

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zejula 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 254,5 mg (vezi pct. 4.4).

Fiecare capsulă conține în înveliș și agent de colorare tartrazină (E 102) 0,0172 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule cu dimensiuni de aproximativ 22 mm × 8 mm; corpul capsulei este de culoare albă, inscripționat cu cerneală neagră cu „100 mg” și capacul este de culoare violet, inscripționat cu cerneală albă cu „Niraparib”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zejula este indicat:

- în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la paciente adulte cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină.
- în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la paciente adulte cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zejula trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul ovarian

Doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg (două capsule a 100 mg), administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, la pacientele cu greutate corporală ≥ 77 kg și cu un număr inițial al trombocitelor $\geq 150000/\mu\text{l}$, doza inițială recomandată de Zejula este de 300 mg (trei capsule a 100 mg), administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul de întreținere al cancerului ovarian recurent

Doza este de trei capsule de 100 mg o dată pe zi, echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg.

Pacientelor trebuie să li se recomande să ia doza la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. Administrarea înainte de culcare poate fi o metodă posibilă pentru gestionarea senzației de greață.

Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau apariția toxicității.

Omiterea dozei

Dacă pacientele omit o doză, trebuie să ia următoarea doză la ora programată în mod obișnuit.

Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Recomandările privind modificarea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelele 1, 2 și 3.

În general, se recomandă să se întrerupă mai întâi tratamentul (dar nu mai mult de 28 zile consecutive) pentru a permite remiterea reacției adverse și apoi să se reînceapă tratamentul cu aceeași doză. În cazul în care reacția adversă reapare, se recomandă întreruperea tratamentului și apoi reluarea acestuia cu doza mai mică. Dacă reacțiile adverse persistă după o întrerupere de peste 28 zile a administrării dozelor, se recomandă întreruperea tratamentului cu Zejula. Dacă reacțiile adverse nu pot fi abordate terapeutic prin această strategie de întrerupere și scădere a dozei, se recomandă oprirea administrării Zejula.

Tabelul 1: Recomandările privind modificarea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse

Valoarea dozei inițiale	200 mg	300 mg
Prima reducere a dozei	100 mg/zi	200 mg/zi (două capsule a 100 mg)
A doua reducere a dozei	Se va întrerupe Zejula.	100 mg/zi ^a (o capsulă a 100 mg)

^a Dacă este necesară o reducere suplimentară a dozei sub 100 mg/zi, se va întrerupe tratamentul cu Zejula.

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru reacții adverse non-hematologice

Reacții adverse non-hematologice asociate cu tratamentul, cu grad de severitate ≥ 3 conform CTCAE, în situațiile în care profilaxia nu este considerată fezabilă sau reacția adversă persistă în pofida tratamentului	Prima apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile sau până la remiterea reacției adverse. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă conform Tabelului 1.
	A doua apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile sau până la remiterea reacției adverse. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă sau se întrerupe tratamentul conform Tabelului 1.
Reacție adversă asociată cu tratamentul, cu grad de severitate ≥ 3 conform CTCAE, care persistă mai mult de 28 zile pe parcursul administrării Zejula în doză de 100 mg/zi	Se întrerupe tratamentul.

CTCAE=Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabelul 3: Modificări ale dozei pentru reacții adverse hematologice

În timpul tratamentului cu Zejula, în special în faza inițială a tratamentului, au fost observate reacții adverse hematologice. Prin urmare se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament și modificarea dozei, după cum este necesar. După prima lună, se recomandă monitorizarea lunară a hemoleucogramei complete și apoi periodic (vezi pct. 4.4). În funcție de rezultatele individuale ale analizelor de laborator, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în a doua lună.	
Reacții adverse hematologice care necesită suport transfuzional sau cu factori de creștere hematopoietici	- La paciențele cu număr de trombocite $\leq 10000/\mu\text{l}$ trebuie avută în vedere transfuzia de masă trombocitară. Dacă există alți factori de risc pentru sângerare, cum este administrarea concomitentă de medicamente anticoagulante sau alte medicamente antiagregante plachetare, trebuie avută în vedere întreruperea administrării acestor substanțe și/sau transfuzia atunci când numărul de trombocite este mai mare. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă conform Tabelului 1.
Număr de trombocite $< 100000/\mu\text{l}$	Prima apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de trombocite revine la $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. - Se reia administrarea Zejula cu o doză identică sau scăzută conform Tabelului 1, în funcție de evaluarea clinică. - Dacă în orice moment numărul de trombocite este $< 75000/\mu\text{l}$, se reia administrarea în doză scăzută, conform Tabelului 1.
	A doua apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de trombocite revine la $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă, conform Tabelului 1. - Se întrerupe administrarea Zejula dacă numărul de trombocite nu a revenit la valori acceptabile în intervalul de 28 zile al perioadei de întrerupere a dozei sau dacă pacienței i s-a scăzut deja doza la 100 mg zilnic.
Număr de neutrofile $< 1000/\mu\text{l}$ sau concentrația hemoglobinei $< 8\text{ g/dl}$	- Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de neutrofile revine la $\geq 1500/\mu\text{l}$ sau concentrația hemoglobinei revine la $\geq 9\text{ g/dl}$. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă, conform Tabelului 1. - Se întrerupe administrarea Zejula dacă numărul de neutrofile și/sau concentrația hemoglobinei nu a revenit la valori acceptabile în intervalul de 28 zile al perioadei de întrerupere a dozei sau dacă pacienței i s-a scăzut deja doza la 100 mg zilnic.
Diagnostic confirmat de sindrom mielodisplazic (SMD) sau leucemie mieloidă acută (LMA)	Se întrerupe permanent administrarea Zejula.

Paciente cu greutate corporală scăzută și tratament de întreținere al cancerului ovarian recurent
 Aproximativ 25% dintre paciențele din studiul NOVA au avut greutatea corporală sub 58 kg și aproximativ 25% dintre paciențe au avut o greutate corporală de peste 77 kg. Frecvența reacțiilor

adverse de gradul 3 sau 4 asociate cu medicația a fost mai mare la paciențele cu greutate corporală scăzută (78%), comparativ cu paciențele cu greutate corporală crescută (53%). Numai 13% dintre paciențele cu greutate corporală scăzută au continuat tratamentul cu doza de 300 mg după Ciclul 3. La paciențele cu greutatea corporală sub 58 kg se poate lua în considerare o doză inițială de 200 mg.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (≥ 65 ani). Există date clinice limitate la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează hemodializă; se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (fie aspartat aminotransferază (AST) $>$ limita superioară a normalului (LSN) și bilirubină totală (BT) $\leq$ LSN sau oricare AST și BT $> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN). Pentru paciențele cu insuficiență hepatică moderată (orice AST și BT $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN) doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg o dată pe zi. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (orice AST și BT $> 3 \times$ LSN); se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu status de performanță conform Grupului Cooperativ Estic de Oncologie (ECOG) cuprins între 2 și 4

Nu există date clinice la pacienți cu status de performanță ECOG cuprins între 2 și 4.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zejula la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. În afara indicațiilor sale autorizate, Zejula în asociere cu dostarlimab a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și < 18 ani, cu tumori solide recurente sau refractare, inclusiv osteosarcom și neuroblastom; cu toate acestea, datele studiului au fost limitate, iar rezultatele acestuia nu au permis concluzia că beneficiile unei astfel de utilizări depășesc riscurile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Zejula se administrează oral. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie să fie mestecate sau zdrobite.

Capsulele Zejula pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6.).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hematologice

La paciențele cărora li s-a administrat tratament cu Zejula au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie) (vezi pct. 4.8). Paciențele cu greutate corporală mai mică sau număr inițial de trombocite scăzut pot avea risc crescut de trombocitopenie Grad 3+ (vezi pct. 4.2).

Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, urmată de monitorizarea lunară în următoarele 10 luni de tratament și apoi periodic, pentru

depistarea eventualelor modificări clinice semnificative ale oricăror parametri hematologici pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Dacă o pacientă prezintă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu dispare în interval de 28 zile de la întreruperea terapiei, administrarea Zejula trebuie oprită.

Din cauza riscului de trombocitopenie, anticoagulantele și medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.8).

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută

La pacientele cărora li s-a administrat Zejula în monoterapie sau în scheme de tratament s-a raportat sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (SMD/LAM), inclusiv cazurile cu rezultat letal, în studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice, durata tratamentului cu Zejula la paciente anterior apariției SMD/LAM a variat de la 0,5 luni la > 4,9 ani. Cazurile au fost specifice SMD/LMA secundare asociate cu tratamentul antineoplazic. La toate pacientele s-au administrat scheme de chimioterapie cu compuși pe bază de platină și la multe dintre acestea s-au administrat și alte medicamente cu efect nociv asupra ADN-ului și radioterapie. Unele paciente prezentau supresie a măduvei osoase în antecedente. În studiul NOVA, incidența MDS/AML a fost mai mare în cohorta gBRCAmut (7,4%) decât în cohorta non-gBRCAmut (1,7%).

Pentru suspiciunea de MDS/AML sau a toxicități hematologice prelungite, pacienta trebuie îndrumată către un hematolog pentru o evaluare ulterioară. Dacă se confirmă MDS/AML, administrarea Zejula trebuie întreruptă iar pacientei i se va administra tratament corespunzător.

Hipertensiune arterială, inclusiv criză hipertensivă

La administrarea Zejula s-a raportat hipertensiune arterială, inclusiv criză hipertensivă (vezi pct. 4.8). Înaintea începerii tratamentului cu Zejula trebuie controlată în mod adecvat hipertensiunea arterială preexistentă. Tensiunea arterială trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, monitorizată ulterior lunar în primul an și apoi periodic pe parcursul tratamentului cu Zejula. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu poate fi luată în considerare în cazul anumitor pacienți, aceștia fiind instruiți să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul creșterii tensiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială trebuie abordată terapeutic cu medicamente antihipertensive, concomitent cu ajustarea dozei de Zejula (vezi pct. 4.2), dacă este necesar. În cadrul programului clinic, măsurarea tensiunii arteriale a fost efectuată în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament de 28 zile, în timp ce pacientele au continuat tratamentul cu Zejula. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială a fost controlată în mod adecvat prin administrarea tratamentului antihipertensiv standard, cu sau fără ajustarea dozei de Zejula (vezi pct. 4.2). Administrarea Zejula trebuie întreruptă în caz de criză hipertensivă sau dacă hipertensiunea arterială semnificativă din punct de vedere medical nu poate fi controlată adecvat prin tratamentul antihipertensiv.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au fost raportate cazuri de SEPR la pacienții cărora li s-a administrat Zejula (vezi pct. 4.8). SEPR este o afecțiune neurologică rară, reversibilă, care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă, inclusiv convulsii, cefalee, alterare a statusului mental, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).

În cazul SEPR, se recomandă întreruperea tratamentului cu Zejula și tratamentul simptomelor specifice, inclusiv al hipertensiunii arteriale. Siguranța reinițierii tratamentului cu Zejula la pacienții care au prezentat anterior SEPR nu este cunoscută.

Sarcină/contracepție

Zejula nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu doresc să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Zejula (vezi pct. 4.6). Înaintea începerii tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o expunere crescută la niraparib pe baza datelor de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lactoză

Capsulele de Zejula conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Tartrazină (E 102)

Acest medicament conține tartrazină (E 102), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea niraparibului concomitent cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată.

Datele privind administrarea niraparibului în asociere cu medicamente citotoxice sunt limitate. Prin urmare, se impune prudență atunci când niraparibul se administrează concomitent cu vaccinuri, medicamente imunosupresoare sau alte medicamente citotoxice.

Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii clinice de interacțiune medicamentoasă cu niraparib.

Efectul niraparibului asupra altor medicamente

Inducerea CYP1A2

In vitro, niraparibul este un inductor al CYP1A2. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când niraparibul este administrat concomitent cu substanțe active a căror metabolizare este dependentă de CYP1A2 și, în mod special, cu cele care au un indice terapeutic îngust (de exemplu clozapină, teofilină și ropinirol).

Inhibarea transportorilor de eflux [glicoproteina P (gpP), Proteina de Rezistență la Cancerul Mamar (BCRP) și MATE 1/2K]

In vitro, niraparibul este un inhibitor al gpP. Deoarece nu sunt disponibile date clinice nu se poate exclude faptul că niraparib poate crește expunerea sistemică a altor medicamente transportate prin gp-P care sunt sensibile la inhibarea intestinală a gp-P (de exemplu, dabigatran etexilat).

In vitro, niraparib este un inhibitor al BCRP. Nu poate fi exclusă o interacțiune clinică relevantă cu substraturile BCRP. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când niraparibul este administrat concomitent cu substraturi ale BCRP (de exemplu: irinotecan, rosuvastatină, simvastatină, atorvastatină și metotrexat) datorită riscului de expunere sistemică crescută.

Niraparib este un inhibitor al MATE1 și -2K în studiile *in vitro*. Concentrațiile plasmatice ale metforminului pot crește atunci când este administrat concomitent cu niraparib. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la inițierea sau oprirea tratamentului cu niraparib la pacienții cărora li se administrează metformin. Poate fi necesară ajustarea dozei de metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide pe parcursul tratamentului și nu trebuie să fie deja gravide la începerea tratamentului. Înaintea începerii tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Zejula.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea niraparibului la femeile gravide sau numărul acestora este limitat. Nu s-au efectuat studii la animale privind efectele toxice asupra funcției de reproducere și de dezvoltare. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, niraparibul poate cauza leziuni embrionare sau fetale, inclusiv efecte teratogene și embriofetale, atunci când este administrat la femeile gravide.

Zejula nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă niraparibul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Alăptarea este contraindicată în timpul administrării Zejula și timp de 1 lună după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. La șobolan și la câine s-a observat o scădere reversibilă a spermatogenezei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zejula are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Paciente care li se administrează Zejula pot prezenta astenie, oboseală, amețeli sau dificultăți de concentrare. Paciente care prezintă aceste simptome trebuie să fie atente în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse induse de medicație de toate gradele care au apărut la $\geq 10\%$ dintre cele 851 de paciente tratate cu Zejula în monoterapie în studiile cumulate PRIMA (doză inițială fie de 200 mg, fie de 300 mg) și NOVA au fost greață, anemie, trombocitopenie, oboseală, constipație, vărsături, cefalee, insomnie, scădere a numărului de trombocite, neutropenie, durere abdominală, scădere a apetitului alimentar, diaree, dispnee, hipertensiune arterială, astenie, amețeli, scădere a numărului de neutrofile, tuse, artralgie, durere de spate, scădere a numărului de leucocite și bufeuri.

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent, la $> 1\%$ (frecvențe înregistrate pe parcursul

tratamentului) au fost trombocitopenia și anemia.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost identificate pe baza studiilor clinice și în urma monitorizării medicamentului după punerea pe piață la pacienți cărora li s-a administrat Zejula în monoterapie (vezi Tabelul 4).

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se bazează pe datele cumulate privind reacțiile adverse obținute în cadrul studiilor PRIMA și NOVA (doză fixă de inițiere de 300 mg/zi) în care expunerea pacientului este cunoscută și sunt definite astfel:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10\,000$

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad 3 sau 4 CTCAE
Infecții și infestări	Foarte frecvente Infecție la nivelul tractului urinar Frecvente Bronșită, conjunctivită	Mai puțin frecvente Infecții la nivelul tractului urinar, bronșită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută ^a	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută ^a
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente Trombocitopenie, anemie, neutropenie, leucopenie Mai puțin frecvente Pancitopenie, neutropenie febrilă	Foarte frecvente Trombocitopenie, anemie, neutropenie Frecvente Leucopenie Mai puțin frecvente Pancitopenie, neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente Hipersensibilitate ^b	Mai puțin frecvente Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Scădere a apetitului alimentar Frecvente Hipopotasemie	Frecvente Hipopotasemie Mai puțin frecvente Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente Insomnie Frecvente Anxietate, depresie, tulburare cognitivă ^c Mai puțin frecvente Stare de confuzie	Mai puțin frecvente Insomnie, anxietate, depresie, stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee, amețeli Frecvente	Mai puțin frecvente Cefalee

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad 3 sau 4 CTCAE
	Disgeuzie Rare Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) ^a	
Tulburări cardiace	Foarte frecvente Palpitații Frecvente Tahicardie	
Tulburări vasculare	Foarte frecvente Hipertensiune arterială Rare Criză hipertensivă	Frecvente Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Dispnee, tuse, rinofaringită Frecvente Epistaxis Mai puțin frecvente Pneumonită	Mai puțin frecvente Dispnee, epistaxis, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață, constipație, vărsături, durere abdominală, diaree dispepsie Frecvente Xerostomie, distensie abdominală, inflamație a mucoaselor, stomatită	Frecvente Greață, vărsături, durere abdominală Mai puțin frecvente Diaree, constipație, inflamație a mucoaselor, stomatită, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente Fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Dorsalgie, artralgie Frecvente Mialgie	Mai puțin frecvente Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Oboseală, astenie Frecvente Edem periferic	Frecvente Oboseală, astenie
Investigații diagnostice	Frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gammaglutamil transferazei, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AST, creatininei, ALT, fosfatazei alcaline, scădere ponderală	Frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gamaglutamil transferazei, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ALT Mai puțin frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AST, fosfatazei alcaline

CTCAE = Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versiunea 4.02

^a Pe baza datelor studiului clinic cu niraparib. Aceasta nu se limitează la studiul pivot ENGOT-OV16 de monoterapie.

^b Include hipersensibilitate, hipersensibilitate indusă de medicament, reacție de tip anafilactoid, erupție indusă de medicament, angioedem și urticarie.

^c Include afectare a memoriei, afectare a capacității de concentrare.

