostrat tat-tnejn.

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-fwied (OATP1B1, OATP1B3, u OCT1)

La niraparib u lanqas M1 m'huma sottostrati tal-polypeptide trasportanti anjoniku organiku 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), jew tat-trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu t-trasportaturi tal-assorbiment OATP1B1 jew 1B3 (eż. gemfibrozil, ritonavir), jew OCT1 (eż. dolutegravir).

Niraparib bhala sottostrat ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-kliewi (OAT1, OAT3, u OCT2)

La niraparib u lanqas M1 m'huma sottostrati tat-trasportatur anjoniku organiku 1 (OAT1), 3 (OAT3), u tat-trasportatur katjoniku organiku 2 (OCT2). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Zeżula meta jingħata flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jinibixxu t-trasportaturi tal-assorbiment OAT1 (eż. probenecid) jew OAT3 (eż. probenecid, diclofenac), jew OCT2 (eż. cimetidine, quinidine).

L-effett ta' niraparib fuq prodotti medicinali oħra

Inibizzjoni ta' CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4)

La niraparib u lanqas M1 m'huma inibituri ta' xi enzima tas-CYP li timmetabolizza s-sustanza attiva, prinċipalment CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4/5.

Għalkemm mhix mistennija inibizzjoni ta' CYP3A4 fil-fwied, il-potenzjal li jiġi inibit CYP3A3 fil-livell tal-musrana ma ġiex stabbilit bil-koncentrazzjonijiet rilevanti ta' niraparib. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li l-metaboliżmu tagħhom ikun dipendenti fuq CYP3A4 u, notevolment, dawk li jkollhom medda terapewtika dejqa (eż. ciclosporin, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozone, quetiapine, u halofantrine).

Inibizzjoni ta' UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)

Niraparib ma eosebixxi effett inibitorju kontra l-isoform tal-UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, u UGT2B7) sa 200 μM *in vitro*. Għaldaqstant, il-potenzjal għal inibizzjoni klinikament rilevanti ta' UGTs minn niraparib huwa minimu.

L-induzzjoni tas-CYPs (CYP1A2 u CYP3A4)

La niraparib u lanqas M1 m'huma indutturi ta' CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib jinduċi b'mod dgħajjef CYP1A2 f'koncentrazzjonijiet għoljin u r-relevanza klinika ta' dan l-effett ma setgħetx tiġi eliminata. M1 mhux induttur ta' CYP1A2. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li l-metaboliżmu 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-gp, BCRP, BSEP, MRP2, u MATE1/2)

Niraparib mhux inibitur ta' BSEP jew MRP2. *In vitro*, niraparib jinibixxi P-gp b'mod dgħajjef ħafna u BCRP b' $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ u $5.8 \mu\text{M}$, rispettivament. Għalhekk, għalkemm interazzjoni sinifikanti klinikament relatata ma' inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi tal-effluss mhijiex probabbli, ma tistax tiġi eskluża. Hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sottostrati ta' BCRP (irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, u methotrexate).

Niraparib huwa inibitur ta' MATE1 u -2 b' IC_{50} ta' $0.18 \mu\text{M}$ u $\leq 0.14 \mu\text{M}$, rispettivament. Ma jstgħux jiġu esklużi konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' prodotti medicinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi (eż. metmorfin).

Il-metabolit primarju maġġuri M1 ma jidherx li huwa inibitur ta' P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 jew MATE1/2.

L-inibizzjoni ta' trasportaturi ta' assorbiment mill-fwied (OATP1B1, OATP1B3, u OCT1)

La niraparib u lanqas M1 m'huma inibituri ta' polypeptide ta' trasport anjoniku organiku 1B1 (OATP1B1) jew 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib jinibixxi b'mod dgħajjef it-trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1) b' $\text{IC}_{50} = 34.4 \mu\text{M}$. Hija rakkomandata l-kawtela meta niraparib jiġi kkombinat ma' sustanzi attivi li jgħaddu minn trasport mill-fwied minn OCT1 bħal metformin.

L-inibizzjoni ta' trasportaturi tal-assorbiment mill-kliwi (OAT1, OAT3, u OCT2)

La niraparib u lanqas M1 ma jinibixxu trasportatur anjoniku organiku 1 (OAT1), 3 (OAT3), u trasportatur katjoniku organiku 2 (OCT2).

L-istudji kliniċi kollha saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Nisa li jstgħu jgħorġu 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 jirċievu l-aħħar doża ta' Zejula.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' niraparib f' nisa tqal. Ma sarux studji f' animals effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Madankollu, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, niraparib jista' jikkawża ħsara lill-embrijun jew lill-fetu, inkluż effetti teratoġeniċi u effetti fuq l-embrijun li jwasslu għal mewtu, meta jingħata lil mara tqila. Zejula m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk niraparib jew il-metaboliti tiegħu jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddiġh hu kontra-indikat waqt l-għoti ta' Zejula u għal xahar wara li tiġi riċevuta l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar il-fertilità. Fil-firien u fil-klieb ġie osservat tnaqqis reversibbli ta' spermatogenezi.

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-koncentrazzjoni. Il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

ADRs 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 nawjsja, anemija, tromboċitopenja, għeja, stitikezza, remettar, uġiġh ta' ras, insomnja, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, newtropenja, uġiġh addominali, nuqqas ta' aptit, dijarea, dispnea, ipertensjoni, astenija, sturdament, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, sogħla, atralġja, uġiġh fid-dahar, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem, u fwawar.

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati abbażi ta' provi kliniċi 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-esponiment tal-pazjent huwa magħruf u huma definiti b'ħala: 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 $< 1/1,000$); u rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza tal-grad 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 (inklużi ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta**	Komuni Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta**
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtrogenja, lewkopenja Mhux komuni Pancitopenja, newtrogenja bid-deni	Komuni hafna Tromboċitopenja, anemija, newtrogenja Komuni Lewkopenja Mhux komuni Pancitopenja, newtrogenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva [†]	Mhux komuni Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-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 ^{††} Mhux komuni Stat ta' konfużjoni	Mhux komuni Insomnja, ansjetà, dipressjoni, stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Ugħigh ta' ras, sturdament Komuni Disgewżja Rari Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)**	Mhux komuni Ugħigh ta' ras
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna Palpitazzjonijiet Komuni Takikardija	
Disturbi vaskulari	Komuni hafna Ipertensjoni Rari Kriżi ipertensiva	Komuni Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna Dispnea, sogħla, nażofaringite Komuni Epistassi Mhux komuni Pulmonite	Mhux komuni Dispnea, epistassi, pulmonite