Reacțiile adverse observate în grupul de pacienți cărora li s-a administrat o doză inițială de 200 mg de Zejula pe baza greutateii corporale inițiale sau a numărului de trombocite au avut o frecvență similară sau mai mică, comparativ cu grupul în care s-a administrat o doză inițială fixă de 300 mg (Tabelul 4).

A se vedea mai jos pentru informații specifice privind frecvența trombocitopeniei, anemiei și neutropeniei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie) inclusiv diagnosticele clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator au apărut la începutul tratamentului cu niraparib, iar incidența acestora a scăzut în timp.

În cadrul NOVA și PRIMA, pacienții eligibili pentru tratamentul cu Zejula au avut următorii parametri hematologici la momentul inițial: număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1500 celule/ μ l; trombocite ≥ 100000 celule/ μ l și hemoglobină ≥ 9 g/dl (NOVA) sau ≥ 10 g/dl (PRIMA), înainte de începerea tratamentului. În cadrul programului clinic, reacțiile adverse hematologice au fost abordate prin monitorizare cu ajutorul testelor de laborator și modificări ale dozei (vezi pct. 4.2).

În cadrul PRIMA, la pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială de Zejula pe baza greutateii corporale inițiale sau a numărului inițial de trombocite, trombocitopenia de grad ≥ 3 , anemia și neutropenia au scăzut de la 48% la 21%, de la 36% la 23% și, respectiv, de la 24% la 15%, comparativ cu grupul în care s-a administrat o doză inițială fixă de 300 mg. Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei, anemiei și neutropeniei s-a înregistrat la 3%, 3% și respectiv 2% dintre pacienți.

Trombocitopenie

În cadrul PRIMA, 39% dintre pacienții tratați cu Zejula au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4, comparativ cu 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 22 de zile (interval: 15 până la 335 zile) și cu o durată mediană de 6 zile (interval: 1 până la 374 zile). Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei s-a înregistrat la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat niraparib.

În cadrul NOVA, aproximativ 60% dintre pacienți au prezentat trombocitopenie de orice grad, iar 34% dintre pacienți au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4. La pacienții cu număr inițial de trombocite sub $180 \times 10^9/l$, trombocitopenia de orice grad a apărut la 76% dintre pacienți, iar trombocitopenia de gradul 3/4 a apărut la 45% dintre pacienți. Timpul median până la debutul trombocitopeniei indiferent de grad și al trombocitopeniei de gradul 3/4 a fost de 22 și, respectiv, de 23 zile. Frecvența cazurilor noi de trombocitopenie, după efectuarea unor modificări de doză intensive în timpul primelor două luni de tratament din Ciclul 4 a fost de 1,2%. Durata mediană a evenimentelor de trombocitopenie de orice grad a fost de 23 zile, iar durata mediană a trombocitopeniei de gradul 3/4 a fost de 10 zile. Pacienții tratați cu Zejula care dezvoltă trombocitopenie ar putea avea un risc crescut de hemoragie. În cadrul programului clinic, trombocitopenia a fost controlată prin monitorizarea rezultatelor de laborator, modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, atunci când a fost necesar (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului ca urmare a evenimentelor de trombocitopenie (trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite) a fost necesară la aproximativ 3% dintre pacienți.

În cadrul NOVA, 13% (48/367) dintre pacienți au prezentat sângerare cu trombocitopenie concomitentă; toate evenimentele de sângerare și care au apărut concomitent cu trombocitopenia au avut o severitate de gradul 1 sau 2, cu excepția unui singur eveniment cu peteșii și hematom de gradul 3, care a fost observat concomitent cu reacție adversă gravă de pancitopenie. Trombocitopenia a apărut mai frecvent la pacienții al căror număr inițial de trombocite a fost mai mic de $180 \times 10^9/l$. Aproximativ 76% dintre pacienții cu număr de trombocite scăzut la momentul inițial ($< 180 \times 10^9/l$) cărora li s-a administrat Zejula au prezentat trombocitopenie de orice grad și 45% dintre pacienți au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4. Pancitopenia a fost observată la $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat niraparib.

Anemie

În cadrul PRIMA, 31% dintre pacientele tratate cu Zejula au prezentat anemie de gradul 3/4, comparativ cu 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 80 de zile (interval: 15 până la 533 zile) și cu o durată mediană de 7 zile (interval: 1 până la 119 zile). Întreruperea tratamentului din cauza anemiei s-a înregistrat la 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat niraparib.

În cadrul NOVA, aproximativ 50% dintre paciente au prezentat anemie de orice grad, iar 25% dintre paciente au prezentat anemie de gradul 3/4. Timpul median până la debutul anemiei de orice grad a fost de 42 zile și, respectiv, de 85 zile în cazul anemiei de gradul 3/4. Durata mediană a anemiei de orice grad a fost de 63 zile și, respectiv, de 8 zile în cazul anemiei de gradul 3/4. Anemia de orice grad poate persista în timpul tratamentului cu Zejula. În cadrul programului clinic, anemia a fost controlată prin monitorizarea rezultatelor de laborator, modificarea dozei (vezi pct. 4.2) și transfuzii de masă eritrocitară, atunci când a fost necesar. Întreruperea tratamentului ca urmare a anemiei a fost necesară la 1% dintre paciente.

Neutropenie

În cadrul PRIMA, 21% dintre pacientele tratate cu Zejula au prezentat neutropenie de gradul 3/4, comparativ cu 1% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 29 de zile (interval: 15 până la 421 zile) și cu o durată mediană de 8 zile (interval: 1 până la 42 zile). Întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei s-a înregistrat la 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat niraparib.

În cadrul NOVA, aproximativ 30% dintre paciente au prezentat neutropenie de orice grad, iar 20% dintre paciente au prezentat neutropenie de gradul 3/4. Timpul median până la debutul neutropeniei de orice grad a fost de 27 zile și, respectiv, de 29 zile în cazul evenimentelor de gradul 3/4. Durata mediană a neutropeniei de orice grad a fost de 26 zile și, respectiv, de 13 zile în cazul evenimentelor de gradul 3/4. În plus, pentru tratamentul neutropeniei s-a administrat concomitent factor de stimulare a coloniilor de granulocite (FSCG) la aproximativ 6% dintre pacientele tratate cu niraparib. Întreruperea tratamentului ca urmare a neutropeniei a fost necesară la 2% dintre paciente.

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută

În studiile clinice, MDS/AML a apărut la 1% pacienți cărora li s-a administrat Zejula, 41% dintre cazuri având un rezultat letal. Incidența a fost mai mare la pacienții cu cancer ovarian recidivat care au primit 2 sau mai multe linii de chimioterapie anterioară cu platină și cu gBRCAmut după o urmărire de supraviețuire de 75 de luni. Toți pacienții au avut potențiali factori care contribuie la dezvoltarea MDS/AML, după ce li s-a administrat chimioterapie anterioară cu medicamente pe bază de platină. Mulți primiseră și alte medicamente care deteriorează ADN-ului și radioterapie. Majoritatea raportărilor au fost la purtătorii gBRCAmut. Unii dintre pacienți aveau antecedente de cancer sau de supresie a măduvei osoase.

În PRIMA, incidența MDS/AML a fost de 2,3% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 1,6 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo, cu o urmărire de 74 de luni.

În NOVA la pacientele cu cancer ovarian recidivat cărora li s-au administrat cel puțin două linii anterioare de chimioterapie cu platină, incidența globală a MDS/AML a fost de 3,8% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 1,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo cu o urmărire de 75 luni. În cohortele gBRCAmut și non-gBRCAmut, incidența MDS/AML a fost de 7,4% și 1,7% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 3,1% și, respectiv, 0,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Hipertensiune arterială

În cadrul PRIMA, hipertensiunea arterială de gradul 3/4 a apărut la 6% dintre pacientele tratate cu Zejula, comparativ cu 1% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 50 de zile (interval: 1 până la 589 zile) și cu o durată mediană de 12 zile (interval: 1 până la 61 zile). Nicio pacientă nu a întrerupt tratamentul cu Zejula din cauza

hipertensiunii arteriale.

În cadrul NOVA, hipertensiunea arterială de orice grad a apărut la 19,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat Zejula. Hipertensiunea arterială de gradul 3/4 a apărut la 8,2% dintre paciente. Hipertensiunea arterială a fost controlată în mod adecvat cu medicamente antihipertensive. Întreruperea tratamentului ca urmare a hipertensiunii arteriale a fost necesară la < 1% dintre paciente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj cu Zejula și nu au fost stabilite simptomele de supradozaj. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsuri de susținere generale și să administreze tratamentul simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XK02.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Niraparibul este un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP), PARP1 și PARP2, care intervin în repararea ADN-ului. Studiile *in vitro* au arătat că citotoxicitatea indusă de niraparib poate implica inhibarea activității enzimatică a PARP și formarea complexelor PARP-ADN în număr crescut, ceea ce duce la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și moarte celulară. Creșterea citotoxicității induse de niraparib a fost observată în linii celulare tumorale cu sau fără anomalii la nivelul genelor supresoare tumorale BRCA (*BReast CAncer*) 1 și 2. În xenogrefele tumorale derivate de la paciente cu cancer ovarian seros de grad înalt ortotopic (PDX) dezvoltate la șoarece, niraparibul a demonstrat o scădere a dezvoltării tumorale în tumori cu mutație BRCA 1 și 2, BRCA de tip sălbatic dar cu deficit de recombinare omologă (RO) și în tumori cu BRCA de tip sălbatic dar fără deficit de RO detectabil.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul ovarian

PRIMA a fost un studiu de fază 3 dublu orb, controlat cu placebo, în care pacientele (n = 733) cu răspuns complet sau parțial la chimioterapia de primă linie pe bază de platină au fost randomizate 2:1 pentru a li se administra niraparib sau placebo corespunzător. Studiul PRIMA a fost inițiat cu o doză inițială de 300 mg zilnic, la 475 de paciente (dintre care 317 au fost randomizate în brațul de tratament cu niraparib, versus 158 în brațul cu administrare de placebo), în cicluri continue de 28 de zile. Doza inițială în cadrul studiului PRIMA a fost modificată cu Amendamentul 2 al Protocolului. Din acel moment, pacientelor cu o greutate corporală inițială ≥ 77 kg și un număr inițial de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$ li s-a administrat niraparib 300 mg (n = 34) sau placebo zilnic (n = 21), în timp ce pacientelor cu o greutate corporală inițială < 77 kg sau număr inițial de trombocite < 150000/ μl li s-a administrat niraparib 200 mg (n = 122) or placebo zilnic (n = 61).

Pacientele au fost randomizate după terminarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină plus sau minus intervenție chirurgicală. Subiecții au fost randomizați în decurs de 12 săptămâni din

momentul primei zile a ultimului ciclu de chimioterapie. Subiecților li s-au administrat ≥ 6 și ≤ 9 cicluri de tratament pe bază de platină. După intervenția chirurgicală de citoreducție, subiecților le-au fost administrate ≥ 2 cicluri de tratament pe bază de platină post-operator. Paciente care li s-a administrat bevacizumab în cadrul chimioterapiei, dar nu li s-a putut administra bevacizumab ca tratament de întreținere nu au fost excluse din studiu. Pacientelor nu li s-a putut administra tratament inhibitor PARP (PARPi), inclusiv niraparib. Paciente care li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă urmată de o intervenție chirurgicală de citoreducție pot fi cu boală reziduală vizibilă sau fără boală reziduală. Paciente cu boală de stadiul III care au avut citoreducție completă (adică fără boală reziduală vizibilă) după intervenția chirurgicală inițială de citoreducție au fost excluse. Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns în timpul tratamentului de primă linie pe bază de platină (răspuns complet, versus răspuns parțial), de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante (CTNA) (Da, versus Nu) și de statusul deficitului de recombinare omologă (DRO) [pozitiv (deficit RO), versus negativ (RO competent) sau nedeterminat]. Testarea pentru DRO a fost efectuată utilizând testul DRO pe țesutul tumoral obținut în momentul diagnosticului inițial. Valoarea CA-125 trebuie să fie în intervalul normal (sau o scădere a CA-125 cu $> 90\%$) în timpul tratamentului de primă linie al pacientei și să fie constantă timp de cel puțin 7 zile.

Paciente au început tratamentul în Ciclu 1/Ziua 1 (C1/Z1) cu niraparib 200 sau 300 mg sau li s-a administrat placebo corespunzător zilnic, în cicluri continue de 28 de zile. Vizitele la clinică au avut loc în fiecare ciclu (4 săptămâni $\pm$ 3 zile).

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), determinată prin evaluare centrală independentă în regim orb (ECIO) per RECIST, versiunea 1.1. Testarea SFP a fost efectuată ierarhic: mai întâi în populația cu deficit de RO, apoi în populația generală. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SFP după prima terapie ulterioară (SFP2) și supraviețuirea generală (SG) (Tabelul 5). Vârsta medie a fost de 62 de ani, în rândul pacienților randomizate la niraparib (între 32 și 85 de ani) sau placebo (între 33 și 88 de ani). Optzeci și nouă la sută din toate pacientele erau de rasă albă. Șaizeci și nouă la sută dintre pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib și 71% dintre pacientele randomizate în grupul cu administrare de placebo au avut un ECOG de 0 la momentul inițial al studiului. În populația generală, 65% dintre paciente au avut boală stadiul III și 35% au avut boală stadiul IV. În populația generală, localizarea tumorii primare la majoritatea pacienților a fost la nivelul ovarului ($\geq 80\%$); cele mai multe paciente ($> 90\%$) au avut tumori cu histologie seroasă. La șaizeci și șapte la sută dintre paciente s-a administrat NACT. Șaizeci și nouă la sută dintre paciente au avut un răspuns complet la chimioterapia de primă linie pe bază de platină. La un total de 6 paciente tratate în grupul cu Zejula s-a administrat bevacizumab ca tratament anterior pentru cancerul ovarian.

Studiul PRIMA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib, comparativ cu placebo, în populația cu deficit de RO și în populația generală (Tabelul 5 și Figurile 1 și 2). Rezultatele eficacității pentru analiza finală a datelor SG sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea - studiul PRIMA

	Populația cu deficit RO		Populația generală	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Criteriul final principal (determinat prin ECIO)				
Mediana SFP, luni (ÎÎ 95%)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Criteriile secundare ^{a,b,c}				
Mediana SFP2, luni (ÎÎ 95%)	43,4 (37,2, 54,1)	39,3 (30,3, 55,7)	30,1 (27,1, 33,1)	27,6 (24,2, 33,1)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,87 (0,66, 1,17)		0,96 (0,79, 1,17)	
Mediana SG , luni ^d (ÎÎ 95%)	71,9 (55,5, NE)	69,8 (51,6, NE)	46,6 (43,7, 52,8)	48,8 (43,1, 61,0)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,95 (0,70, 1,29)		1,01 (0,84, 1,23)	

SFP = supraviețuire fără progresie; Î = interval de încredere; NE = neevaluabil; SG = supraviețuirea globală; SFP2 = SFP după prima terapie ulterioară.

^a Date bazate pe analiza finală.

^b În populația cu deficit de RO și în populația generală, 15,8% și, respectiv, 11,7% dintre pacienții din brațul Zejula au primit ulterior terapie PARPi.

^c În populația cu deficit de RO și în populația generală, 48,4% și, respectiv, 37,8% dintre pacienții cu placebo au primit ulterior terapie PARPi.

^d Maturitatea datelor SG pentru populația cu deficit de RO și populația generală a fost de 49,6% și, respectiv, 62,5%.

Figura 1: Supraviețuirea fără progresie la populația cu deficit de RO - PRIMA (ITT)

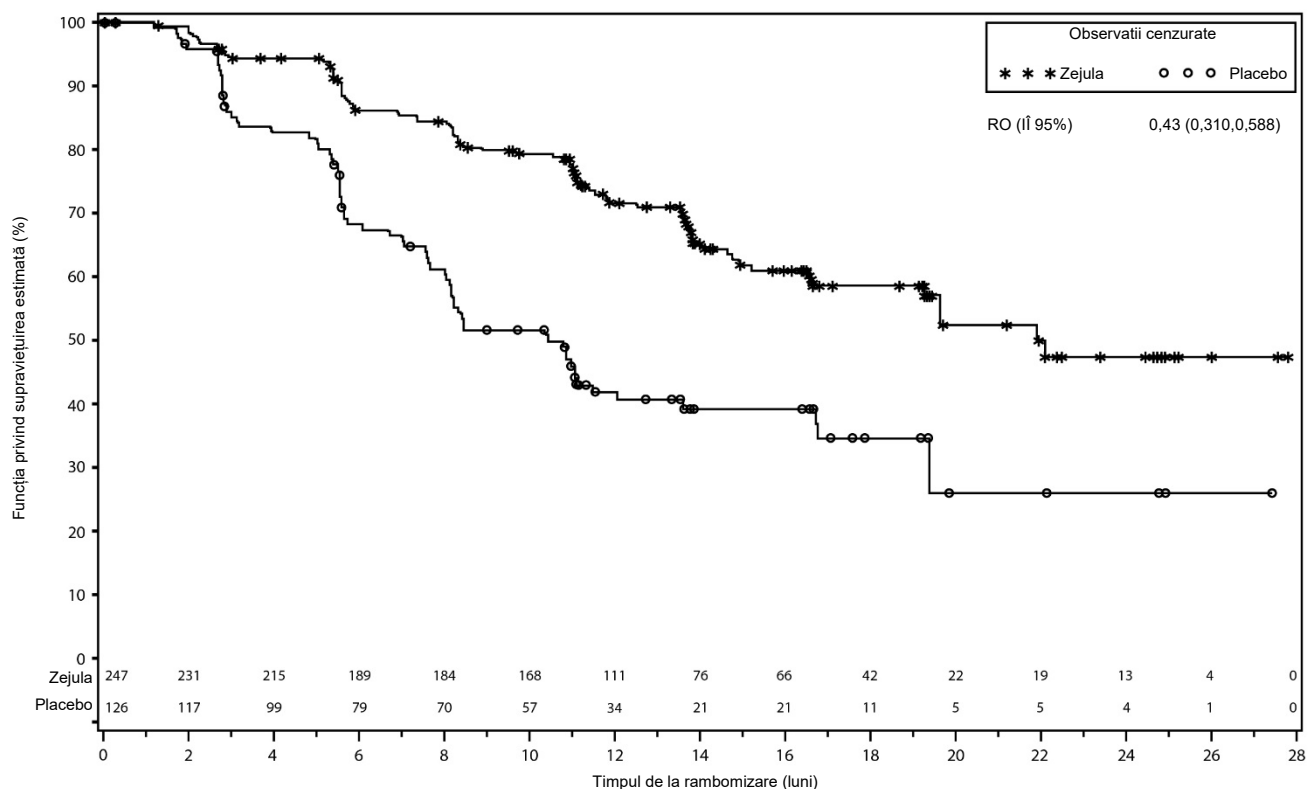
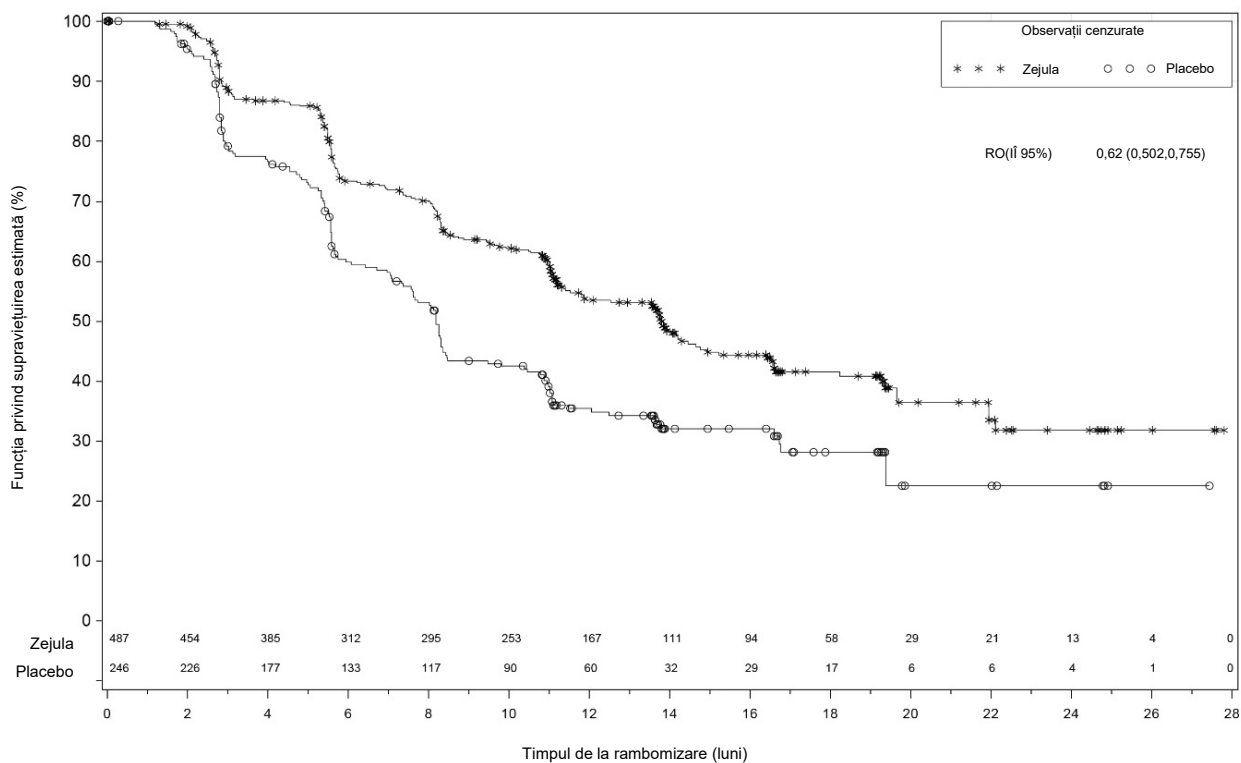


Figura 2: Supraviețuirea fără progresie în populația generală - PRIMA (ITT)



Analize de subgrup a SFP

În cadrul populației cu deficit de RO, s-a observat un indice de risc al SFP de 0,40 (ÎÎ 95%: 0,27; 0,62)

în subgrupul de paciente cu neoplasm ovarian cu mutație *BRCA* ($n = 223$). În subgrupul pacientelor cu deficit de RO fără o mutație *BRCA* ($n = 150$), s-a observat un indice de risc de 0,50 (ÎI 95%: 0,31; 0,83).

Mediana SFP în populația cu RO competentă ($n = 249$) a fost de 8,1 luni pentru pacienții randomizați la Zejula comparativ cu 5,4 luni pentru placebo cu un indice de risc de 0,68 (ÎI 95%: 0,49; 0,94).

În analizele de subgrup exploratorii ale pacientelor cărora li s-a administrat o doză de Zejula de 200 sau 300 mg, pe baza greutății corporale inițiale sau a numărului inițial de trombocite, s-a observat o eficacitate comparabilă (SFP evaluată de către investigator), cu un indice de risc al SFP de 0,54 (ÎI 95%: 0,33; 0,91) la populația cu deficit de RO și cu un indice de risc de 0,68 (ÎI 95%: 0,49; 0,94) în populația generală. În subgrupul cu RO competent, administrarea unei doze de 200 mg a părut să confere un efect mai redus al tratamentului, comparativ cu doza de 300 mg.

Analize de subgrup a SG

În subgrupul pacienților cu deficit de RO cu cancer ovarian cu mutație *BRCA* ($n = 223$), s-a observat un indice de risc a SG de 0,94 (ÎI 95%: 0,63, 1,41). În subgrupul de pacienți cu deficit de RO fără mutație *BRCA* ($n = 149$), s-a observat un indice de risc de 0,97 (ÎI 95%: 0,62, 1,53).

Mediana SG în populația RO competentă ($n = 249$) a fost de 36,6 luni pentru pacienții randomizați la Zejula comparativ cu 32,2 luni pentru placebo, cu un indice de risc de 0,93 (ÎI 95%: 0,69, 1,26).

Tratamentul de întreținere al cancerului ovarian recurent sensibil la compuși pe bază de platină

Siguranța și eficacitatea clinică a niraparibului ca tratament de întreținere au fost studiate în cadrul unui studiu clinic de fază 3, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (NOVA) efectuat la paciente cu forme recidivante de cancer ovarian epitelial seros predominant de grad înalt, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, cu tumori sensibile la compuși pe bază de platină, sensibilitatea fiind definită prin răspunsul complet (RC) sau parțial (RP) timp de peste șase luni la penultimul tratament cu compuși pe bază de platină. Pentru a fi eligibilă pentru tratamentul cu niraparib, pacienta trebuia să prezinte încă răspuns (RC sau RP) după terminarea ultimului regim de chimioterapie bazat pe săruri de platină. Concentrațiile CA-125 trebuiau să fie normale (sau să prezinte o scădere de $> 90\%$ a CA-125 față de momentul inițial) după ultimul tratament cu săruri de platină și să fi rămas stabile timp de cel puțin 7 zile. Pacientelor nu trebuia să li se fi administrat anterior tratament cu PARPi, inclusiv Zejula. Pacientele eligibile au fost distribuite în una din două cohorte, în funcție de rezultatele unui test privind mutațiile *BRCA* (*g-BRCA*) în liniile germinale (*gBRCAmut*). În cadrul fiecărei cohorte, pacientele au fost randomizate în raport de 2:1, pentru a li se administra niraparib și placebo. Pacientele au fost repartizate în cohorta *gBRCAmut* pe baza probelor de sânge pentru analiza *gBRCA* recoltate înainte de randomizare. Testarea pentru mutația tumorală *BRCA* (*tBRCA*) și DRO a fost efectuată prin intermediul testului HRD pe țesut tumoral recoltat la momentul diagnosticului inițial sau la momentul recidivei.

Randomizarea în cadrul fiecărei cohorte a fost stratificată în funcție de timpul până la progresia bolii după penultimul tratament pe bază de platină, înainte de înrolarea în studiu (între 6 și < 12 luni și ≥ 12 luni), administrarea sau nu a bevacizumabului în asociere cu penultimul sau ultimul tratament cu săruri de platină; și cel mai bun răspuns pe parcursul celui mai recent tratament cu săruri de platină (răspuns complet și răspuns parțial).

Pacientele au început tratamentul în Ciclul 1/Ziua 1 (C1/Z1) cu niraparib 300 mg sau cu placebo corespunzător, administrat zilnic, în cicluri continue de 28 zile. Vizitele la clinică au avut loc în cadrul fiecărui ciclu (4 săptămâni ± 3 zile).

În cadrul studiului NOVA, 48% dintre paciente au avut o întrerupere a administrării dozei în Ciclul 1. Aproximativ 47% dintre paciente au reînceput tratamentul cu o doză redusă în Ciclul 2.

Doza cel mai frecvent utilizată la pacientele tratate cu niraparib în cadrul studiului NOVA a fost de

200 mg.

Supraviețuirea fără progresia (SFP) bolii a fost determinată pe baza RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Criterii pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1) sau a semnelor și simptomelor clinice și a concentrațiilor crescute de CA-125. SFPB a fost măsurată din momentul randomizării (care a avut loc la cel mult 8 săptămâni după terminarea regimului chimioterapic) până la progresia bolii sau deces.

Analiza primară a eficacității pentru SFPB a fost stabilită printr-o evaluare independentă centrală, în regim orb, fiind definită prospectiv și evaluată separat pentru cohorta *gBRCA*mut și pentru cohorta *nongBRCA*mut. Analizele de supraviețuire globală (SG) au fost evaluări secundare ale rezultatului.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus intervalul de timp fără chimioterapie (IFC), timpul până la primul tratament succesiv (TPTS), SFPB după primul tratament succesiv (SFPB2), și SG.

Caracteristicile demografice, caracteristicile bolii la momentul inițial și antecedentele legate de tratament au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament cu niraparib și cu placebo în cele două cohorte, cu *gBRCA*mut (*n* = 203) și fără *BRCA*mut (*n* = 350). Vârstele mediane au fost cuprinse între 57 și 63 ani la nivelul tuturor brațelor de tratament și cohortelor. În cadrul fiecărei cohorte, sediul primar al tumorii la majoritatea pacientelor (> 80%) a fost ovarul; majoritatea pacientelor (> 84%) au avut tumori cu histologie seroasă. La o proporție mare a pacientelor din ambele brațe de tratament din ambele cohorte se administraseră anterior 3 sau mai multe linii de chimioterapie, incluzând 49% și 34% dintre pacientele tratate cu niraparib în cohorta cu *gBRCA*mut și, respectiv, în cea fără mutații *gBRCA*. Paciente au avut, în majoritate, vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani (78%), erau de rasă caucaziană (86%) și aveau un scor de performanță ECOG de 0 (68%).

În cadrul cohortei cu *gBRCA*mut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de brațul cu administrare de placebo (14 și, respectiv, 7 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu administrare de placebo (54,4% și, respectiv, 16,9%).

În cadrul cohortei globale fără *gBRCA*mut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de cel cu administrare de placebo (8 și, respectiv, 5 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu placebo (34,2% și, respectiv, 21,1%).

Studiul și-a întrunit obiectivul principal reprezentat de îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere statistic a SFPB pentru tratamentul de întreținere cu niraparib în monoterapie, comparativ cu placebo, atât în cadrul cohortei cu *gBRCA*mut, cât și în cadrul cohortei globale fără *gBRCA*mut. Tabelul 6 și Figurile 3 și 4 prezintă rezultatele pentru criteriul de evaluare principal reprezentat de SFPB la nivelul populațiilor incluse în evaluarea primară a eficacității (cohorta *gBRCA*mut și cohorta globală fără *gBRCA*mut).

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor pentru obiectivul primar din cadrul studiului NOVA

	Cohorta <i>gBRCA</i> mut		Cohorta fără <i>gBRCA</i> mut	
	Zejula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Placebo (N = 116)
Valoarea mediană a SFPB (ÎI 95%)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ (Zejula:placebo) (ÎI 95 %)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

PFS = supraviețuire fără progresie; ÎI - intervalul de încredere; NE = neevaluabil

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta cu gBRCAmut pe baza evaluării IRC - NOVA (ITT)

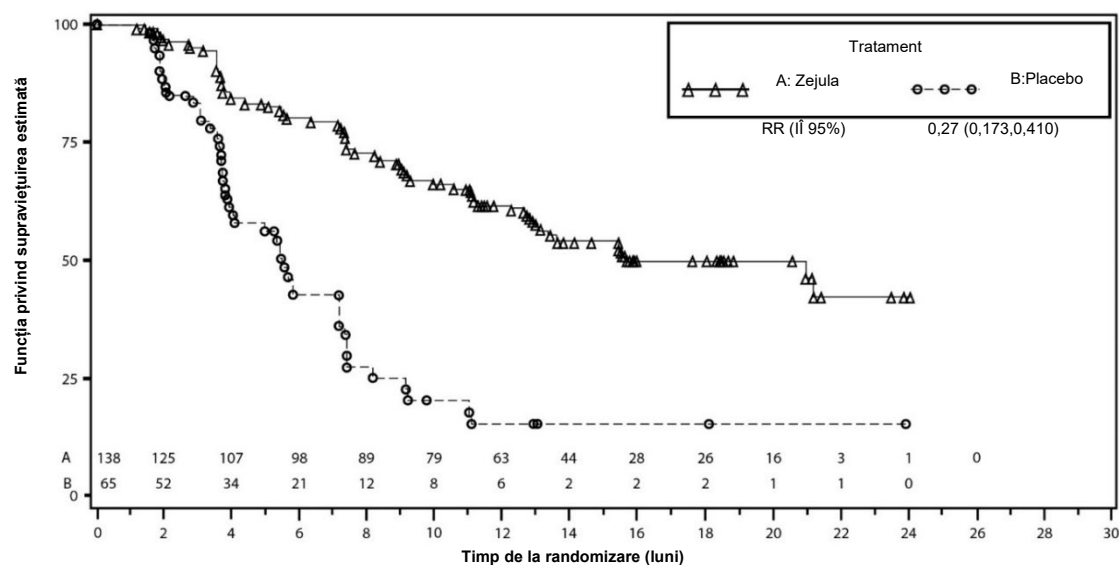
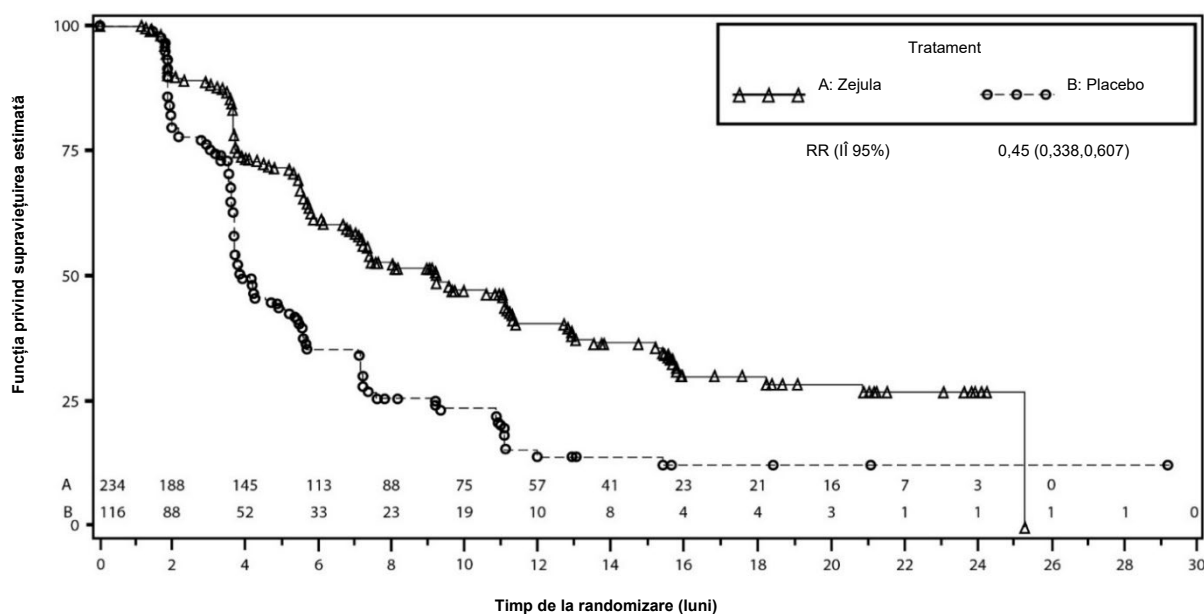


Figura 4: Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta globală fără gBRCAmut pe baza evaluării IRC - NOVA (ITT)



Obiective secundare privind eficacitate în NOVA

La analiza finală, mediana PFS2 în cohorta gBRCAmut a fost de 29,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 22,7 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,70; ÎI 95%: 0,50, 0,97). Mediana PFS2 în cohorta non-gBRCAmut a fost de 19,5 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 16,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,80; ÎI 95%: 0,63, 1,02).

La analiza finală a supraviețuirii globale, SG mediană în cohorta gBRCAmut (n = 203) a fost de 40,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 38,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,85; ÎI 95%: 0,61, 1,20). Maturitatea coortei pentru cohorta gBRCAmut a fost de 76%. SG

mediană în cohorta non-gBRCAmut (n = 350) a fost de 31,0 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 34,8 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 1,06; ÎI 95%: 0,81, 1,37). Maturitatea cohortei pentru cohorta non-gBRCAmut a fost de 79%.