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza tal-grad CTCAE* kollha	Frekwenza tal-grad CTCAE* 3 jew 4
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Nawsja, stitikezza, remettar, uġiġħ addominali, dijarea, dispepsja Komuni Ħalq xott, nefha addominali, infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite	Komuni Nawsja, remettar, uġiġħ addominali Mhux komuni Dijarea, stitikezza, infjammazzjoni tal-mukoża, stomatite, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni Fotosensittività, raxx	Mhux komuni Fotosensittività, raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna Uġiġħ fid-dahar, artralġja Komuni Majalġja	Mhux komuni Uġiġħ fid-dahar, artralġja, majalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Gheja, astenija Komuni Edema periferali	Komuni Gheja, astenija
Investigazzjonijiet	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-AST, żieda fil-kreatinina tad-demem, żieda fl-ALT, żieda fil-fosfatazi alkalina fid-demem, tnaqqis fil-piż	Komuni Żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fl-ALT Mhux komuni Żieda fl-AST, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem

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

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

† Tinkludi sensitività eċċessiva, sensitività eċċessiva għall-medicina, reazzjoni anafilattojde, raxx ikkawżat mill-medicina, anġjoedema, u urtikarja.

†† Jinkludi indeboliment tal-memorja, indeboliment tal-konċentrazzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fil-grupp ta' pazjenti li ngħataw doża tal-bidu ta' 200 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż fil-linja bażi jew l-għadd ta' plejtlits 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 newtropsenja, ara hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi (tromboċitopenja, anemija, newtropsenja) inkluz dijanjożijiet kliniċi u/jew sejbiet tal-laboratorju ġeneralment seħħew kmieni waqt it-trattament b'niraparib bl-inċidenza li jonqsu maż-żmien.

Fl-istudji NOVA u PRIMA, il-pazjenti eligibbli għat-terapija b'Zejula kellhom il-parametri ematoloġiċi fil-linja bażi li ġejjin: għadd assolut ta' newtrofili (ANC) $\geq 1,500$ ċellula/ μ L; plejtlits $\geq 100,000$ ċellula/ μ L u emoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) jew ≥ 10 g/dL (PRIMA) qabel it-terapija. Fil-programm kliniku, reazzjonijiet avversi ematoloġiċi kienu mmaniġġjati 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-għadd ta' plejtlits fil-linja bażi, tromboċitopenja, anemija u newtropsenja ta' Grad ≥ 3 ġew 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 newtropsenja seħħ, rispettivament, fi 3 %, 3 %, u 2 % tal-pazjenti.

Tromboċitopenja

Fi PRIMA, 39 % tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom 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 jirċievu niraparib.

F'NOVA, madwar 60% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula esperjenzaw tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad, u 34% tal-pazjenti esperjenzaw tromboċitopenja ta' Grad 3/4. F'pazjenti b'għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ta' inqas minn $180 \times 10^9/L$, tromboċitopenja ta' kwalunkwe grad u ta' Grad 3/4 seħħet f'76% u f'45% tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu tat-tromboċitopenja irriskjant mill-grad u tat-tromboċitopenja ta' Grad 3/4 kien ta' 22 u ta' 23 jum, rispettivament. Ir-rata ta' inċidenzi ġodda 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' emorraġija. Fil-programm kliniku, it-tromboċitopenja ġiet 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-għadd tal-plejtlits) f'madwar 3% tal-pazjenti.

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

Anemija

Fi PRIMA, 31% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom 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 jirċievu 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' tippersisti 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.

Newtropsenja

Fi PRIMA, 21% tal-pazjenti ttrattati b'Zejula kellhom newtropsenja ta' Grad 3/4 meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo 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 newtropsenja seħħ fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu niraparib.

F'NOVA, madwar 30% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula esperjenzaw newtropsenja ta' xi grad, u 20% esperjenzaw newtropsenja ta' Grad 3/4. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtropsenja ta'

kwalunkwe grad kien ta' 27 jum u ta' 29 jum għal avvenimenti ta' Grad 3/4. Id-durata medjana ta' newtropsenja 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-Granuloċiti (G-CSF - *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) lil madwar 6% tal-pazjenti ttrattati b'niraparib bħala terapija konkomitanti għan-newtropsenja. Kien hemm twaqqif minħabba newtropsenja f'2% tal-pazjenti.

Sindrome majelodisplastiku/ lewkimja majelojde akuta

F'studji kliniċi, 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 rċevew 2 jew aktar linji ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u b'*gBRCA*mut 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 jgħorru l-*gBRCA*mut. Xi ftit mill-pazjenti kellhom storja ta' kanċer preċedenti jew ta' soppresjoni tal-mudullun.

Fl-istudju PRIMA, l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 0.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zejula u ta' 0.4% f'pazjenti li rċevew plaċebo.

Fl-istudju 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 plaċebo wara segwitu ta' 75 xahar. Fil-koorti *gBRCA*mut u non-*gBRCA*mut, 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 seħħet 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 doża sal-ewwel sinjali murija u b'durata medjana ta' 12-il jum (firxa: 1 sa 61 jum). It-twaqqif minħabba ipertensjoni seħħ f'0% tal-pazjenti.

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 għet immaniġġjata faċilment bi prodotti mediċinali 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC:

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Niraparib huwa inibitur tal-enzima poli(ADP-ribose) polymerase (PARP), PARP-1 u PARP-2, li għandhom irwol fil-fejtan tad-DNA. Studji *in vitro* urew li ċitotossicità 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. Ġiet osservata ċitotossicità miżjuda indotta minn niraparib f'linji taċ-ċelluli tat-tumur bi jew mingħajr deficijenzi fil-ġeni li jrażżnu t-tumuri tal-antigen relatat 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 ortotopiku mkabbrin fil-ġrieden, niraparib wera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur fil-mutant *BRCA* 1 u 2, *BRCA* tat-tip selvaġġ iżda deficijent tar-rikombinazzjoni omologa (HR, *homologous recombination*), u f'tumuri li huma *BRCA* tat-tip selvaġġ u mingħajr deficijenza ta' HR li tiġi identifikata.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament primarju ta' manteniment tal-kanċer tal-ovarji