Rezultatele raportate de către pacienți

Datele privind rezultatele raportate de către pacienți furnizate de instrumente validate de cercetare (FOSI și EQ-5D) indică faptul că paciențele tratate cu niraparib nu au raportat nicio diferență față de placebo privind parametrii asociați cu calitatea vieții (quality of life, QoL).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zejula la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian, cu excepția rhabdomyosarcomului și a tumorilor cu celule germinale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Cu toate acestea, dezvoltarea pediatrică a fost realizată la copii și adolescenți cu alte afecțiuni oncologice.

Într-un studiu de fază 1 (SCOOP), siguranța, farmacocinetica și activitatea antitumorală a Zejula în asociere cu dostarlimab au fost evaluate la 47 de copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare, inclusiv osteosarcom și neuroblastom. Pacienților cu vârsta cuprinsă între 5 și <18 ani li s-a administrat Zejula în doză de 75 până la 200 mg zilnic.

Studiul a fost întrerupt prematur din cauza toxicităților observate, concomitent cu eficacitatea insuficientă. Nu a fost observat niciun răspuns terapeutic la cei 17 pacienți cu osteosarcom sau neuroblastom incluși în partea de extindere a studiului. Profilul de siguranță al asocierii la copii și adolescenți nu poate fi considerat stabilit, din cauza numărului limitat de pacienți copii și adolescenți evaluați și a expunerii limitate. Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze unice de niraparib 300 mg, niraparibul a fost măsurabil în plasmă în interval de 30 minute și concentrația plasmatică maximă medie (C_{max}) pentru niraparib a fost atinsă în 3 ore până la 5 ore [interval 508-875 ng/ml în cadrul studiilor]. După administrarea pe cale orală a mai multor doze de niraparib, cuprinse între 30 mg și 400 mg, o dată pe zi, acumularea niraparibului a fost de aproximativ 2-3 ori mai mare.

Expunerea sistemică (C_{max} și ASC) la niraparib a crescut proporțional cu doza, atunci când doza de niraparib a fost crescută de la 30 mg la 400 mg. Biodisponibilitatea absolută a niraparibului a fost de aproximativ 73%, ceea ce indică un efect de prim pasaj hepatic minim. Într-o analiză farmacocinetică populațională a niraparib, variabilitatea interindividuală a biodisponibilității a fost estimată la un coeficient de variație (CV) de 33,8%.

Consumul concomitent de alimente hiperlipidice nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica niraparibului, după administrarea dozei de niraparib 300 mg sub formă de capsule (C_{max} a scăzut cu 22%, iar ASC_{inf} a crescut cu 10% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar; vezi pct. 4.2).

S-a demonstrat că formele farmaceutice sub formă de comprimat filmat și capsulă sunt bioechivalente. După administrarea fie a unui comprimat de 300 mg, fie a trei capsule de 100 mg de niraparib, la 108 pacienți cu tumori solide în condiții de repaus alimentar, intervalele de încredere de 90% ale raporturilor dintre mediile geometrice pentru comprimat comparativ cu capsulele pentru C_{max} , ASC_{last} și ASC_{∞} s-au încadrat în limitele de bioechivalență (0,80 și 1,25).

Distribuție

Niraparibul se leagă în proporție moderată de proteinele din plasma umană (83%), în special de albumina serică. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale cu niraparib, volumul aparent de distribuție (V_d/F) a fost de 1,206 l (bazat pe o pacientă cu greutatea de 70 kg) la paciențele cu cancer (CV 18,4%), ceea ce indică o distribuție tisulară extensivă a niraparibului.

Metabolizare

Niraparibul este metabolizat în principal de către carboxilesteraze (CE) pentru a forma metabolitul inactiv principal, M1. În cadrul unui studiu privind echilibrul de masă, M1 și M10 (glucuronoconjugăți M1 formați ulterior) au fost metaboliți circulanți principali.

Eliminare

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de niraparib 300 mg, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al niraparibului a fost cuprins între 44 și 54 ore (aproximativ 2 zile) în cadrul studiilor. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul total aparent (Cl/F) al niraparibului a fost de 15,9 l/oră la paciențele cu cancer (CV 24%).

Niraparibul este eliminat în principal pe căi hepatobiliare și renale. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de [^{14}C] niraparib 300 mg, în medie 86,2% (interval cuprins între 71% și 91%) din doză a fost regăsită în urină și materii fecale în decurs de 21 zile. Recuperarea dozei marcate radioactiv în urină a fost de 47,5% din doza administrată (interval cuprins între 33,4% și 60,2%), iar în materiile fecale a fost de 38,8% (interval cuprins între 28,3% și 47%) din doza administrată. În probele cumulate recoltate în decurs de 6 zile, 40% din doza administrată a fost recuperată din urină în principal sub formă de metaboliți și 31,6% din doza administrată a fost recuperată din materiile fecale, în principal sub formă de niraparib nemodificat.

Studii in vitro

Niraparib este un inductor al CYP1A2 *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Niraparib este un substrat al gpP și al BCRP. Totuși, datorită permeabilității ridicate și a biodisponibilității mari a niraparibului, riscul unor interacțiuni clinice relevante cu medicamente care inhibă acești transportori este puțin probabil.

Niraparib este un inhibitor al gpP, BCRP, MATE1/2K și al transportorului 1 al cationului organic (OCT1) *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, paciențele cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei cuprins între 60 și 90 ml/min) și insuficiență renală moderată (30-60 ml/min) au avut un clearance ușor redus al niraparib, comparativ cu persoanele cu funcție renală normală. Diferența în expunere nu este considerată a impune modificarea dozei. În cadrul studiilor clinice nu au fost identificate paciențe cu insuficiență renală preexistentă severă sau boală renală în stadiu terminal tratate prin hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studiile clinice la paciențe, insuficiența hepatică ușoară preexistentă ($n = 155$) nu a influențat clearance-ul niraparibului. Într-un studiu clinic efectuat la paciențele cu cancer, care a utilizat criteriile NCI-ODWG pentru a clasifica gradul de insuficiență hepatică, ASC_{inf} a niraparib la paciențele cu insuficiență hepatică moderată ($n=8$) a fost de 1,56 (IÎ 90%: 1,06, 2,30) ori mai mare decât ASC_{inf} a niraparib la paciențele cu funcție hepatică normală ($n=9$) după administrarea unei singure doze de 300 mg. Ajustarea dozei de niraparib este recomandată la paciențele cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2). Insuficiența hepatică

moderată nu a avut un efect asupra C_{max} a niraparib sau asupra legării de proteine a niraparib. Farmacocinetica niraparibului nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Greutate corporală, vârstă și rasă

S-a demonstrat că creșterea greutății corporale crește volumul de distribuție al niraparib în analiza farmacocinetică populațională. Nu a fost identificat niciun impact al greutății corporale asupra clearance-ului niraparib sau asupra expunerii generale.

Vârsta (interval 26 până la 91 ani) nu a fost un factor semnificativ asupra clearance-ului sau volumului niraparib în analiza farmacocinetică populațională.

Nu există suficiente date la toate rasele pentru a concluziona cu privire la impactul rasei asupra farmacocineticii niraparib.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază I (SCOOP), farmacocinetica niraparibului a fost evaluată la 44 de copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare. Deși a fost inițiat un studiu clinic pentru evaluarea farmacocineticii la acest grup de vârstă, studiul a fost întrerupt prematur. În consecință, datele farmacocinetice obținute au fost limitate și insuficiente pentru a caracteriza în mod fiabil expunerea la pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță

In vitro, niraparibul a inhibat transportorul de dopamină DAT la concentrații plasmatice inferioare valorilor de expunere la om. La șoareci, administrarea de doze unice de niraparib a crescut concentrațiile intracelulare de dopamină și metaboliți la nivelul cortexului. În cadrul unui din două studii clinice cu doză unică efectuate la șoareci s-a observat o activitate locomotorie scăzută. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații. Nu a fost observat niciun efect asupra parametrilor comportamentali și/sau neurologici în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan și câine, la niveluri de expunere SNC estimate a fi similare sau inferioare nivelurilor de expunere terapeutică anticipate.

Toxicitatea după doze repetate

S-a observat spermatogeneză redusă la șobolan și câine la valori de expunere inferioare celor observate clinic și a fost în mare parte reversibilă în interval de 4 săptămâni de la oprirea administrării dozei.

Genotoxicitate

Niraparibul nu a fost mutagen în cadrul testului mutațiilor genice inverse la bacterii (Ames), dar a fost clastogen în cadrul unui test *in vitro* privind aberațiile cromozomiale la mamifere și în cadrul unui test *in vivo* pe micronuclei de măduvă osoasă la șobolan. Această clastogenicitate a fost consecventă cu instabilitatea genomică care a rezultat din farmacologia primară a niraparibului și indică potențialul de genotoxicitate la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la animale.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu niraparib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Eritrozină (E 127)

Tartrazină (E 102)

Cerneală de inscripționare

Shellac (E 904)

Propilen glicol (E 1520)

Hidroxid de potasiu (E 525)

Oxid negru de fer (E 172)

Hidroxid de sodiu (E 524)

Povidonă (E 1201)

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din folie de Aclar-PVC/aluminiu în cutii cu 84 × 1, 56 × 1 și 28 × 1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zejula 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 34,7 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare gri, oval (12 mm x 8 mm), marcat cu „100” pe o față și „Zejula” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zejula este indicat:

- în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină.
- în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zejula trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

First-line ovarian cancer maintenance treatment

Doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg (două comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, la pacienții cu greutate corporală ≥ 77 kg și cu un număr inițial al trombocitelor $\geq 150000/\mu\text{l}$, doza inițială recomandată de Zejula este de 300 mg (trei comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.8)

Tratamentul de întreținere al cancerului ovarian recurent

Doza este de trei comprimate de 100 mg o dată pe zi, echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg.

Pacientelor trebuie să li se recomande să ia doza la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Administrarea înainte de culcare poate fi o metodă posibilă pentru gestionarea senzației de greață.

Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau apariția toxicității.

Omiterea dozei

Dacă pacienții omit o doză, trebuie să ia următoarea doză la ora programată în mod obișnuit.

Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Recomandările privind modificarea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelele 1, 2 și 3.

În general, se recomandă să se întrerupă mai întâi tratamentul (dar nu mai mult de 28 zile consecutive) pentru a permite remiterea reacției adverse și apoi să se reînceapă tratamentul cu aceeași doză. În cazul în care reacția adversă reapare, se recomandă întreruperea tratamentului și apoi reluarea acestuia cu doza mai mică. Dacă reacțiile adverse persistă după o întrerupere de peste 28 zile a administrării dozelor, se recomandă întreruperea tratamentului cu Zejula. Dacă reacțiile adverse nu pot fi abordate terapeutic prin această strategie de întrerupere și scădere a dozei, se recomandă oprirea administrării Zejula.

Tabelul 1: Recomandările privind modificarea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse

Valoarea dozei inițiale	200 mg	300 mg
Prima reducere a dozei	100 mg/zi	200 mg/zi (două comprimate a 100 mg)
A doua reducere a dozei	Se va întrerupe Zejula.	100 mg/zi (un comprimat a 100 mg)

^a Dacă este necesară o reducere suplimentară a dozei sub 100 mg/zi, se va întrerupe tratamentul cu Zejula.

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru reacții adverse non-hematologice

Reacții adverse non-hematologice asociate cu tratamentul, cu grad de severitate ≥ 3 conform CTCAE, în situațiile în care profilaxia nu este considerată fezabilă sau reacția adversă persistă în pofida tratamentului	Prima apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile sau până la remiterea reacției adverse. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă conform Tabelului 1. A doua apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile sau până la remiterea reacției adverse. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă sau se întrerupe tratamentul conform Tabelului 1.
Reacție adversă asociată cu tratamentul, cu grad de severitate ≥ 3 conform CTCAE, care persistă mai mult de 28 zile pe parcursul administrării Zejula în doză de 100 mg/zi	Se întrerupe tratamentul.

CTCAE=Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabelul 3: Modificări ale dozei pentru reacții adverse hematologice

În timpul tratamentului cu Zejula, în special în faza inițială a tratamentului, au fost observate reacții adverse hematologice. Prin urmare se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament și modificarea dozei, după cum este necesar. După prima lună, se recomandă monitorizarea lunară a hemoleucogramei complete și apoi periodic (vezi pct. 4.4). În funcție de rezultatele individuale ale analizelor de laborator, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în a doua lună.	
Reacții adverse hematologice care necesită suport transfuzional sau	La pacienții cu număr de trombocite $\leq 10000/\mu\text{l}$ trebuie avută în vedere transfuzia de masă trombocitară.

cu factori de creștere hematopoietici	Dacă există alți factori de risc pentru sângerare, cum este administrarea concomitentă de medicamente anticoagulante sau alte medicamente antiagregante plachetare, trebuie avută în vedere întreruperea administrării acestor substanțe și/sau transfuzia atunci când numărul de trombocite este mai mare. Se reia administrarea Zejula în doză redusă conform Tabelului 1.
Număr de trombocite < 100000/ μ l	Prima apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de trombocite revine la $\geq 100\ 000/\mu$l. - Se reia administrarea Zejula cu o doză identică sau scăzută conform Tabelului 1, în funcție de evaluarea clinică. - Dacă în orice moment numărul de trombocite este < 75000/μl, se reia administrarea în doză scăzută, conform Tabelului 1.
	A doua apariție: - Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de trombocite revine la $\geq 100\ 000/\mu$l. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă, conform Tabelului 1. - Se întrerupe administrarea Zejula dacă numărul de trombocite nu a revenit la valori acceptabile în intervalul de 28 zile al perioadei de întrerupere a dozei sau dacă pacienței i s-a scăzut deja doza la 100 mg zilnic.
Număr de neutrofile < 1000/ μ l sau concentrația hemoglobinei < 8 g/dl	- Se întrerupe administrarea Zejula timp de maximum 28 zile și se monitorizează săptămânal hemoleucograma, până când numărul de neutrofile revine la $\geq 1500/\mu$l sau concentrația hemoglobinei revine la ≥ 9 g/dl. - Se reia administrarea Zejula în doză redusă, conform Tabelului 1. - Se întrerupe administrarea Zejula dacă numărul de neutrofile și/sau concentrația hemoglobinei nu a revenit la valori acceptabile în intervalul de 28 zile al perioadei de întrerupere a dozei sau dacă pacienței i s-a scăzut deja doza la 100 mg zilnic.
Diagnostic confirmat de sindrom mielodisplazic (SMD) sau leucemie mieloidă acută (LMA)	Se întrerupe permanent administrarea Zejula.

Paciente cu greutate corporală scăzută și tratament de întreținere al cancerului ovarian recurent

Aproximativ 25% dintre pacientele din studiul NOVA au avut greutatea corporală sub 58 kg și aproximativ 25% dintre paciente au avut o greutate corporală de peste 77 kg. Frecvența reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 asociate cu medicația a fost mai mare la pacientele cu greutate corporală scăzută (78%), comparativ cu pacientele cu greutate corporală crescută (53%). Numai 13% dintre pacientele cu greutate corporală scăzută au continuat tratamentul cu doza de 300 mg după Ciclu 3. La pacientele cu greutatea corporală sub 58 kg se poate lua în considerare o doză inițială de 200 mg.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (≥ 65 ani). Există date clinice limitate la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează hemodializă; se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (fie aspartat aminotransferază (AST) $>$ limita superioară a normalului (LSN) și bilirubină totală (BT) $\leq$ LSN sau oricare AST și BT $> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (orice AST și BT $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN) doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg o dată pe zi. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (orice AST și BT $> 3 \times$ LSN); se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu status de performanță conform Grupului Cooperativ Estic de Oncologie (ECOG) cuprins între 2 și 4

Nu există date clinice la pacienți cu status de performanță ECOG cuprins între 2 și 4.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zejula la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. În afara indicațiilor sale autorizate, Zejula în asociere cu dostarlimab a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și < 18 ani, cu tumori solide recurente sau refractare, inclusiv osteosarcom și neuroblastom; cu toate acestea, datele studiului au fost limitate, iar rezultatele acestuia nu au permis concluzia că beneficiile unei astfel de utilizări depășesc riscurile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Zejula se administrează oral.

Se recomandă administrarea comprimatelor Zejula fără alimente (cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă) sau cu o masă ușoară (vezi pct. 5.2)..

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hematologice

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Zejula au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu greutate corporală mai mică sau număr inițial de trombocite scăzut pot avea risc crescut de trombocitopenie Grad 3+ (vezi pct. 4.2).

Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, urmată de monitorizarea lunară în următoarele 10 luni de tratament și apoi periodic, pentru depistarea eventualelor modificări clinice semnificative ale oricăror parametri hematologici pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Dacă o pacientă prezintă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu

dispare în interval de 28 zile de la întreruperea terapiei, administrarea Zejula trebuie oprită.

Din cauza riscului de trombocitopenie, anticoagulantele și medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.8).

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută

La pacienții cărora li s-a administrat Zejula în monoterapie sau în scheme de tratament s-a raportat sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (SMD/LAM), inclusiv cazurile cu rezultat letal, în studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice, durata tratamentului cu Zejula la pacienți anterior apariției SMD/LAM a variat de la 0,5 luni la > 4,9 ani. Cazurile au fost specifice SMD/LMA secundare asociate cu tratamentul antineoplazic. La toate pacienții s-au administrat scheme de chimioterapie cu compuși pe bază de platină și la multe dintre acestea s-au administrat și alte medicamente cu efect nociv asupra ADN-ului și radioterapie. Unele pacienți prezentau supresie a măduvei osoase în antecedente. În studiul NOVA, incidența MDS/AML a fost mai mare în cohorta gBRCAmut (7,4%) decât în cohorta non-gBRCAmut (1,7%).

Pentru suspiciunea de MDS/AML sau a toxicității hematologice prelungite, pacienta trebuie îndrumată către un hematolog pentru o evaluare ulterioară. Dacă se confirmă MDS/AML, administrarea Zejula trebuie întreruptă iar pacientului i se va administra tratament corespunzător.

Hipertensiune arterială, inclusiv criză hipertensivă

La administrarea Zejula s-a raportat hipertensiune arterială, inclusiv criză hipertensivă (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului cu Zejula trebuie controlată în mod adecvat hipertensiunea arterială preexistentă. Tensiunea arterială trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, monitorizată ulterior lunar în primul an și apoi periodic pe parcursul tratamentului cu Zejula. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu poate fi luată în considerare în cazul anumitor pacienți, aceștia fiind instruiți să se adreseze profesionistului din domeniul sănătății în cazul creșterii tensiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială trebuie abordată terapeutic cu medicamente antihipertensive, concomitent cu ajustarea dozei de Zejula (vezi pct. 4.2), dacă este necesar. În cadrul programului clinic, măsurarea tensiunii arteriale a fost efectuată în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament de 28 zile, în timp ce pacienții au continuat tratamentul cu Zejula. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială a fost controlată în mod adecvat prin administrarea tratamentului antihipertensiv standard, cu sau fără ajustarea dozei de Zejula (vezi pct. 4.2). Administrarea Zejula trebuie întreruptă în caz de criză hipertensivă sau dacă hipertensiunea arterială semnificativă din punct de vedere medical nu poate fi controlată adecvat prin tratamentul antihipertensiv.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au fost raportate cazuri de SEPR la pacienții cărora li s-a administrat Zejula (vezi pct. 4.8). SEPR este o afecțiune neurologică rară, reversibilă, care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă, inclusiv convulsii, cefalee, alterare a statusului mental, tulburări de vedere sau orbire corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR necesită confirmarea prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).

În cazul SEPR, se recomandă întreruperea tratamentului cu Zejula și tratamentul simptomelor specifice, inclusiv al hipertensiunii arteriale. Siguranța reinițierii tratamentului cu Zejula la pacienții care au prezentat anterior SEPR nu este cunoscută.

Sarcină/contracepție

Zejula nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu doresc să

utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Zejula (vezi pct. 4.6). Înaintea începerii tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o expunere crescută la niraparib pe baza datelor de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lactoză

Comprimatele filmate de Zejula conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea niraparibului concomitent cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată.

Datele privind administrarea niraparibului în asociere cu medicamente citotoxice sunt limitate. Prin urmare, se impune prudență atunci când niraparibul se administrează concomitent cu vaccinuri, medicamente imunosupresoare sau alte medicamente citotoxice.

Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii clinice de interacțiune medicamentoasă cu niraparib.

Efectul niraparibului asupra altor medicamente

Inducerea CYP1A2

In vitro, niraparibul este un inductor al CYP1A2. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când niraparibul este administrat concomitent cu substanțe active a căror metabolizare este dependentă de CYP1A2 și, în mod special, cu cele care au un indice terapeutic îngust (de exemplu clozapină, teofilină și ropinirol).

Inhibarea transportorilor de eflux [glicoproteina P(gpP), Proteina de Rezistență la Cancerul Mamar (BCRP) și MATE 1/2K]

In vitro, niraparibul este un inhibitor al gpP. În absența datelor clinice, nu poate fi exclus faptul că niraparibul poate crește expunerea sistemică a altor medicamente transportate de gpP, care sunt sensibile la inhibarea gpP intestinale (de exemplu, dabigatran etexilat).

In vitro, niraparibul este un inhibitor al BCRP. O interacțiune clinic relevantă cu substraturi ale BCRP nu poate fi exclusă. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când niraparibul este administrat concomitent cu substraturi ale BCRP (de exemplu: irinotecan, rosuvastatină, simvastatină, atorvastatină și metotrexat) din cauza riscului crescut de expunere sistemică.

Niraparib este un inhibitor al MATE1 și -2K *in vitro*. Concentrațiilor plasmatice ale metforminului pot crește atunci când este administrat concomitent cu niraparib. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la inițierea sau oprirea tratamentului cu niraparib la pacienții cărora li se administrează metformin. Poate fi necesară ajustarea dozei de metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide pe parcursul tratamentului și nu trebuie să fie deja gravide la începerea tratamentului. Înaintea începerii tratamentului trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Zejula.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea niraparibului la femeile gravide sau numărul acestora este limitat. Nu s-au efectuat studii la animale privind efectele toxice asupra funcției de reproducere și de dezvoltare. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, niraparibul poate cauza leziuni embrionare sau fetale, inclusiv efecte teratogene și embriofetale, atunci când este administrat la femeile gravide.

Zejula nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă niraparibul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Alăptarea este contraindicată în timpul administrării Zejula și timp de 1 lună după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. La șobolan și la câine s-a observat o scădere reversibilă a spermatogenezei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zejula are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientele cărora li se administrează Zejula pot prezenta astenie, oboseală, amețeli sau dificultăți de concentrare.

Pacientele care prezintă aceste simptome trebuie să fie atente în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse induse de medicație de toate gradele care au apărut la $\geq 10\%$ dintre cele 851 de paciente tratate cu Zejula în monoterapie în studiile cumulate PRIMA (doză inițială fie de 200 mg, fie de 300 mg) și NOVA au fost greață, anemie, trombocitopenie, oboseală, constipație, vărsături, cefalee, insomnie, scădere a numărului de trombocite, neutropenie, durere abdominală, scădere a apetitului alimentar, diaree, dispnee, hipertensiune arterială, astenie, amețeli, scădere a numărului de neutrofile, tuse, artralgie, durere de spate, scădere a numărului de leucocite și bufeuri.

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent, la $> 1\%$ (frecvențe înregistrate pe parcursul tratamentului) au fost trombocitopenia și anemia.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost identificate pe baza studiilor clinice și în urma monitorizării medicamentului după punerea pe piață la pacienți cărora li s-a administrat Zejula în monoterapie (vezi Tabelul 4).

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se bazează pe datele cumulate privind reacțiile adverse obținute în cadrul studiilor PRIMA și NOVA (doză fixă de inițiere de 300 mg/zi) în care expunerea pacientului este cunoscută și sunt definite astfel:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$,

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10\,000$.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad 3 sau 4 CTCAE
Infecții și infestări	Foarte frecvente Infecție la nivelul tractului urinar Frecvente Bronșită, conjunctivită	Mai puțin frecvente Infecții la nivelul tractului urinar, bronșită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută ^a	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută ^a
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente Trombocitopenie, anemie, neutropenie, leucopenie Mai puțin frecvente Pancitopenie, neutropenie febrilă	Foarte frecvente Trombocitopenie, anemie, neutropenie Frecvente Leucopenie Mai puțin frecvente Pancitopenie, neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente Hipersensibilitate ^b	Mai puțin frecvente Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Scădere a apetitului alimentar Frecvente Hipopotasemie	Frecvente Hipopotasemie Mai puțin frecvente Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente Insomnie Frecvente Anxietate, depresie, tulburare cognitivă ^c Mai puțin frecvente Stare de confuzie	Mai puțin frecvente Insomnie, anxietate, depresie, stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee, amețeli Frecvente Disgeuzie Rare	Mai puțin frecvente Cefalee

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad 3 sau 4 CTCAE
	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) ^a	
Tulburări cardiace	Foarte frecvente Palpitații Frecvente Tahicardie	
Tulburări vasculare	Foarte frecvente Hipertensiune arterială Rare Criză hipertensivă	Frecvente Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Dispnee, tuse, rinofaringită Frecvente Epistaxis Mai puțin frecvente Pneumonită	Mai puțin frecvente Dispnee, epistaxis, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață, constipație, vărsături, durere abdominală, diaree dispepsie Frecvente Xerostomie, distensie abdominală, inflamație a mucoaselor, stomatită	Frecvente Greață, vărsături, durere abdominală Mai puțin frecvente Diaree, constipație, inflamație a mucoaselor, stomatită, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente Fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Dorsalgie, artralgie Frecvente Mialgie	Mai puțin frecvente Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Oboseală, astenie Frecvente Edem periferic	Frecvente Oboseală, astenie
Investigații diagnostice	Frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gammaglutamil transferazei, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AST, creatininei, ALT, fosfatazei alcaline, scădere ponderală	Frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gamaglutamil transferazei, creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ALT Mai puțin frecvente Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AST, fosfatazei alcaline

CTCAE = Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versiunea 4.02

^a Pe baza datelor studiului clinic cu niraparib. Aceasta nu se limitează la studiul pivot ENGOT-OV16 de monoterapie.

^b Include hipersensibilitate, hipersensibilitate indusă de medicament, reacție de tip anafilactoid, erupție indusă de medicament, angioedem și urticarie.

^c Include afectare a memoriei, afectare a capacității de concentrare.

Reacțiile adverse observate în grupul de paciente cărora li s-a administrat o doză inițială de 200 mg de

Zejula pe baza greutății corporale inițiale sau a numărului de trombocite au avut o frecvență similară sau mai mică, comparativ cu grupul în care s-a administrat o doză inițială fixă de 300 mg (Tabelul 4).

A se vedea mai jos pentru informații specifice privind frecvența trombocitopeniei, anemiei și neutropeniei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie) inclusiv diagnosticele clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator au apărut la începutul tratamentului cu niraparib, iar incidența acestora a scăzut în timp.

În NOVA și PRIMA, paciențele eligibile pentru tratamentul cu Zejula au avut următorii parametrii hematologici la momentul inițial: număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1500 celule/ μ l; trombocite ≥ 100000 celule/ μ l și hemoglobină ≥ 9 g/dl (NOVA) sau ≥ 10 g/dl (PRIMA), înainte de începerea tratamentului. În cadrul programului clinic, reacțiile adverse hematologice au fost abordate prin monitorizare cu ajutorul testelor de laborator și modificări ale dozei (vezi pct. 4.2).

În PRIMA, la paciențele cărora li s-a administrat o doză inițială de Zejula pe baza greutății corporale inițiale sau a numărului inițial de trombocite, trombocitopenia de grad ≥ 3 , anemia și neutropenia au scăzut de la 48% la 21%, de la 36% la 23% și, respectiv, de la 24% la 15%, comparativ cu grupul în care s-a administrat o doză inițială fixă de 300 mg. Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei, anemiei și neutropeniei s-a înregistrat la 3%, 3% și respectiv 2% dintre paciențe.

Trombocitopenie

În PRIMA, 39% dintre paciențele tratate cu Zejula au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4, comparativ cu 0,4% dintre paciențele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 22 de zile (interval: 15 până la 335 zile) și cu o durată mediană de 6 zile (interval: 1 până la 374 zile). Întreruperea tratamentului din cauza trombocitopeniei s-a înregistrat la 4% dintre paciențele cărora li s-a administrat niraparib.

În NOVA, aproximativ 60% dintre paciențe au prezentat trombocitopenie de orice grad, iar 34% dintre paciențe au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4. La paciențele cu număr inițial de trombocite sub $180 \times 10^9/l$, trombocitopenia de orice grad a apărut la 76% dintre paciențe, iar trombocitopenia de gradul 3/4 a apărut la 45% dintre paciențe. Timpul median până la debutul trombocitopeniei indiferent de grad și al trombocitopeniei de gradul 3/4 a fost de 22 și, respectiv, de 23 zile. Frecvența cazurilor noi de trombocitopenie, după efectuarea unor modificări de doză intensive în timpul primelor două luni de tratament din Ciclul 4 a fost de 1,2%. Durata mediană a evenimentelor de trombocitopenie de orice grad a fost de 23 zile, iar durata mediană a trombocitopeniei de gradul 3/4 a fost de 10 zile. Paciențele tratate cu Zejula care dezvoltă trombocitopenie ar putea avea un risc crescut de hemoragie. În cadrul programului clinic, trombocitopenia a fost controlată prin monitorizarea rezultatelor de laborator, modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, atunci când a fost necesar (vezi pct. 4.2). Întreruperea tratamentului ca urmare a evenimentelor de trombocitopenie (trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite) a fost necesară la aproximativ 3% dintre paciențe.

În NOVA, 13% (48/367) dintre paciențe au prezentat sângerare cu trombocitopenie concomitentă; toate evenimentele de sângerare și care au apărut concomitent cu trombocitopenia au avut o severitate de gradul 1 sau 2, cu excepția unui singur eveniment cu peteșii și hematom de gradul 3, care a fost observat concomitent cu o reacție adversă gravă de pancitopenie. Trombocitopenia a apărut mai frecvent la paciențele al căror număr inițial de trombocite a fost mai mic de $180 \times 10^9/l$. Aproximativ 76% dintre paciențele cu număr de trombocite scăzut la momentul inițial ($< 180 \times 10^9/l$) cărora li s-a administrat Zejula au prezentat trombocitopenie de orice grad și 45% dintre paciențe au prezentat trombocitopenie de gradul 3/4. Pancitopenia a fost observată la $< 1\%$ dintre paciențele cărora li s-a administrat niraparib.

Anemie

În PRIMA, 31% dintre pacientele tratate cu Zejula au prezentat anemie de gradul 3/4, comparativ cu 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 80 de zile (interval: 15 până la 533 zile) și cu o durată mediană de 7 zile (interval: 1 până la 119 zile). Întreruperea tratamentului din cauza anemiei s-a înregistrat la 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat niraparib.

În NOVA, aproximativ 50% dintre paciente au prezentat anemie de orice grad, iar 25% dintre paciente au prezentat anemie de gradul 3/4. Timpul median până la debutul anemiei de orice grad a fost de 42 zile și, respectiv, de 85 zile în cazul anemiei de gradul 3/4. Durata mediană a anemiei de orice grad a fost de 63 zile și, respectiv, de 8 zile în cazul anemiei de gradul 3/4. Anemia de orice grad poate persista în timpul tratamentului cu Zejula. În cadrul programului clinic, anemia a fost controlată prin monitorizarea rezultatelor de laborator, modificarea dozei (vezi pct. 4.2) și transfuzii de masă eritrocitară, atunci când a fost necesar. Întreruperea tratamentului ca urmare a anemiei a fost necesară la 1% dintre paciente.

Neutropenie

În PRIMA, 21% dintre pacientele tratate cu Zejula au prezentat neutropenie de gradul 3/4, comparativ cu 1% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 29 de zile (interval: 15 până la 421 zile) și cu o durată mediană de 8 zile (interval: 1 până la 42 zile). Întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei s-a înregistrat la 2% dintre pacientele cărora li s-a administrat niraparib.

În NOVA, aproximativ 30% dintre paciente au prezentat neutropenie de orice grad, iar 20% dintre paciente au prezentat neutropenie de gradul 3/4. Timpul median până la debutul neutropeniei de orice grad a fost de 27 zile și, respectiv, de 29 zile în cazul evenimentelor de gradul 3/4. Durata mediană a neutropeniei de orice grad a fost de 26 zile și, respectiv, de 13 zile în cazul evenimentelor de gradul 3/4. În plus, pentru tratamentul neutropeniei s-a administrat concomitent factor de stimulare a coloniilor de granulocite (FSCG) la aproximativ 6% dintre pacientele tratate cu niraparib. Întreruperea tratamentului ca urmare a neutropeniei a fost necesară la 2% dintre paciente.

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută

În studiile clinice, MDS/AML a apărut la 1% pacienți cărora li s-a administrat Zejula, 41% dintre cazuri având un rezultat letal. Incidența a fost mai mare la pacienții cu cancer ovarian recidivat care au primit 2 sau mai multe linii de chimioterapie anterioară cu platină și cu gBRCAmut după o urmărire de supraviețuire de 75 de luni. Toți pacienții au avut potențiali factori care contribuie la dezvoltarea MDS/AML, după ce li s-a administrat chimioterapie anterioară cu medicamente pe bază de platină. Mulți primiseră și alte medicamente care deteriorează ADN-ului și radioterapie. Majoritatea raportărilor au fost la purtătorii gBRCAmut. Unii dintre pacienți aveau antecedente de cancer sau de supresie a măduvei osoase.

În PRIMA, incidența MDS/AML a fost de 2,3% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 1,6% la pacienții cărora li s-a administrat placebo la o urmărire de 74 luni.

În studiul NOVA la pacientele cu cancer ovarian recidivat cărora li s-au administrat cel puțin două linii anterioare de chimioterapie cu platină, incidența globală a MDS/AML a fost de 3,8% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 1,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo la o urmărire de 75 luni. În cohortele gBRCAmut și non-gBRCAmut, incidența MDS/AML a fost de 7,4% și 1,7% la pacienții cărora li s-a administrat Zejula și de 3,1% și, respectiv, 0,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Hipertensiune arterială

În cadrul studiului PRIMA, hipertensiunea arterială de gradul 3/4 a apărut la 6% dintre pacientele tratate cu Zejula, comparativ cu 1% dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo, cu un timp median de la prima doză până la primul debut de 50 de zile (interval: 1 până la 589 zile) și cu o durată mediană de 12 zile (interval: 1 până la 61 zile). Nicio pacientă nu a întrerupt tratamentul din cauza hipertensiunii arteriale.