PRIMA kienet prova ta' Fażi 3, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li fiha l-pazjenti (n = 733) b'rispons shiħ jew parzjali għal kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu ġew randomizzati fi 2:1 għal niraparib jew plaċebo korrispondenti. PRIMA nbidiet b'doża tal-bidu ta' 300 mg QD f'475 pazjent (fejn 317 ġew randomizzati għall-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-linja bażi ta' ≥ 77 kg u għadd 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 għadd 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-aħħar ċiklu ta' kimoterapija. L-individwi kellhom ≥ 6 u ≤ 9 ċikli ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Wara operazzjoni tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall, l-individwi kellhom ≥ 2 ċikli ta' wara l-operazzjoni ta' terapija bbażata fuq il-platinu. Pazjenti li kienu rċevew bevacizumab ma' kimoterapija iżda ma setgħux jirċievu bevacizumab bħala t-terapija ta' manteniment ma kinux esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ma setgħux kienu rċievu terapija preċedenti b'inibitur 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 shiħa (jiġifieri, l-ebda marda residwa viżibbli) wara l-kirurgija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur primarja ġew esklużi. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-aħjar rispons matul ir-reġimen ta' platinu fil-linja ta' quddiem (rispons shiħ kontra rispons parzjali), kimoterapija neoawżiljarja (NACT) (Iva kontra Le); u l-istatus tad-deficijenza omologa tar-rikombinazzjoni (HRD) [pożittiv (b'deficijenza tal-HR) kontra negattiv (bi proficijenza tal-HR) jew mhux determinat]. Saru testijiet għall-HRD permezz ta' test tal-HRD fuq tessut ta' tumur miksub meta saret id-dijanjożi inizjali. Il-livelli ta' CA-125 għandhom ikunu fil-medda normali (jew ta' CA-125 jonqsu b' $> 90\%$) matul it-terapija fil-linja ta' quddiem tal-pazjent, u jkunu stabbli għal mill-inqas 7 ijiem.

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Ċiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 200 jew 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti QD f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniċi saru f'kull ċiklu (4 ġimgħat \pm 3 ijiem).

Il-punt aħħari primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif determinata minn rieżami ċentrali indipendenti blinded BICR () skont RECIST, verżjoni 1.1. Is-sopravivenza globali (OS) kienet objettiv sekondarju ewlieni. L-ittestjar għal PFS sar b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-popolazzjoni b'deficijenza tal-HR, imbagħad fil-popolazzjoni globali. L-età medjana ta' 62 kienet minn 32 sa 85 sena fost pazjenti randomizzati b'niraparib u minn 33 sa 88 sena fost pazjenti randomizzati bi plaċebo. Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kollha kienu bojod. Disgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti randomizzati b'niraparib u 71% tal-pazjenti randomizzati bi plaċebo

kellhom ECOG ta' 0 fil-linja bazi 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 rċewew NACT. Disgha u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom rispons shih għall-kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu. Total ta' 6 pazjenti ta' niraparib kienu rċewew 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).

Il-punti ahħarin tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-PFS wara l-ewwel terapija sussegwenti (PFS2) u l-OS (Tabella 5).

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja – PRIMA (determinati minn BICR)

	Popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR		Popolazzjoni globali	
	niraparib (N=247)	plaċebo (N=126)	niraparib (N=487)	plaċebo (N=246)
PFS medjana (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	
PFS2 Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.84 (0.485, 1.453)		0.81 (0.577, 1.139)	
OS* Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.61 (0.265, 1.388)		0.70 (0.44, 1.11)	

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

*Fiż-żmien ta' analiżi primarja ta' PFS, sopravivenza stmata sentejn wara r-randomizzazzjoni ta' 84 % għall-pazjenti li rċewew Zejula, meta mqabbla ma' 77 % għall-pazjenti li rċewew plaċebo fil-popolazzjoni globali.

Id-data ta' PFS2 u OS bħalissa mhijiex matura.

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni f'pazjenti b'tumuri defiċjenti mill-HR – PRIMA (popolazzjoni ITT, N=373)

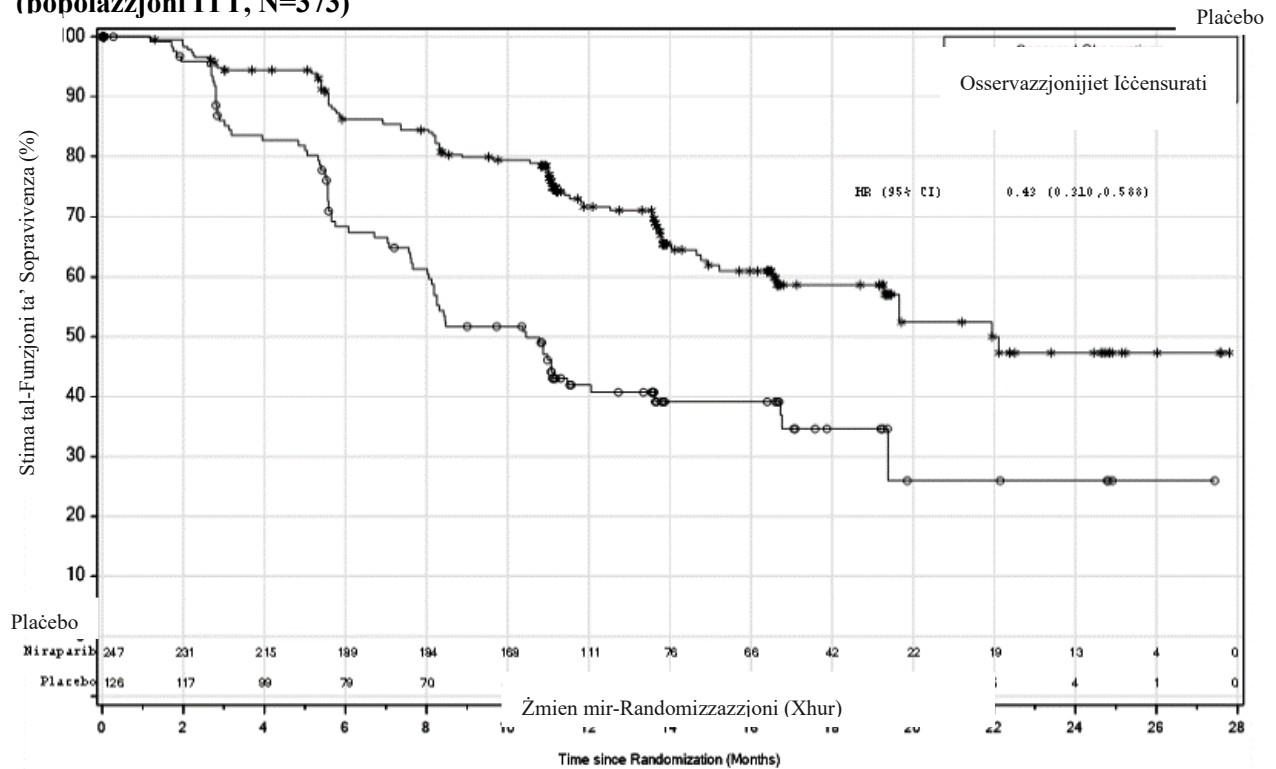
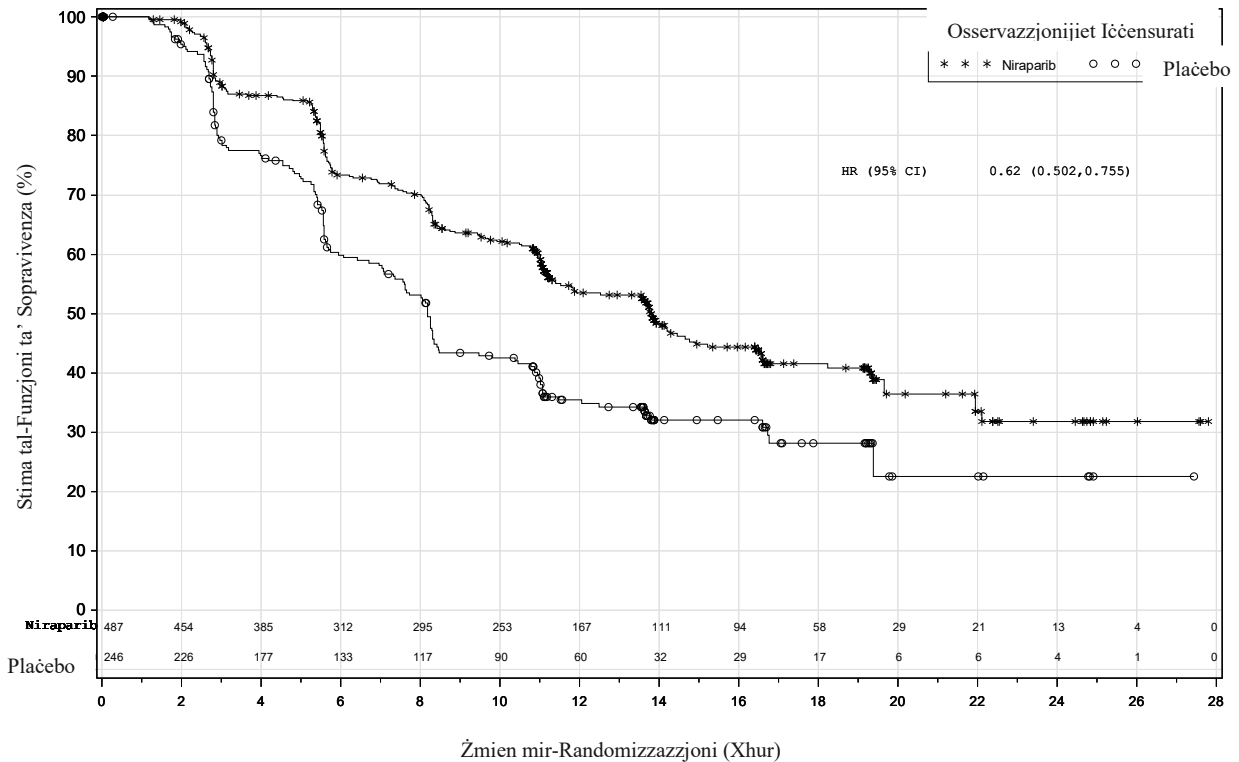


Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni fil-popolazzjoni globali – PRIMA (popolazzjoni ITT, N=733)



Analizi ta' sottogrupp

Fi hdan il-popolazzjoni b'defiċjenza tal-HR, kien osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.40 (95% CI: 0.27, 0.62) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'kancer tal-ovarji *BRCA* mut (N = 223). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'defiċjenza tal-HR mingħajr mutazzjoni ta' *BRCA* (N = 150), gie osservat proporzjon ta'

periklu ta' 0.50 (95% CI: 0.31, 0.83). Fil-popolazzjoni profiċjenti tal-HR (N = 249), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.68 (95% CI: 0.49, 0.94).

F'analisi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti li ngħataw doża ta' 200 jew 300 mg ta' Zejula bbażata fuq il-piż jew l-għadd ta' plejtlits fil-linja bażi, kienet osservata effikaċja komparabbli (PFS evalwata mill-investigatur) bi proporzjon ta' periklu ta' 0.54 (95% CI: 0.33, 0.91) fil-popolazzjoni b'defiċjenza 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-doża ta' 200 mg dehret li tagħti effett tat-trattament aktar baxx meta mqabbla mad-doża ta' 300 mg.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' niraparib bħala terapija ta' manutenzjoni ġew studjati fi prova ta' Fazi 3, randomizzata, double blind, ikkontrollata bil-plaċebo, internazzjonali (NOVA) f'pazjenti b'kanċer ovariku epiteljali seruż, tat-tubu fallopjan, jew peritoneali primarju rikaduti predominanti ta' grad għoli li kienu sensitivi għall-platinu, definiti minn rispons sħiħ (CR, *complete response*) jew rispons parzjali (PR, *partial response*) għal aktar minn sitt xhur għat-terapija ta' qabel tal-aħħar tagħhom ibbażata fuq il-platinu. Sabiex ikun elegibbli għat-trattament b'niraparib, il-pazjent għandu jkun f'rispons (CR jew PR) wara li tispicċa l-aħħar kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-livelli CA-125 għandhom ikunu normali (jew nuqqas ta' > 90% f'CA-125 mil-linja bażi) wara l-aħħar trattament tiegħu bil-platinu, u għandu jkun stabbli għal tal-inqas 7 ijiem. Il-pazjenti ma setgħux kienu riċevu terapija preċedenti b'PARPi, inkluż Zejula. Il-pazjenti eligibbli ġew assenjati għal wiehed miż-żewġ koorti abbażi tar-riżultati ta' test ta' mutazzjoni *BRCA* fil-linja ġerminali (gBRCA). F'kull koorti, il-pazjenti ġew randomizzati bl-użu ta' allokazżjoni 2:1 ta' niraparib u tal-plaċebo. Il-pazjenti ġew assenjati għall-koorti gBRCAmut abbażi tal-kampjuni tad-demmi għall-analizi gBRCA li tiegħu qabel ir-randomizzazzjoni. L-ittestjar 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 ≥ 12-il xahar); l-użu jew le ta' bevacizumab flikmien mar-regimen ta' qabel tal-aħħar jew tal-aħħar bil-platinu; u l-aħjar rispons waqt l-aktar regimen riċenti bil-platinu (rispons sħiħ jew rispons parzjali).

Il-pazjenti bdew it-trattament f'Ċiklu 1/Jum 1 (C1/D1) b'niraparib 300 mg jew tqabblu għal plaċebo mogħti QD f'ċikli kontinwi ta' 28 jum. Il-visti kliniċi saru kull ċiklu (4 ġimghat ± 3 ijiem).

Fl-istudju NOVA, 48% tal-pazjenti kellhom interruzzjoni fid-doża f'Ċiklu 1. Madwar 47% tal-pazjenti bdew mill-gdid b'doża mnaqqa f'Ċiklu 2.