În cadrul studiului NOVA, hipertensiunea arterială de orice grad a apărut la 19,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat Zejula. Hipertensiunea arterială de gradul 3/4 a apărut la 8,2% dintre paciente. Hipertensiunea arterială a fost controlată în mod adecvat cu medicamente antihipertensive. Întreruperea tratamentului ca urmare a hipertensiunii arteriale a fost necesară la < 1% dintre paciente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în caz de supradozaj cu Zejula și nu au fost stabilite simptomele de supradozaj. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsuri de susținere generale și să administreze tratamentul simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XK02.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Niraparibul este un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP), PARP1 și PARP2, care intervin în repararea ADN-ului. Studiile *in vitro* au arătat că citotoxicitatea indusă de niraparib poate implica inhibarea activității enzimice a PARP și formarea complexelor PARP-ADN în număr crescut, ceea ce duce la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și moarte celulară. Creșterea citotoxicității induse de niraparib a fost observată în linii celulare tumorale cu sau fără anomalii la nivelul genelor supresoare tumorale BRCA (*BReast CAncer*) 1 și 2. În xenogrefele tumorale derivate de la paciente cu cancer ovarian seros de grad înalt ortotopic (PDX) dezvoltate la șoarece, niraparibul a demonstrat o scădere a dezvoltării tumorale în tumori cu mutație BRCA 1 și 2, BRCA de tip sălbatic dar cu deficit de recombinare omologă (RO) și în tumori cu BRCA de tip sălbatic dar fără deficit de RO detectabil.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul ovarian

PRIMA a fost un studiu de fază 3 dublu orb, controlat cu placebo, în care pacientele (n = 733) cu răspuns complet sau parțial la chimioterapia de primă linie pe bază de platină au fost randomizate 2:1 pentru a li se administra niraparib sau placebo corespunzător. Studiul PRIMA a fost inițiat cu o doză inițială de 300 mg zilnic, la 475 de paciente (dintre care 317 au fost randomizate în brațul de tratament cu niraparib, versus 158 în brațul cu administrare de placebo), în cicluri continue de 28 de zile. Doza inițială în cadrul studiului PRIMA a fost modificată cu Amendamentul 2 al Protocolului. Din acel moment, pacientelor cu o greutate corporală inițială ≥ 77 kg și un număr inițial de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$ li s-a administrat niraparib 300 mg (n = 34) sau placebo zilnic (n = 21), în timp ce pacientelor cu o greutate corporală inițială < 77 kg sau număr inițial de trombocite $< 150000/\mu\text{l}$ li s-a administrat niraparib 200 mg (n = 122) or placebo zilnic (n = 61).

Pacientele au fost randomizate după terminarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină plus sau minus intervenție chirurgicală. Subiecții au fost randomizați în decurs de 12 săptămâni din momentul primei zile a ultimului ciclu de chimioterapie. Subiecților li s-au administrat ≥ 6 și ≤ 9

cicluri de tratament pe bază de platină. După intervenția chirurgicală de citoreducție, subiecților le-au fost administrate ≥ 2 cicluri de tratament pe bază de platină post-operator. Paciente care li s-a administrat bevacizumab în cadrul chimioterapiei, dar nu li s-a putut administra bevacizumab ca tratament de întreținere nu au fost excluse din studiu. Pacientelor nu li s-a putut administra tratament inhibitor PARP (PARPi), inclusiv niraparib. Paciente care li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă urmată de o intervenție chirurgicală de citoreducție pot fi cu boală reziduală vizibilă sau fără boală reziduală. Paciente cu boală de stadiul III care au avut citoreducție completă (adică fără boală reziduală vizibilă) după intervenția chirurgicală inițială de citoreducție au fost excluse. Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns în timpul tratamentului de primă linie pe bază de platină (răspuns complet, versus răspuns parțial), de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante (CTNA) (Da, versus Nu) și de statusul deficitului de recombinare omologă (DRO) [pozitiv (deficit RO), versus negativ (RO competent) sau nedeterminat]. Testarea pentru DRO a fost efectuată utilizând testul DRO pe țesutul tumoral obținut în momentul diagnosticului inițial. Valoarea CA-125 trebuie să fie în intervalul normal (sau o scădere a CA-125 cu $> 90\%$) în timpul tratamentului de primă linie al pacientei și să fie constantă timp de cel puțin 7 zile.

Paciente au început tratamentul în Ciclul 1/Ziua 1 (C1/Z1) cu niraparib 200 sau 300 mg sau li s-a administrat placebo corespunzător zilnic, în cicluri continue de 28 de zile. Vizitele la clinică au avut loc în fiecare ciclu (4 săptămâni $\pm$ 3 zile).

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), determinată prin evaluare centrală independentă în regim orb (ECIO) per RECIST, versiunea 1.1. Testarea SFP a fost efectuată ierarhic: mai întâi în populația cu deficit de RO, apoi în populația generală. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SFP după prima terapie ulterioară (SFP2) și supraviețuirea generală (SG) (Tabelul 5). Vârsta medie a fost de 62 de ani, în rândul pacienților randomizați în grupul de tratament cu niraparib (între 32 și 85 ani) sau placebo (între 33 și 88 ani). Optzeci și nouă la sută din toate pacientele erau de rasă albă. Șaizeci și nouă la sută dintre pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib și 71% dintre pacientele randomizate în grupul cu administrare de placebo au avut un ECOG de 0 la momentul inițial al studiului. În populația generală, 65% dintre paciente au avut boală stadiul III și 35% au avut boală stadiul IV. În populația generală, localizarea tumorii primare la majoritatea pacienților a fost la nivelul ovarului ($\geq 80\%$); cele mai multe paciente ($> 90\%$) au avut tumori cu histologie seroasă. La șaizeci și șapte la sută dintre paciente s-a administrat NACT. Șaizeci și nouă la sută dintre paciente au avut un răspuns complet la chimioterapia de primă linie pe bază de platină. La un total de 6 paciente din grupul tratat cu Zejula s-a administrat bevacizumab ca tratament anterior pentru cancerul ovarian.

Studiul PRIMA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib, comparativ cu placebo, în populația cu deficit de RO și în populația generală (Tabelul 5 și Figurile 1 și 2). Rezultatele eficacității pentru analiza finală a datelor SG sunt prezentate în Tabelul 5.

Criteriile finale secundare de eficacitate au inclus SFP după primul tratament ulterior (SFP2) și SG (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea - studiul PRIMA

	Populația cu deficit RO		Populația generală	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Criteriul final principal (determinat prin ECIO)				
Mediana SFP, luni (ÎÎ 95%)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
Valoarea p	<0,0001		<0,0001	
Criteriile secundare ^{a,b,c}				
Mediana SFP2, luni (ÎÎ 95%)	43,4 (37.2, 54.1)	39,3 (30,3, 55,7)	30,1 (27,1, 33,1)	27,6 (24,2, 33,1)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,87 (0,66, 1,17)		0,96 (0,79, 1,17)	
Mediana SG, luni Indice de risc (ÎÎ 95%)	71,9 (55,5, NE)	69,8 (51,6, NE)	46,6 (43,7, 52,8)	48,8 (43,1, 61,0)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,95 (0,70, 1,29)		1,01 (0,84, 1,23)	

SFP = supraviețuire fără progresie; Î = interval de încredere; NE = neevaluabil; SFP2 = SFP după prima terapie ulterioară; SG = supraviețuirea globală;

^a Date bazate pe analiza finală.

^b În populația cu deficit de RO și în populația generală, 15,8% și, respectiv, 11,7% dintre pacienții din brațul Zejula au primit ulterior terapie PARPi.

^c În populația cu deficit de RO și în populația generală, 48,4% și, respectiv, 37,8% dintre pacienții cu placebo au primit ulterior terapie PARPi.

^d Maturitatea datelor SG pentru populația cu deficit de RO și populația generală a fost de 49,6% și, respectiv, 62,5%.

Figura 1: Supraviețuirea fără progresie la paciențele cu tumori cu deficit de RO - PRIMA (ITT)

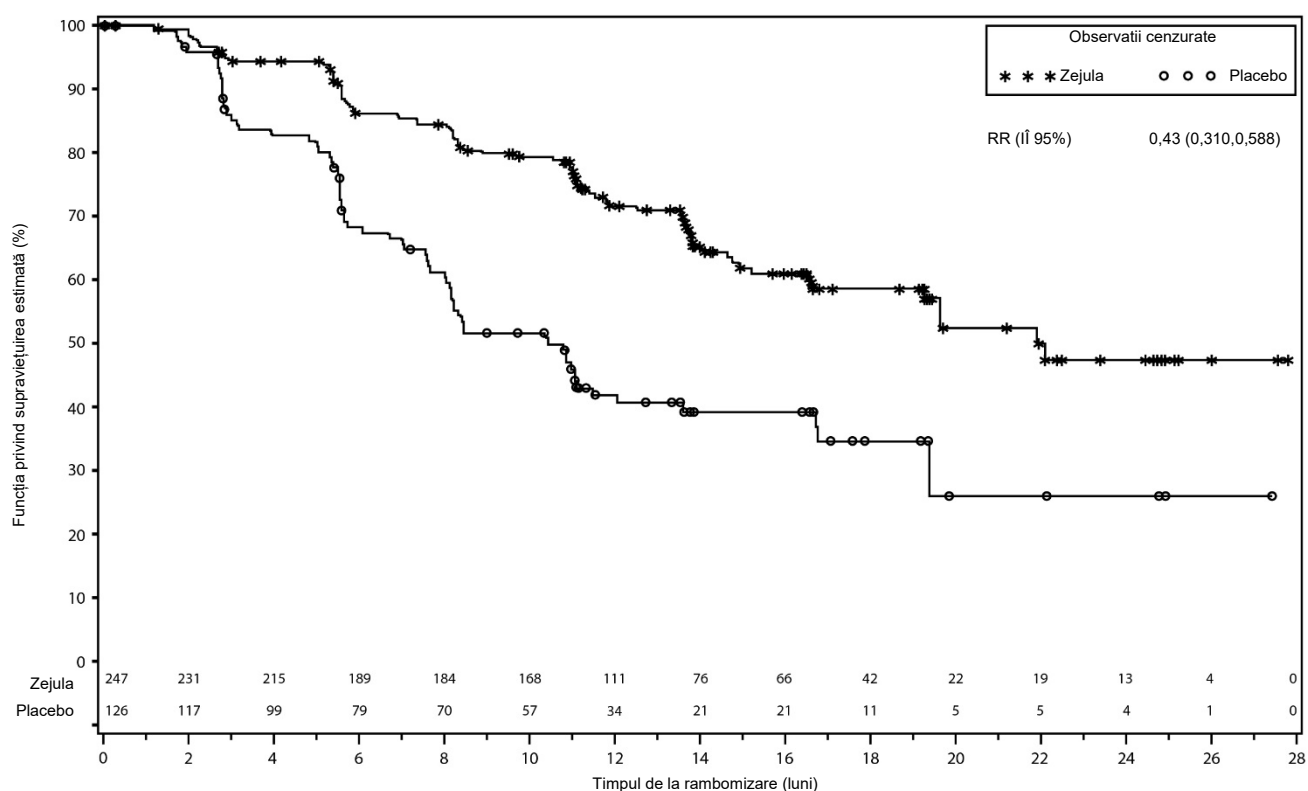
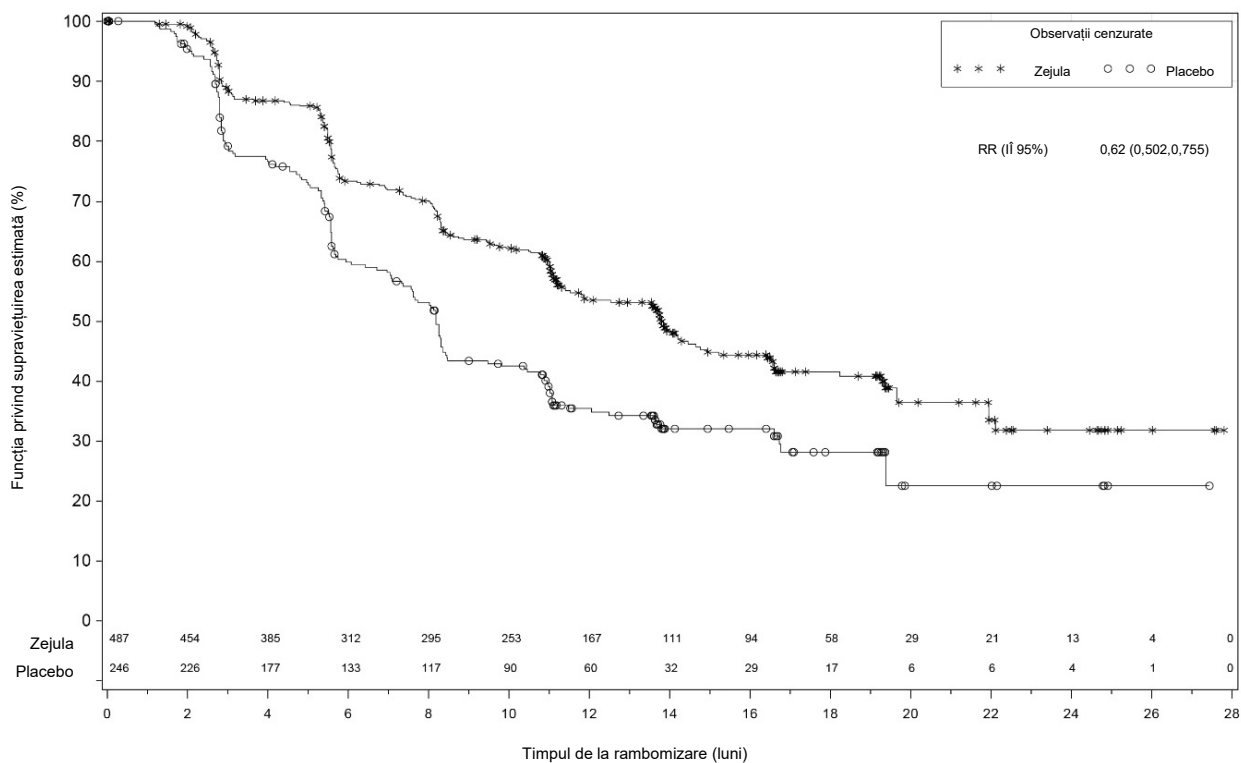


Figura 2: Supraviețuirea fără progresie în populația generală – PRIMA (ITT)



Analize de subgrup a SFP

În cadrul populației cu deficit de RO, s-a observat un indice de risc al SFP de 0,40 (Î 95%: 0,27; 0,62)

în subgrupul de paciente cu neoplasm ovarian cu mutație *BRCA* (n = 223). În subgrupul pacientelor cu deficit de RO fără o mutație *BRCA* (n = 150), s-a observat un indice de risc de 0,50 (ÎI 95%: 0,31; 0,83).

Mediana SFP în populația RO competentă (n = 249) a fost de 8,1 luni pentru pacienții randomizați cu Zejula comparativ cu 5,4 luni pentru placebo cu un indice de risc de 0,68 (ÎI 95%: 0,49; 0,94).

În analizele de subgrup exploratorii ale pacientelor cărora li s-a administrat o doză de Zejula de 200 sau 300 mg, pe baza greutății corporale inițiale sau a numărului inițial de trombocite, s-a observat o eficacitate comparabilă (SFP evaluată de către investigator), cu un indice de risc pentru SFP de 0,54 (ÎI 95%: 0,33; 0,91) la populația cu deficit de RO și cu un indice de risc de 0,68 (ÎI 95%: 0,49; 0,94) în populația generală. În subgrupul cu RO competent, administrarea unei doze de 200 mg a părut să confere un efect mai redus al tratamentului, comparativ cu doza de 300 mg.

Analize de subgrup privind SG

În subgrupul pacienților cu deficit de RO cu cancer ovarian cu mutație *BRCA* (n = 223), s-a observat un indice de risc pentru SG de 0,94 (ÎI 95%: 0,63, 1,41). În subgrupul de pacienți cu deficit de RO fără mutație *BRCA* (n = 149), s-a observat un indice de risc de 0,97 (ÎI 95%: 0,62, 1,53).

Mediana SG în populația RO competentă (n = 249) a fost de 36,6 luni pentru pacienții randomizați cu Zejula comparativ cu 32,2 luni pentru placebo, cu un indice de risc de 0,93 (ÎI 95%: 0,69, 1,26).

Tratamentul de întreținere al cancerului ovarian recurent sensibil la compuși pe bază de platină

Siguranța și eficacitatea clinică a niraparibului ca tratament de întreținere au fost studiate în cadrul unui studiu clinic de fază 3, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (NOVA) efectuat la paciente cu forme recidivante de cancer ovarian epitelial seros predominant de grad înalt, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, cu tumori sensibile la compuși pe bază de platină, sensibilitatea fiind definită prin răspunsul complet (RC) sau parțial (RP) timp de peste șase luni la penultimul tratament cu compuși pe bază de platină. Pentru a fi eligibilă pentru tratamentul cu niraparib, pacienta trebuia să prezinte încă răspuns (RC sau RP) după terminarea ultimului regim de chimioterapie bazat pe săruri de platină. Concentrațiile CA-125 trebuiau să fie normale (sau să prezinte o scădere de > 90% a CA-125 față de momentul inițial) după ultimul tratament cu săruri de platină și să fi rămas stabile timp de cel puțin 7 zile. Pacientelor nu trebuia să li se fi administrat anterior tratament cu PARPi, inclusiv Zejula. Pacientele eligibile au fost distribuite în una din două cohorte, în funcție de rezultatele unui test privind mutațiile *BRCA* (*g-BRCA*) în liniile germinale (*gBRCAmut*). În cadrul fiecărei cohorte, pacientele au fost randomizate în raport de 2:1, pentru a li se administra niraparib și placebo. Pacientele au fost repartizate în cohorta *gBRCAmut* pe baza probelor de sânge pentru analiza *gBRCA* recoltate înainte de randomizare. Testarea pentru mutația tumorală *BRCA* (*tBRCA*) și DRO a fost efectuată prin intermediul testului HRD pe țesut tumoral recoltat la momentul diagnosticului inițial sau la momentul recidivei.

Randomizarea în cadrul fiecărei cohorte a fost stratificată în funcție de timpul până la progresia bolii după penultimul tratament pe bază de platină, înainte de înrolarea în studiu (între 6 și < 12 luni și ≥ 12 luni), administrarea sau nu a bevacizumabului în asociere cu penultimul sau ultimul tratament cu săruri de platină; și cel mai bun răspuns pe parcursul celui mai recent tratament cu săruri de platină (răspuns complet și răspuns parțial).

Pacientele au început tratamentul în Ciclul 1/Ziua 1 (C1/Z1) cu niraparib 300 mg sau cu placebo corespunzător, administrat zilnic, în cicluri continue de 28 zile. Vizitele la clinică au avut loc în cadrul fiecărui ciclu (4 săptămâni ± 3 zile).

În cadrul studiului NOVA, 48 % dintre paciente au avut o întrerupere a administrării dozei în Ciclul 1. Aproximativ 47 % dintre paciente au reînceput tratamentul cu o doză redusă în Ciclul 2.

Doza cel mai frecvent utilizată la pacientele tratate cu niraparib în cadrul studiului NOVA a fost de 200 mg.

Supraviețuirea fără progresia (SFP) bolii a fost determinată pe baza RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Criterii pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1) sau a semnelor și simptomelor clinice și a concentrațiilor crescute de CA-125. SFPB a fost măsurată din momentul randomizării (care a avut loc la cel mult 8 săptămâni după terminarea regimului chimioterapic) până la progresia bolii sau deces.

Analiza primară a eficacității pentru SFPB a fost stabilită printr-o evaluare independentă centrală, în regim orb, fiind definită prospectiv și evaluată separat pentru cohorta gBRCAmut și pentru cohorta nongBRCAmut. Analizele de supraviețuire globală (SG) au fost evaluări secundare ale rezultatului.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus intervalul de timp fără chimioterapie (IFC), timpul până la primul tratament succesiv (TPTS), SFPB după primul tratament succesiv (SFPB2), și SG.

Caracteristicile demografice, caracteristicile bolii la momentul inițial și antecedentele legate de tratament au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament cu niraparib și cu placebo în cele două cohorte, cu gBRCAmut (n = 203) și fără BRCAmut (n = 350). Vârstele mediane au fost cuprinse între 57 și 63 ani la nivelul tuturor brațelor de tratament și cohortelor. În cadrul fiecărei cohorte, sediul primar al tumorii la majoritatea pacientelor (> 80%) a fost ovarul; majoritatea pacientelor (> 84%) au avut tumori cu histologie seroasă. La o proporție mare a pacientelor din ambele brațe de tratament din ambele cohorte se administraseră anterior 3 sau mai multe linii de chimioterapie, incluzând 49% și 34% dintre pacientele tratate cu niraparib în cohorta cu gBRCAmut și, respectiv, în cea fără mutații gBRCA. Pacientele aveau, în majoritate, vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani (78%), erau de rasă caucaziană (86%) și aveau un scor de performanță ECOG de 0 (68%).

În cadrul cohortei cu gBRCAmut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de brațul cu administrare de placebo (14 și, respectiv, 7 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu administrare de placebo (54,4% și, respectiv, 16,9%).

În cadrul cohortei globale fără gBRCAmut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de cel cu administrare de placebo (8 și, respectiv, 5 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu placebo (34,2% și, respectiv, 21,1%).

Studiul și-a întrunit obiectivul principal reprezentat de îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere statistic a SFPB pentru tratamentul de întreținere cu niraparib în monoterapie, comparativ cu placebo, atât în cadrul cohortei cu gBRCAmut, cât și în cadrul cohortei globale fără gBRCAmut. Tabelul 6 și Figurile 3 și 4 prezintă rezultatele pentru criteriul de evaluare principal reprezentat de SFPB la nivelul populațiilor incluse în evaluarea primară a eficacității (cohorta gBRCAmut și cohorta globală fără gBRCAmut).

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor pentru obiectivul primar din cadrul studiului NOVA

	Cohorta gBRCAmut		Cohorta fără gBRCAmut	
	Zejula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zejula (N = 234)	Placebo (N = 116)
Valoarea mediană a SFPB (Î 95%)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Risc relativ (Zejula:Placebo) (Î 95%)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

PFS = supraviețuire fără progresie; Î = intervalul de încredere; NE = neevaluabil

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta cu gBRCAmut pe baza evaluării IRC – NOVA (ITT)

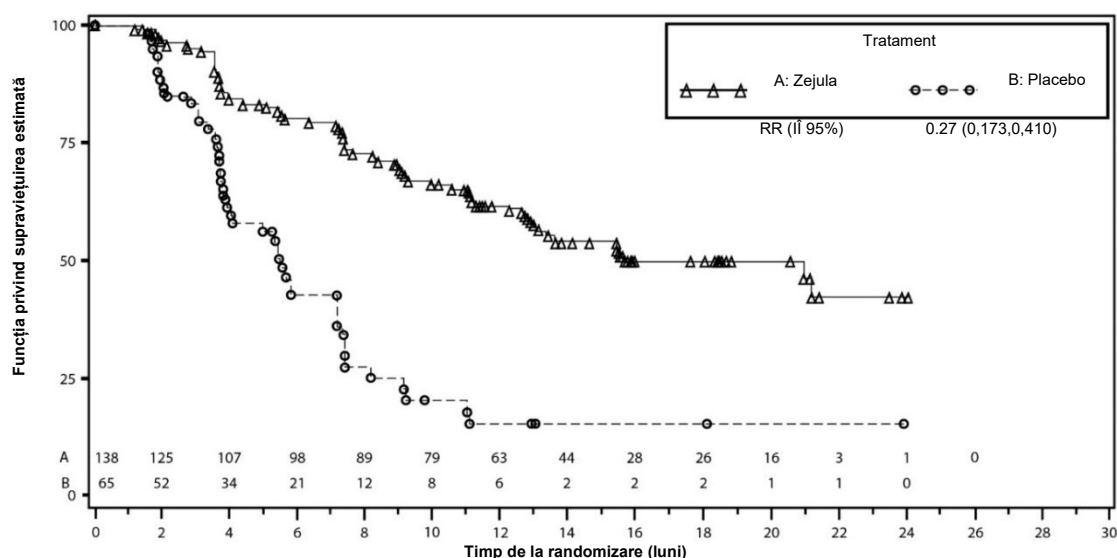
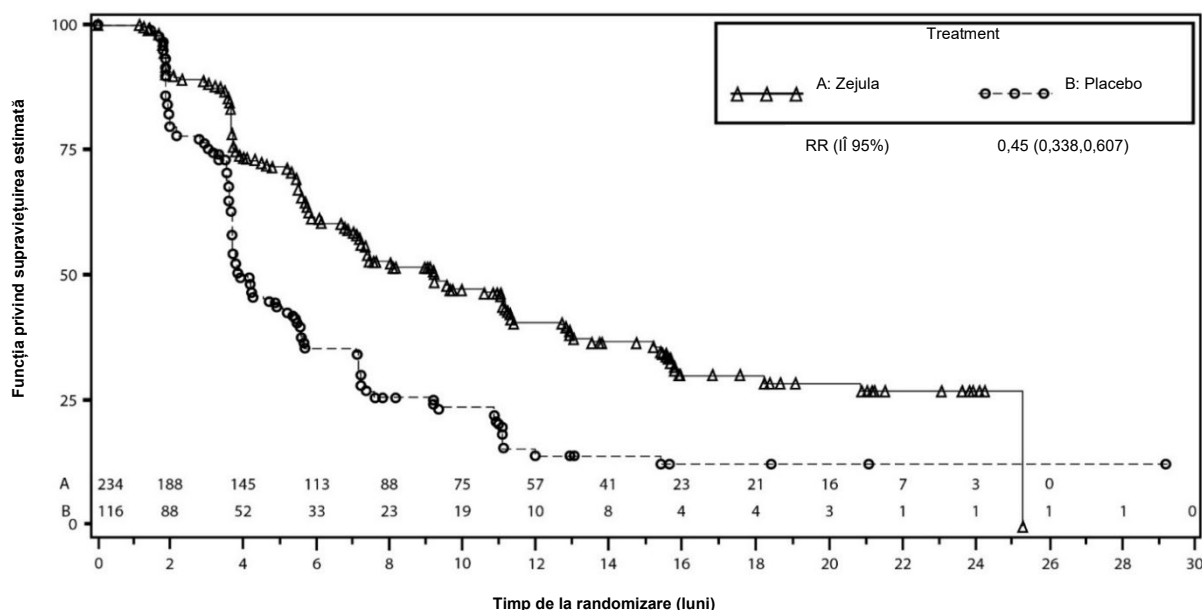


Figura 4: Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta globală fără gBRCAmut pe baza evaluării IRC - NOVA (populația ITT))



Obiective secundare privind eficacitate în NOVA

La analiza finală, mediana PFS2 în cohorta gBRCAmut a fost de 29,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 22,7 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,70; ÎI 95%: 0,50, 0,97). Mediana PFS2 în cohorta non-gBRCAmut a fost de 19,5 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 16,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,80; ÎI 95%: 0,63, 1,02).

La analiza finală a supraviețuirii globale, SG mediană în cohorta gBRCAmut (n = 203) a fost de 40,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 38,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,85; ÎI 95%: 0,61, 1,20). Maturitatea cohorței pentru cohorta gBRCAmut a fost de 76%. SG mediană în cohorta non-gBRCAmut (n = 350) a fost de 31,0 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 34,8 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 1,06; ÎI 95%: 0,81, 1,37). Maturitatea

cohortei pentru cohorta non-gBRCAmut a fost de 79%.

Rezultatele raportate de către pacienți

Datele privind rezultatele raportate de către pacienți furnizate de instrumente validate de cercetare (FOSI și EQ-5D) indică faptul că pacienții tratați cu niraparib nu au raportat nicio diferență față de placebo privind parametrii asociați cu calitatea vieții (quality of life, QoL).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zejula la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian, cu excepția rhabdomyosarcomului și a tumorilor cu celule germinale (vezi pct. 4.2 pentru informațiile privind administrarea la copii și adolescenți). Cu toate acestea, dezvoltarea pediatrică a fost realizată la copii și adolescenți cu alte afecțiuni oncologice.

Într-un studiu de fază 1 (SCOOP), siguranța, farmacocinetica și activitatea antitumorală a Zejula în asociere cu dostarlimab au fost evaluate la 47 de copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare, inclusiv osteosarcom și neuroblastom. Pacienților cu vârsta cuprinsă între 5 și <18 ani li s-a administrat Zejula în doză de 75 până la 200 mg zilnic.

Studiul a fost întrerupt prematur din cauza toxicităților observate, concomitent cu eficacitatea insuficientă. Nu a fost observat niciun răspuns terapeutic la cei 17 pacienți cu osteosarcom sau neuroblastom incluși în partea de extindere a studiului. Profilul de siguranță al asocierii la copii și adolescenți nu poate fi considerat stabilit, din cauza numărului limitat de pacienți copii și adolescenți evaluați și a expunerii limitate. Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze unice de niraparib 300 mg în condiții de repaus alimentar, niraparibul a fost măsurabil în plasmă în interval de 30 minute și concentrația plasmatică maximă medie (C_{max}) pentru niraparib a fost atinsă în 3 ore până la 5 ore (interval 508-875 ng/ml în cadrul studiilor). După administrarea pe cale orală a mai multor doze de niraparib, cuprinse între 30 mg și 400 mg, o dată pe zi, acumularea niraparibului a fost de aproximativ 2-3 ori mai mare.

Expunerea sistemică (C_{max} și ASC) la niraparib a crescut proporțional cu doza, atunci când doza de niraparib a fost crescută de la 30 mg la 400 mg. Biodisponibilitatea absolută a niraparibului a fost de aproximativ 73%, ceea ce indică un efect de prim pasaj hepatic minim. Într-o analiză farmacocinetică populațională a niraparib, variabilitatea interindividuală a biodisponibilității a fost estimată la un coeficient de variație (CV) de 33,8%.

După o masă bogată în grăsimi la pacienții cu tumori solide, C_{max} și ASC_{inf} ale niraparibului sub formă de comprimate au crescut cu 11% și, respectiv, 28%, în comparație cu condițiile de repaus alimentar (vezi pct. 4.2).

S-a demonstrat că formele farmaceutice sub formă de comprimat filmat și capsulă sunt bioechivalente. După administrarea fie a unui comprimat de 300 mg, fie a trei capsule de 100 mg de niraparib la 108 pacienți cu tumori solide în condiții de repaus alimentar, intervalele de încredere de 90% ale raporturilor dintre mediile geometrice pentru comprimat comparativ cu capsulele pentru C_{max} , ASC_{last} și ASC_{∞} s-au încadrat în limitele de bioechivalență (0,80 și 1,25).

Distribuție

Niraparibul se leagă în proporție moderată de proteinele din plasma umană (83%), în special de

albumina serică. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale cu niraparib, volumul aparent de distribuție (V_d/F) a fost de 1,206 l (bazat pe o pacientă cu greutatea de 70 kg) la pacientele cu cancer (CV 18,4%), ceea ce indică o distribuție tisulară extensivă a niraparibului.

Metabolizare

Niraparibul este metabolizat în principal de către carboxilesteraze (CE) pentru a forma metabolitul inactiv principal, M1. În cadrul unui studiu privind echilibrul de masă, M1 și M10 (glucuronoconjugăți M1 formați ulterior) au fost metaboliiți circulanți principali.

Eliminare

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de niraparib 300 mg, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al niraparibului a fost cuprins între 44 și 54 ore (aproximativ 2 zile) în cadrul studiilor. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul total aparent (Cl/F) al niraparibului a fost de 15,9 l/oră la pacientele cu cancer (CV 24%).

Niraparibul este eliminat în principal pe căi hepatobiliare și renale. În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de [^{14}C] niraparib 300 mg, în medie 86,2% (interval cuprins între 71% și 91%) din doză a fost regăsită în urină și materii fecale în decurs de 21 zile. Recuperarea dozei marcate radioactiv în urină a fost de 47,5% din doza administrată (interval cuprins între 33,4% și 60,2%), iar în materiile fecale a fost de 38,8% (interval cuprins între 28,3% și 47%) din doza administrată. În probele cumulate recoltate în decurs de 6 zile, 40% din doza administrată a fost recuperată din urină în principal sub formă de metaboliți și 31,6% din doza administrată a fost recuperată din materiile fecale, în principal sub formă de niraparib nemodificat.

Studii in vitro

Niraparib este un inductor al CYP1A2 *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Niraparib este un substrat al gpP și BCRP. Totuși, datorită permeabilității ridicate și a biodisponibilității mari a niraparibului, riscul unor interacțiuni clinice relevante cu medicamente care inhibă acești transportori este puțin probabil.

Niraparib este un inhibitor al gpP, BCRP, MATE1/2K și al transportorului 1 al cationului organic (OCT1) *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, pacientele cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei cuprins între 60 și 90 ml/min) și insuficiență renală moderată (30-60 ml/min) au avut un clearance ușor redus al niraparib, comparativ cu persoanele cu funcție renală normală. Diferența în expunere nu este considerată a impune modificarea dozei. În cadrul studiilor clinice nu au fost identificate paciente cu insuficiență renală preexistentă severă sau boală renală în stadiu terminal tratate prin hemodializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studiile clinice la paciente, insuficiența hepatică ușoară preexistentă ($n = 155$) nu a influențat clearance-ul niraparibului. Într-un studiu clinic efectuat la pacientele cu cancer, care a utilizat criteriile NCI-ODWG pentru a clasifica gradul de insuficiență hepatică, ASC_{inf} a niraparib la pacientele cu insuficiență hepatică moderată ($n=8$) a fost de 1,56 (II 90%: 1,06, 2,30) ori mai mare decât ASC_{inf} a niraparib la pacientele cu funcție hepatică normală ($n=9$) după administrarea unei singure doze de 300 mg. Ajustarea dozei de niraparib este recomandată la pacientele cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2). Insuficiența hepatică moderată nu a avut un efect asupra C_{max} a niraparib sau asupra legării de proteine a niraparib.

Farmacocinetica niraparibului nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Greutate corporală, vârstă și rasă

S-a demonstrat că creșterea greutății corporale crește volumul de distribuție al niraparib în analiza farmacocinetică populațională. Nu a fost identificat niciun impact al greutății corporale asupra clearance-ului niraparib sau asupra expunerii generale.

Vârsta (interval 26 până la 91 ani) nu a fost un factor semnificativ asupra clearance-ului sau a volumului de distribuție a niraparibului în analiza farmacocinetică populațională.

Nu există suficiente date la toate rasele pentru a concluziona cu privire la impactul rasei asupra farmacocineticii niraparib.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază 1 (SCOOP), farmacocinetica niraparibului a fost evaluată la 44 de copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare. Deși a fost inițiat un studiu clinic pentru evaluarea farmacocineticii la acest grup de vârstă, studiul a fost întrerupt prematur. În consecință, datele farmacocinetice obținute au fost limitate și insuficiente pentru a caracteriza în mod fiabil expunerea la pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță

In vitro, niraparibul a inhibat transportorul de dopamină DAT la concentrații plasmatice inferioare valorilor de expunere la om. La șoareci, administrarea de doze unice de niraparib a crescut concentrațiile intracelulare de dopamină și metaboliți la nivelul cortexului. În cadrul unui din două studii clinice cu doză unică efectuate la șoareci s-a observat o activitate locomotorie scăzută. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații. Nu a fost observat niciun efect asupra parametrilor comportamentali și/sau neurologici în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate la șobolan și câine, la niveluri de expunere SNC estimate a fi similare sau inferioare nivelurilor de expunere terapeutică anticipate.

Toxicitatea după doze repetate

S-a observat spermatogeneză redusă la șobolan și câine la valori de expunere inferioare celor observate clinic și a fost în mare parte reversibilă în interval de 4 săptămâni de la oprirea administrării dozei.