Id-doża 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 kliniċi u CA-125 miżjud. Il-PFS tkejtet miż-żmien tar-randomizzazzjoni (li sar sa 8 ġimghat wara li tlesta r-regimen tal-kimoterapija) għall-progressjoni tal-marda jew għall-mewt.

L-analizi tal-effikaċja primarja għall-PFS ġiet iddeterminata minn valutazzjoni indipendenti ċentrali blinded u ġiet definita u vvalutata b'mod prospettiv għall-koorti gBRCAmut u għall-koorti non-gBRCAmut separatament. L-analizi għat-tas-sopravivenza in ġenerali (OS- *overall survival*) kienu miżuri ta' riżultati sekondarji.

Il-punti aħħarin 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-demografici, il-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi u l-istorja ta' trattament preċedenti kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' niraparib u tal-plaċebo fil-koorti gBRCAmut

(n = 203) u l-koorti non-gBRCAmut (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 istoloġija seruża. Proporzjon għoli ta' pazjenti fiż-żewġ fergħat ta' trattament fiż-żewġ koorti kienu rċivew 3 linji preċedenti ta' kimoterapija jew aktar, inkluż 49% u 34% ta' pazjenti ta' niraparib fil-koorti gBRCAmut u ta' non-gBRCAmut, rispettivament. Ħafna mill-pazjenti kellhom 18 sa 64 sena (78%), kienu Kawkasi (86%) u kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (68%).

Fil-koorti gBRCAmut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oġhla 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-gBRCAmut, in-numru medjan ta' ċikli ta' trattament kien oġhla 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-oġettiv primarju tiegħu ta' PFS statistikament imtejba b'mod sinifikanti għal monoterapija ta' manutenzjoni b'niraparib meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti gBRCAmut kif ukoll fil-koorti globali non-gBRCAmut. Tabella 6 u Figuri 3 u 4 juru r-riżultati għall-punt aħhari primarju tal-PFS għall-popolazzjonijiet tal-effikaċja primarja (koorti gBRCAmut u l-koorti globali non-gBRCAmut).

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

	Koorti gBRCAmut		Koorti non-gBRCAmut	
	niraparib (N = 138)	plaċebo (N = 65)	niraparib (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 (Nir:plac) (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: Plott ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni fil-koorti gBRCAmut abbaži tal-valutazzjoni NOVA IRC (popolazzjoni ITT, N = 203)

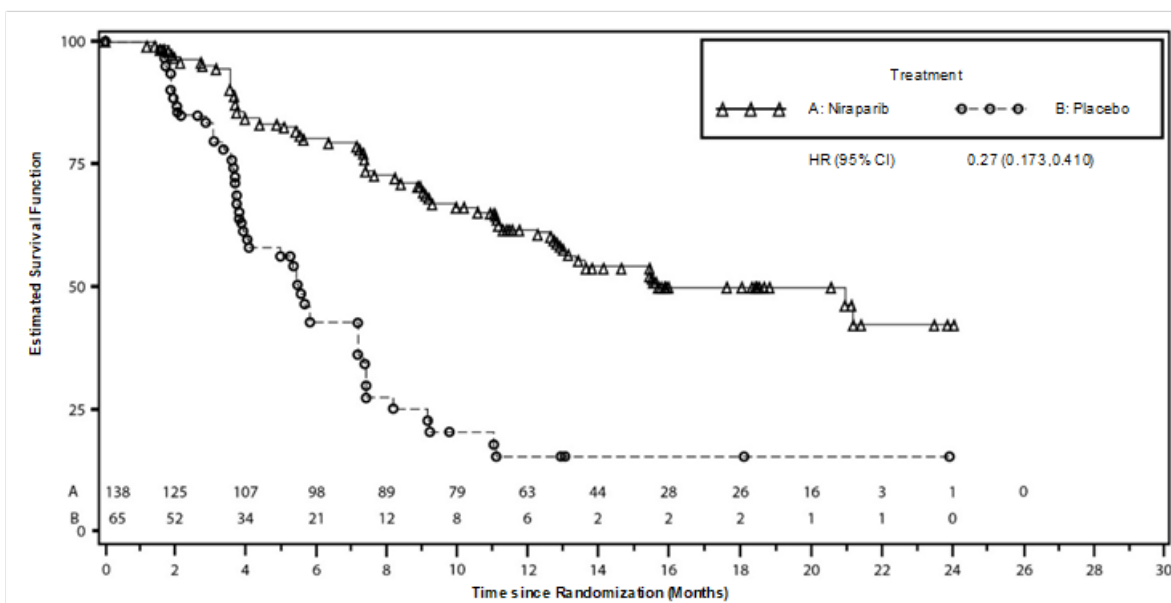
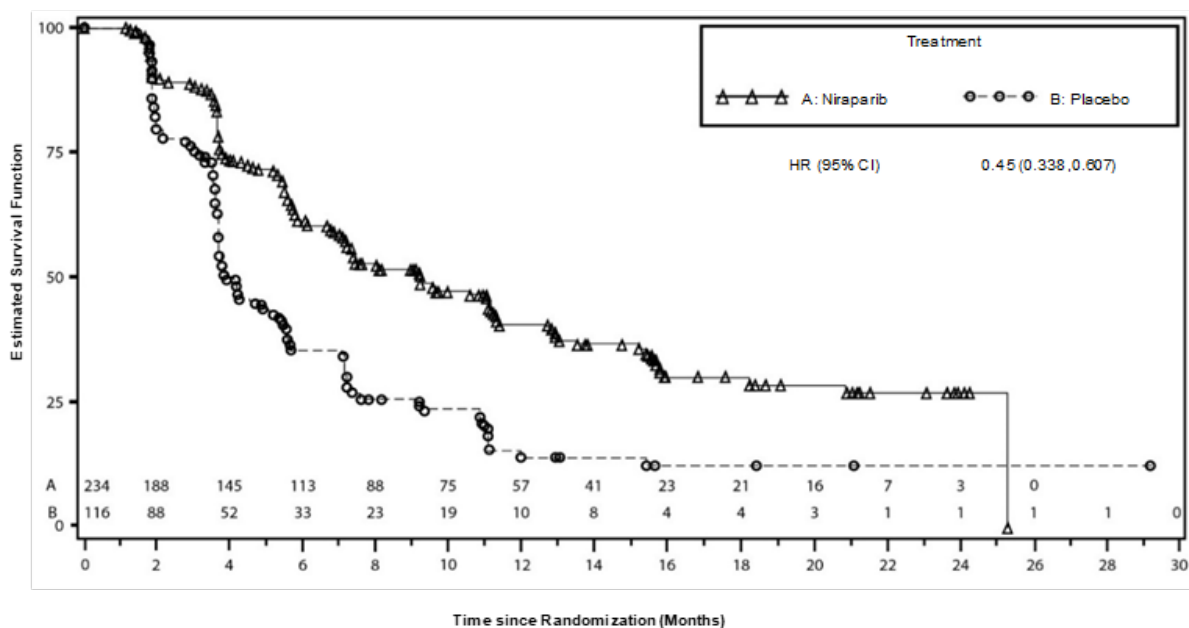


Figura 4: Plott ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni fil-koorti non-gBRCAmut /in ġenerali abbaži tal-valutazzjoni NOVA IRC (popolazzjoni ITT, N = 350)



Punti finali sekondarji ta' effikaċja f'NOVA

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

Fl-aħħar analiżi tas-sopravivenza in ġenerali, l-OS medjan fil-koorti gBRCAmut (n = 203) kien ta' 40.9 xhur għal pazjenti ttrattati b'niraparib meta mqabbel ma' 38.1 ta' xhar għal pazjenti fuq placebo (HR = 0.85; 95% CI: 0.61, 1.20). Il-maturità tal-koorti għall-koorti gBRCAmut kienet 76%. L-OS medjan

fil-koorti non-*gBRCA*mut (n = 350) kien ta' 31.0 xhur għal pazjenti ttrattati b' niraparib meta mqabbel ma' 34.8 xhur għal pazjenti fuq placebo (HR = 1.06; 95% CI: 0.81, 1.37). Il-maturità tal-koorti għall-koorti non-*gBRCA*mut kienet 79%.

Dejta ta' riżultat irrappurtat mill-pazjent (PRO) minn għodod ta' sħarriġ validati (FOSI u EQ-5D) tindika li l-pazjenti ttrattati b' niraparib ma rrapportaw l-ebda differenza mill-placebo f' mizuri assoċjati mal-kwalità tal-ħajja (QoL).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Zejula f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma ovarika (minbarra rhabdomyosarcoma u tumuri taċ-ċellula ġerminali).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg niraparib taħt kondizzjonijiet ta' sawm, niraparib tkejjel fil-plażma fi żmien 30 minuta u l-koncentrazzjoni massima (C_{max}) medja tal-plażma għal niraparib intlaħqet f' madwar 3 sigħat [804 ng/mL (% CV:50.2%)]. 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-esponimenti sistemici (C_{max} u AUC) għal niraparib żdiedu b' mod proporzjonali għad-doża meta d-doża ta' niraparib żdiedet minn 30 mg għal 400 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' niraparib hija madwar 73%, li tindika effett tal-ewwel passaggġ minimu. F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-varjabilità bejn l-individwi fil-bijodisponibilità giet stmata għal koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV) ta' 31%.

Wara ikla b'ħafna xaħam f'pazjenti b'tumuri solidi, is- C_{max} u l-AUC_{inf} tal-pilloli niraparib żdiedu bi 11% u 28%, rispettivament, meta mqabbla ma' kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjoni 4.2). Ġie muri li l-formulazzjonijiet tal-pillola u l-kapsula huma bijoekwivalenti. Wara l-għoti 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 ġeometriċi għall-pillola meta mqabbla mal-kapsula għal C_{max} , AUC_{last} u AUC_∞ kienu fil-limiti tal-bioekwivalenza (0.80 u 1.25).

Distribuzzjoni

Niraparib kien moderatament marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (83.0%), prinċipalment b' albumina fis-seru. F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' niraparib, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_d/F) kien ta' 1,311 L (ibbażat fuq pazjent ta' 70 kg) f' pazjenti tal-kanċer (CV 116%), 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 doża orali ta' 300 mg ta' niraparib, in-nofs ħajja terminali medja ($t_{1/2}$) ta' niraparib, varjat minn 48 sa 51 siegħa (madwar jumejn). F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija totali apparenti (CL/F) ta' niraparib kienet ta' 16.5 L/h f' pazjenti tal-kanċer (CV 23.4%).

Niraparib jiġi eliminat primarjament permezz ta' rotot epatobiljari u renali. Wara għoti orali ta' doża

waħda ta' 300 mg ta' [¹⁴C]-niraparib, bħala medja, 86.2% (medda 71% sa 91%) tad-doża 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-doża. F'kampjuni raggruppati miġbura fuq 6 ijiem, 40% tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina primarjament bħala metaboliti u 31.6% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar primarjament bħala niraparib mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina 60-90 mL/min) u moderat (30-60 mL/min) kellhom tneħħija ta' niraparib ftit imnaqsa meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali (7-17% esponiment oġhla f'indeboliment tal-kliwi ħafif u 17-38% esponiment oġhla f'indeboliment tal-kliwi moderat). Id-differenza fl-esponiment ma' gietx meqjusa bħala li tiġġustifika aġġustament fid-doża. L-ebda pazjent b'indeboliment tal-kliwi sever pre-eżistenti jew b'marda tal-kliwi tal-aħħar stadju li kien qed jirċievu dijaliżi tad-demem ma' giet identifikati fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi fil-pazjenti, indeboliment tal-fwied ħafif (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-AUC_{inf} ta' niraparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (n = 8) kienet ta' 1.56 (90 % CI: 1.06, 2.30) drabi l-AUC_{inf} ta' niraparib f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (n = 9) wara l-ġħoti ta' doża waħda ta' 300 mg. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża 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' giewx 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-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-ebda impatt tal-piż ma' giet identifikat fuq it-tneħħija ta' niraparib jew l-esponiment totali. L-aġġustament fid-doża skont il-piż tal-ġisem mhuwiex iġġustifikat mil-lat farmakokinetiku.

Iż-żieda fl-età nstabt li tnaqqis it-tneħħija ta' niraparib fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-esponiment medjan f'pazjent ta' 91 sena kien imbassar li jkun 23 % oġhla minn f'pazjent ta' 30 sena. L-impatt tal-età ma' jiqiesx bħala li jiġġustifika aġġustament fid-doża.

M'hemmx *data* biżżejjed dwar ir-razez 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

Farmakoloġija tas-sigurtà

In vitro, niraparib inibixxa t-trasportatur dopamina DAT f'livelli ta' konċentrazzjoni aktar baxxi mil-livelli tal-esponiment għall-bniedem. Fil-ġrieden, dozi waħidhom ta' niraparib żiedu l-livelli intracellulari ta' dopamine u l-metaboliti fil-kortiċi. Dehret attività lokomotorja mnaqsa fi studju wiehed minn żewġ studji ta' doża waħda fil-ġrieden. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa. Ma' giet osservat l-ebda effett fuq il-parametri tal-imġiba u/jewnewroloġiċi fi studji ta' tossiċità ta' doża ripetuta fil-firien u l-klieb b'livelli ta' esponiment għal CNS stnati simili jew inqas mil-livelli ta' esponiment terapewtiċi mistennija.

Tossiċità ta' doża ripetuta

Dehret spermatogenesi mnaqqsa fil-firien u fil-klieb f'livelli ta' esponiment aktar baxxi minn dawk li dehru klinikament, u fil-parti l-kbira tagħha kienet riversibbli fi żmien 4 ġimgħat mill-waqfien tad-dożaġġ.

Ġenotossicità

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

Tossikoloġija riproduttiva

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

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità b'niraparib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Folji tal-OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/acrylic/karta rezistenti għat-tfal f'kaxxi tal-kartun ta' 84 u 56 pilloli miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli 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-UŻU

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq(MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi investigata aktar l-effikaċja ta' niraparib fit-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer epiteljali avvanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shih jew parzjali) wara t-tlestija ta' kimoterapija primarja bbażata fuq il-platinu, l-MAH għandu jissottometti l-analiżi finali għall-OS u l-analiżi aġġornata għat-TFST, il-PFS-2 u r-riżultati tat-terapija kontra l-kanċer li jmiss mill-istudju PRIMA.</p>	<p>31 ta' Diċembru 2025</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-KAPSULA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA 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' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/1/17/1235/001 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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zejula

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 MEDIĊINALI

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 MEDIĊINALI

Zejula 100 mg pilloli miksijin 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' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita
84 pillola miksijin 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zejula pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 MEDIĊINALI

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' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zejula 100 mg kapsuli ibsin niraparib

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex 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 tiehu Zejula
3. Kif għandek tiehu Zejula
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen 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' medicina kontra l-kanċer li tissejjaħ inibitur ta' PARP. L-inibituri ta' PARP jimblukkaw enzima li tissejjaħ 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' tissewwa. Dan jirriżulta fil-mewt taċ-ċelluli tat-tumur, u b'hekk jgħin biex jiġi kkontrollat il-kanċer.

Għalxiex jintuża Zejula

Zejula jintuża f'nisa adulti għat-trattament tal-kanċer tal-ovarju, tat-tubi fallopjani (parti mis-sistema riproduttiva tan-nisa li tgħaqqad l-ovarji mal-utru), jew tal-peritonjum (il-membrana li tiksi l-addome).

Zejula jintuża għal kanċer li:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zejula

Tihux Zejula

- jekk inti allergiku għal niraparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demmm

Zejula jbaxxi l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek, bħall-għadd taċ-ċelluli homor tad-demmm tiegħek (anemija), l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (newtropenja), jew l-għadd tal-plejtlits tad-demmm

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

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

F'każijiet rari, l-għadd baxx ta' ċelluli tad-demm jista' 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 f'xi każijiet, tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jkejjel il-pressjoni tad-demm tiegħek regolament matul it-trattament tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina biex jittratta l-pressjoni tad-demm għolja u jaġġusta d-doża tiegħek ta' Zejula, jekk ikun meħtieġ. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar u jagħti struzzjonijiet dwar meta għandek tikkuntattja 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) ġie assoċjat ma' trattament b'Zejula. Jekk ikollok uġiġħ ta' ras, tibdil fil-viżta, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew mingħajr pressjoni tad-demm għolja, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Zejula

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala

Zejula m'għandux jittiehed waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk int mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċettiv li huwa effettiv sew waqt li tkun qed tiehu Zejula, u għandek tkompli tuża kontraċettiv effettiv sew għal 6 xhur wara li tkun ħadt 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 tiehu Zejula.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tkun qed tiehu Zejula, jista' jagħmlek tħossok dgħajjef/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 fih il-lactose

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

Zejula fih tartrazine (E 102)

Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu Zejula

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

Għall-kanċer tal-ovarji li rrisponda għall-ewwel trattament b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu
Id-doża 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 għadd ta' plejtlits ta' $\geq 150,000/\mu\text{L}$ qabel tibda t-trattament, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mal-ikel jew mingħajru.

Għall-kanċer tal-ovarji li reġa' hareġ (reġa' tfaċċa)
Id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 300 mg (tliet kapsuli ta' 100 mg), li jittieħdu flimkien darba kuljum, mal-ikel jew mingħajru.

Ħu Zejula bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kull jum. Jekk tiehu 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.

Ibla' l-kapsuli shaħ, ma' ftit 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 nawsjja, għeja, fsada/tbenġil anormali, anemija), it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża aktar baxxa.

It-tabib tiegħek se jiċċekkjak fuq bażi regolari, u normalment int se tkompli tiehu Zejula sakemm tesperjenza benefiċċju, u ma ssofrax effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Jekk tiehu Zejula aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Zejula

M'għandekx tiehu doża addizzjonali jekk taqbez doża jew tirremetti wara li tiehu Zejula. Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin meta suppost tehodha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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 tehtiegħ trattament mediku urġenti:

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

- Tbenġil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk twegġa' - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx tal-plejtlits tad-demem (tromboċitopenja).
- Taqta' nifsek, thossok għajjen/a hafna, ikollok gilda pallida, jew ritmu tal-qalb mgħaġġel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demem (anemija).
- Deni jew infezzjoni – għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demem (newtopenja) jista' jżid ir-riskju tiegħek għal infezzjoni. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, sirdat, thossok dgħajjef jew konfuż,

soghla, uġiġh 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-demmm (lewkopenja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjoni allergika (inkluż reazzjoni allergika severa li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja). Is-sinjali jinkludu raxx imqabbeż u bil-ħakk (horriqija) u nefħa—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-demmm minħabba problema fil-mudullun jew kanċer tad-demmm li jibda mill-mudullun 'sindrome majelodisplastiku' (MDS - *myelodysplastic syndrome*) jew lewkimja majelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*).

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

- Deni bl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm baxx (newtopenija bid-deni)
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, taċ-ċelluli bojod tad-demmm u tal-plejtlits (panċitopenija)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)

- Żieda f'daqqa fil-pessjoni tad-demmm, 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), uġiġh ta' ras, konfużjoni, u tibdil fil-viżta (Sindrome ta' Enċefalopatija 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 jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod fid-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)
- Thossok għajjiena
- Thossok indebolita
- Stitikezza
- Remettar
- Uġiġh fl-istonku
- Ma tkunx tista' torqod
- Uġiġh ta' ras
- Nuqqas ta' aptit
- Imnieher iqattar jew imblukkat
- Dijarea
- Qtuġh ta' nifs
- Uġiġh fid-dahar
- Uġiġh fil-ġogi
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Indiġestjoni (dispepsja)
- Sturdament
- Soghla
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Palpitazzjonijiet (thoss qalbek taqbeż it-tahbit jew thabbat aktar mis-soltu)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet bħal meta tinħaraq mix-xemx wara esponiment għad-dawl
- Nefħa fis-saqajn, fl-għekiesi, fir-riglejn u/jew fl-idejn
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm
- Infjammazzjoni jew nefħa tal-passaġġi tal-arja bejn il-ħalq u l-immieher u l-pulmun, bronkite

- Nefha addominali
- Thossok inkwetata, nervuza jew skomda
- Thossok imdejqa, b'dipressjoni
- Tinfagar
- Tnaqqis fil-piz
- Ugigh fil-muskoli
- Indeboliment tal-koncentrazzjoni, tal-fehim, tal-memorja u tal-ħsieb (indeboliment konjittiv)
- Ghajn roza
- Tahbit mgħaġġel tal-qalb jista' jikkawza sturdament, ugigh fis-sider jew qtugh ta' nifs
- Ħalq xott
- Infjammazzjoni tal-ħalq u/jew tas-sistema diġestiva
- Raxx
- Testijiet tad-demmi elevati
- Testijiet tad-demmi anormali
- Togħma anormali fil-ħalq

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

- Stat ta' konfużjoni
- Infjammazzjoni tal-pulmun li tista' tikkawza qtugh ta' nifs u diffikultà fit-tehid tan-nifs (pulmonite mhux infettiva)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Zejula

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx 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 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-medicina 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' doża 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-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

Norge

GlaxoSmithKline AS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zejula 100 mg pilloli miksijin b'rita niraparib

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex 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 tiehu Zejula
3. Kif għandek tiehu Zejula
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen 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' medicina kontra l-kanċer li tissejjaħ inibitur ta' PARP. L-inibituri ta' PARP jimblukkaw enzima li tissejjaħ 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' tissewwa. Dan jirriżulta fil-mewt taċ-ċelluli tat-tumur, u b'hekk jgħin biex jiġi kkontrollat il-kanċer.

Għalxiex jintuża Zejula

Zejula jintuża f'nisa adulti għat-trattament tal-kanċer tal-ovarju, tat-tubi fallopjani (parti mis-sistema riproduttiva tan-nisa li tgħaqqad l-ovarji mal-utru), jew tal-peritonjum (il-membrana li tiksi l-addome).

Zejula jintuża għal kanċer li:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zejula

Tihux Zejula

- jekk inti allergiku għal niraparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Għadd baxx taċ-ċelluli tad-demm

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

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

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

F'każijiet rari, l-għadd baxx ta' ċelluli tad-demm jista' 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 f'xi każijiet, tista' tkun severa. It-tabib tiegħek se jkejjel il-pressjoni tad-demm tiegħek regolament matul it-trattament tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina biex jittratta l-pressjoni tad-demm għolja u jaġġusta d-doża tiegħek ta' Zejula, jekk ikun meħtieġ. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm fid-dar u jagħti struzzjonijiet dwar meta għandek tikkuntattja 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) ġie assoċjat ma' trattament b'Zejula. Jekk ikollok uġiġħ ta' ras, tibdil fil-viżta, konfużjoni jew aċċessjoni bi jew mingħajr pressjoni tad-demm għolja, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tfal taht 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-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala

Zejula m'għandux jittiehed waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk int mara li tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċettiv li huwa effettiv sew waqt li tkun qed tiehu Zejula, u għandek tkompli tuża kontraċettiv effettiv sew għal 6 xhur wara li tkun ħadt 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 tiehu Zejula.

Treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Meta tkun qed tiehu Zejula, jista' jagħmlek tħossok dgħajjef/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 fih il-lactose

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

3. Kif għandek tiehu Zejula

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

Għall-kanċer tal-ovarji li rrisponda għall-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 siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla hafifa. 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 siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla) jew ma' ikla hafifa

Għall-kanċer tal-ovarji li reġa' hareġ (reġa' tfaċċa)

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

Ħu Zejula bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kull jum. Jekk tieħu Zejula qabel il-hin 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, gheja, fsada/tbenġil anormali, anemija), it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża aktar baxxa.

It-tabib tiegħek se jiċċekkjak fuq bażi regolari, u normalment int se tkompli tieħu Zejula sakemm tesperjenza benefiċċju, u ma ssolfrix 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. Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin 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-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina 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 teħtieġ trattament mediku urġenti:

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

- Tbenġil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk twegġa' - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx tal-plejtlits tad-demem (trombocitopenja).
- Taqta' nifsek, thossok għajjen/a hafna, ikollok ġilda pallida, jew ritmu tal-qalb mgħaġġel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demem (anemija).
- Deni jew infezzjoni – għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demem (newtropsenja) jista' jżid ir-riskju tiegħek għal infezzjoni. Is-sinjali jistgħu jinkludu deni, sirdat, thossok dgħajjed jew konfuż, sogħla, uġigh jew sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-awrina. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għall-mewt.
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli bojod fid-demem (lewkopenja)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

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

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

- Deni bl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm baxx (newtropenija bid-deni)
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, taċ-ċelluli bojod tad-demmm u tal-plejtlits (pancitenija)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)

- Żieda f'daqqa fil-pessjoni tad-demmm, 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), uġiġħ ta' ras, konfużjoni, u tibdil fil-viżta (Sindrome ta' Enċefalopatija 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 jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet bħal meta tinħaraq mix-xemx wara esponiment għad-dawl
- Nefħa fis-saqajn, fl-għekiesi, fir-riglejn u/jew fl-idejn
- Livelli baxxi ta' potassju fid-demmm
- Infjammazzjoni jew nefħa tal-passaġġi tal-arja bejn il-ħalq u l-immieħer u l-pulmun, bronkite
- Nefħa addominali
- Thossok inkwetata, nervuża jew skomda
- Thossok imdejqa, b'dipressjoni
- Tinfagar

- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ fil-muskoli
- Indeboliment tal-konċentrazzjoni, tal-fehim, tal-memorja u tal-ħsieb (indeboliment konjittiv)
- Ġħajn roża
- Tahbit mgħaġġel tal-qalb jista' jikkawża sturdament, uġiġħ fis-sider jew qtuġħ ta' nifs
- Ħalq xott
- Infjammazzjoni tal-ħalq u/jew tas-sistema diġestiva
- Raxx
- Testijiet tad-demmm elevati
- Testijiet tad-demmm anormali
- Togħma anormali fil-ħalq

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Zejula

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx 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.

Aħzen fil-pakkett oriġinali 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-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx 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 miksiya 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 miksiġin b'rita ta' Zejula 100 mg huma griżi, ta' forma ovali, mnaqqxa b'"100" fuq naħa waħda u "Zejula" fuq in-naħa l-oħra.

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

- 84 pilloli miksiġin b'rita
- 56 pilloli miksiġin b'rita

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-Irlanda

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

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 hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-

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