Genotoxicitate

Niraparibul nu a fost mutagen în cadrul testului mutațiilor genice inverse la bacterii (Ames), dar a fost clastogen în cadrul unui test *in vitro* privind aberațiile cromozomiale la mamifere și în cadrul unui test *in vivo* pe micronuclei de măduvă osoasă la șobolan. Această clastogenicitate a fost consecventă cu instabilitatea genomică care a rezultat din farmacologia primară a niraparibului și indică potențialul de genotoxicitate la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la animale.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu niraparib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Crospovidonă
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină (E 460)
Povidonă (E 1201)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E 1203)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare, se păstrează în ambalajul original pentru a proteja comprimatele de absorbția apei în condiții de umiditate ridicată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere OPA/aluminiu/PVC/aluminiu/vinil/acrilic în cutii a câte 84 și 56 comprimate filmate sau blistere OPA/aluminiu/PVC/aluminiu/vinil/acrilic/hârtie cu sistem de închidere securizat pentru copii în cutii a câte 84 și 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Capsule și comprimate filmate:
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

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

sau

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zejula 100 mg capsule
niraparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză și tartrazină (E 102). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

84 × 1 capsule

56 × 1 capsule

28 × 1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zejula

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zejula 100 mg capsule
niraparib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zejula 100 mg comprimate filmate
niraparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Fiecare comprimat filmat conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1235/004 56 comprimate filmate
EU/1/17/1235/005 84 comprimate filmate
EU/1/17/1235/006 56 comprimate filmate în blistere cu sistem de închidere securizat pentru copii
EU/1/17/1235/007 84 comprimate filmate în blistere cu sistem de închidere securizat pentru copii

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zejula comprimat

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zejula 100 mg comprimate
niraparib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zejula 100 mg capsule niraparib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zejula și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zejula
3. Cum să luați Zejula
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zejula
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zejula și pentru ce se utilizează

Ce este Zejula și cum acționează

Zejula conține substanța activă niraparib. Niraparibul este un tip de medicament anticanceros, numit inhibitor al PARP. Inhibitorii PARP blochează o enzimă numită poli [adenozină difosfat riboză] polimerază (PARP). Enzima PARP ajută celulele în repararea ADN-ului deteriorat și, ca urmare, prin blocarea acesteia, ADN-ul celulelor canceroase nu poate fi reparat. Acest lucru determină moartea celulei tumorale, ajutând la controlarea cancerului.

Pentru ce se administrează Zejula

Zejula se administrează la femei adulte pentru tratamentul cancerului ovarian, cancerului trompelor uterine (parte a sistemului reproducător feminin care conectează ovarele cu uterul) sau cancerului peritoneului (membrana care căptușește abdomenul).

Zejula se administrează pentru tratamentul cancerului care:

- a răspuns la primul tratament cu chimioterapie pe bază de compuși de platină, sau
- a revenit (recidivat) după ce inițial răspunsese la tratamentul anterior cu chimioterapie standard pe bază de compuși de platină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zejula

Nu luați Zejula

- dacă sunteți alergică la niraparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte de a lua sau în timp ce luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Număr scăzut al celulelor din sânge

Zejula scade numărul de celule din sânge, cum sunt celulele roșii (anemie), celulele albe (neutropenie) sau trombocitele (trombocitopenie). Semnele și simptomele pe care este necesar să le urmăriți includ febră sau infecție, vânătăi sau sângerări anormale (vezi pct. 4 pentru mai multe informații). Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge pe parcursul tratamentului.

Sindrom mielodisplazic/leucemie acută mieloidă

Rar, un număr scăzut al celulelor din sânge poate fi un semn de probleme mai grave la nivelul măduvei osoase, cum sunt sindromul mielodisplazic (SMD) sau leucemia mieloidă acută (LMA). Este posibil ca medicul să dorească să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica prezența acestor probleme.

Tensiune arterială mare

Zejula poate provoca tensiune arterială mare, care poate fi severă în unele cazuri. Medicul dumneavoastră vă va măsura periodic tensiunea arterială pe parcursul tratamentului. Este de asemenea posibil ca medicul să vă prescrie medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și să modifice doza de Zejula, dacă este necesar. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să vă monitorizați tensiunea arterială acasă și să vă instruiască când să îl/o contactați în cazul creșterii tensiunii arteriale.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

O reacție adversă neurologică rară numită SEPR a fost asociată cu tratamentul cu Zejula. Dacă aveți dureri de cap, modificări ale vederii, confuzie sau convulsii, cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să li se administreze Zejula. Siguranța și eficacitatea Zejula nu au fost stabilite pentru această grupă de vârstă.

Zejula împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Zejula poate afecta modul în care acționează alte medicamente. Este deosebit de important să menționați orice medicamente care conțin substanța activă metformin (utilizată pentru scăderea nivelului de zahăr din sânge), deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de metformin.

Sarcina

Zejula nu trebuie administrat în timpul sarcinii, deoarece poate dăuna copilului dumneavoastră. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive foarte eficiente în timp ce luați Zejula și să continuați utilizarea metodelor contraceptive foarte eficiente timp de 6 luni după ce ați luat ultima doză. Medicul dumneavoastră vă va cere să confirmați faptul că nu sunteți gravidă prin efectuarea unui test de sarcină, înainte de începerea tratamentului. Adresați-vă imediat medicului dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Zejula.

Alăptarea

Zejula nu trebuie administrat dacă alăptați, deoarece trece în laptele uman. Dacă alăptați, trebuie să opriți alăptarea înainte de a începe să luați Zejula și nu trebuie să reluați alăptarea mai devreme de 1 lună după administrarea ultimei doze. Adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Zejula poate cauza stări de slăbiciune, dificultăți de concentrare, oboseală sau amețală

și astfel să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Fiți prudentă atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Zejula conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Zejula conține tartrazină (E 102)

Aceasta poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Zejula

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Pentru cancerul ovarian care a răspuns la primul tratament cu chimioterapie pe bază de compuși de platină

Doza inițială recomandată este de 200 mg (două capsule de 100 mg), luate împreună o dată pe zi, cu sau fără alimente. Dacă aveți o greutate corporală ≥ 77 kg și aveți un număr de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$ înainte de începerea tratamentului, doza inițială recomandată este de 300 mg (trei capsule de 100 mg), luate împreună o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Pentru cancerul ovarian care a revenit (recidivat)

Doza inițială recomandată este de 300 mg (3 capsule de 100 mg), administrate împreună o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Luați Zejula la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Vă poate fi de ajutor în ameliorarea stării de greață să luați Zejula înainte de a merge la culcare.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de inițiere dacă aveți probleme la nivelul ficatului.

Înghițiți capsulele întregi, cu apă. Nu mestecați sau zdrobiți capsulele. Aceasta va asigura că medicamentul acționează cât mai bine posibil.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică dacă aveți reacții adverse (cum sunt greață, oboseală, sângerare/vânătăi anormale, anemie).

Medicul dumneavoastră vă va efectua controale periodice și, în mod normal, veți continua să luați Zejula atâta timp cât aveți beneficii și nu prezentați nicio reacție adversă inacceptabilă.

Dacă luați mai mult Zejula decât trebuie

Dacă luați mai mult decât doza recomandată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Zejula

Nu luați o doză suplimentară dacă omiteți o doză sau dacă aveți vărsături după ce ați luat Zejula. Luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse GRAVE, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Vânătași sau sângerare care durează mai mult decât de obicei, în cazul în care vă răniți – acestea pot fi semne de scădere a numărului trombocitelor în sânge (trombocitopenie).
- Respirație dificilă, senzație de oboseală foarte puternică, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi semne ale numărului scăzut de celule roșii în sânge (anemie).
- Febră sau infecție – numărul scăzut de celule albe în sânge (neutropenie) poate crește riscul dumneavoastră de infecție. Semnele pot include febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau confuzie, tuse, durere sau senzație de arsură la urinare. Unele infecții pot fi grave și pot duce la deces.
- Scădere a numărului de celule albe în sânge (leucopenie).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacție alergică (inclusiv reacție alergică severă care poate pune viața în pericol). Semnele includ erupție trecătoare pe piele în relief asociată cu mâncărime (urticarie) și umflături-uneori la nivelul feței sau al gurii (angioedem), care pot cauza dificultăți ale respirației și colaps sau pierdere a cunoștinței.
- Număr scăzut de celule din sânge din cauza unei probleme la nivelul măduvei osoase sau a cancerului de sânge care începe la nivelul măduvei de la „sindrom mielodisplazic” (SMD) sau „leucemie mieloidă acută” (LMA).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Febră cu număr scăzut de celule albe în sânge (neutropenie febrilă)
- Scădere a numărului de celule roșii, albe și trombocite în sânge (pancitopenie)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Creștere bruscă a tensiunii arteriale, care poate fi o urgență medicală ce poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.
- Afecțiune a creierului cu simptome care includ crize de epilepsie (convulsii), durere de cap, confuzie și modificări ale vederii (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR), care este o urgență medicală care poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați alte reacții adverse. Acestea pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Senzație de greață (greață)
- Scădere a numărului de celule albe în sânge
- Scădere a numărului de trombocite în sânge
- Scădere a numărului de celule roșii în sânge (anemie)
- Senzație de oboseală
- Senzație de slăbiciune
- Constipație
- Vărsături
- Durere de stomac
- Incapacitate de a adormi
- Durere de cap
- Scădere a poftei de mâncare
- Secreții nazale sau nas înfundat
- Diaree
- Respirație dificilă
- Durere de spate

- Durere articulară
- Tensiune arterială mare
- Indigestie (dispepsie)
- Amețeli
- Tuse
- Infecție la nivelul tractului urinar
- Palpitații (senzația că inima nu bate regulat sau bate mai puternic decât de obicei)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții similare arsurilor solare în urma expunerii la lumină
- Umflare a labei piciorului, gleznelor, picioarelor și/sau mâinilor
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge
- Inflamație sau umflare a căilor aeriene dintre gură, nas și plămâni, bronșită
- Balonare abdominală
- Senzație de îngrijorare, nervozitate sau neliniște
- Stări de tristețe, depresie
- Sângerare nazală
- Scădere în greutate
- Durere musculară
- Afectare a capacității de concentrare, de înțelegere, memorie și gândire (tulburare cognitivă)
- Conjunctivită
- Bătăi rapide ale inimii, care pot provoca amețeli, durere în piept sau scurtarea respirației
- Senzație de uscăciune a gurii
- Inflamație la nivelul gurii și/sau tractului digestiv
- Erupție trecătoare pe piele
- Valori crescute ale rezultatelor analizelor de sânge
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge
- Senzație de gust anormal în gură

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Stare de confuzie
- Inflamație a plămânilor care poate determina scurtare a respirației și respirație dificilă (pneumonită non-infecțioasă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zejula

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zejula

- Substanța activă este niraparib. Fiecare capsulă conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt:
Conținutul capsulei: stearat de magneziu, lactoză monohidrat
Învelișul capsulei: dioxid de titan (E 171), gelatină, albastru strălucitor FCF (E 133), eritrozină (E 127), tartrazină (E 102)
Cerneală de inscripționare: shellac (E 904), propilen glicol (E 1520), hidroxid de potasiu (E 525), oxid negru de fer (E 172), hidroxid de sodiu (E 524), povidonă (E 1201) și dioxid de titan (E 171).

Acest medicament conține lactoză și tartrazină; vezi pct. 2 pentru mai multe informații.

Cum arată Zejula și conținutul ambalajului

Capsulele de Zejula au un corp opac de culoare albă și un capac opac de culoare violet. Corpul opac al capsulei de culoare albă este inscripționat cu „100 mg” cu cerneală neagră, iar capacul de culoare violet al capsulei este inscripționat cu „Niraparib” cu cerneală albă. Capsulele conțin pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Capsulele sunt ambalate în blistere unidoză care conțin

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

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

Fabricant

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Zejula 100 mg comprimate filmate niraparib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zejula și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zejula
3. Cum să luați Zejula
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zejula
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zejula și pentru ce se utilizează

Ce este Zejula și cum acționează

Zejula conține substanța activă niraparib. Niraparibul este un tip de medicament anticanceros, numit inhibitor al PARP. Inhibitorii PARP blochează o enzimă numită poli [adenozină difosfat riboză] polimerază (PARP). Enzima PARP ajută celulele în repararea ADN-ului deteriorat și, ca urmare, prin blocarea acesteia, ADN-ul celulelor canceroase nu poate fi reparat. Acest lucru determină moartea celulei tumorale, ajutând la controlarea cancerului.

Pentru ce se administrează Zejula

Zejula se administrează la femei adulte pentru tratamentul cancerului ovarian, cancerului trompelor uterine (parte a sistemului reproducător feminin care conectează ovarele cu uterul) sau cancerului peritoneului (membrana care căptușește abdomenul).

Zejula se administrează pentru tratamentul cancerului care:

- a răspuns la primul tratament cu chimioterapie pe bază de compuși de platină, sau
- a revenit (recidivat) după ce inițial răspunsese la tratamentul anterior cu chimioterapie standard pe bază de compuși de platină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zejula

Nu luați Zejula

- dacă sunteți alergică la niraparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte de a lua sau în timp ce luați acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră, cu

farmacistul sau cu asistenta medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Număr scăzut al celulelor din sânge

Zejula scade numărul de celule din sânge, cum sunt celulele roșii (anemie), celulele albe (neutropenie) sau trombocitele (trombocitopenie). Semnele și simptomele pe care este necesar să le urmăriți includ febră sau infecție, vânătăi sau sângerări anormale (vezi pct. 4 pentru mai multe informații). Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge pe parcursul tratamentului.

Sindrom mielodisplazic/leucemie acută mieloidă

Rar, un număr scăzut al celulelor din sânge poate fi un semn de probleme mai grave la nivelul măduvei osoase, cum sunt sindromul mielodisplazic (SMD) sau leucemia mieloidă acută (LMA). Este posibil ca medicul să dorească să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica prezența acestor probleme.

Tensiune arterială mare

Zejula poate provoca tensiune arterială mare, care poate fi severă în unele cazuri. Medicul dumneavoastră vă va măsura periodic tensiunea arterială pe parcursul tratamentului. Este de asemenea posibil ca medicul să vă prescrie medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și să modifice doza de Zejula, dacă este necesar. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să vă monitorizați tensiunea arterială acasă și să vă instruiască când să îl/o contactați în cazul creșterii tensiunii arteriale.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

O reacție adversă neurologică rară numită SEPR a fost asociată cu tratamentul cu Zejula. Dacă aveți dureri de cap, modificări ale vederii, confuzie sau convulsii, cu sau fără tensiune arterială mare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenților cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să li se administreze Zejula. Siguranța și eficacitatea Zejula nu au fost stabilite pentru această grupă de vârstă.

Zejula împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Zejula poate afecta modul în care acționează alte medicamente. Este deosebit de important să menționați orice medicamente care conțin substanța activă metformin (utilizată pentru scăderea nivelului de zahăr din sânge), deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de metformin.

Sarcina

Zejula nu trebuie administrat în timpul sarcinii, deoarece poate dăuna copilului dumneavoastră. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive foarte eficiente în timp ce luați Zejula și să continuați utilizarea metodelor contraceptive foarte eficiente timp de 6 luni după ce ați luat ultima doză. Medicul dumneavoastră vă va cere să confirmați faptul că nu sunteți gravidă prin efectuarea unui test de sarcină, înainte de începerea tratamentului. Adresați-vă imediat medicului dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Zejula.

Alăptarea

Zejula nu trebuie administrat dacă alăptați, deoarece trece în laptele uman. Dacă alăptați, trebuie să opriți alăptarea înainte de a începe să luați Zejula și nu trebuie să reluați alăptarea mai devreme de 1 lună după administrarea ultimei doze. Adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Zejula poate cauza stări de slăbiciune, dificultăți de concentrare, oboseală sau amețelă și astfel să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Fiți prudentă atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Zejula conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Zejula

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Pentru cancerul ovarian care a răspuns la primul tratament cu chimioterapie pe bază de compuși de platină

Doza inițială recomandată este de 200 mg (două comprimate de 100 mg), luate împreună o dată pe zi, fără alimente (cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă) sau cu o masă ușoară. Dacă aveți o greutate corporală ≥ 77 kg și aveți un număr de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$ înainte de începerea tratamentului, doza inițială recomandată este de 300 mg (trei comprimate de 100 mg), luate împreună o dată pe zi, fără alimente (cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă) sau cu o masă ușoară.

Pentru cancerul ovarian care a revenit (recidivat)

Doza inițială recomandată este de 300 mg (3 comprimate de 100 mg), administrate împreună o dată pe zi, fără alimente (cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă) sau cu o masă ușoară.

Luați Zejula la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Vă poate fi de ajutor în ameliorarea stării de greață să luați Zejula înainte de a merge la culcare.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de inițiere dacă aveți probleme la nivelul ficatului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande o doză mai mică dacă aveți reacții adverse (cum sunt greață, oboseală, sângerare/vânătași anormale, anemie).

Medicul dumneavoastră vă va efectua controale periodice și, în mod normal, veți continua să luați Zejula atâta timp cât aveți beneficii și nu prezentați nicio reacție adversă inacceptabilă.

Dacă luați mai mult Zejula decât trebuie

Dacă luați mai mult decât doza recomandată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Zejula

Nu luați o doză suplimentară dacă omiteți o doză sau dacă aveți vărsături după ce ați luat Zejula. Luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse GRAVE, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Vânătași sau sângerare care durează mai mult decât de obicei, în cazul în care vă răniți – acestea pot fi semne de scădere a numărului trombocitelor în sânge (trombocitopenie).
- Respirație dificilă, senzație de oboseală foarte puternică, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi semne ale numărului scăzut de celule roșii în sânge (anemie).
- Febră sau infecție – numărul scăzut de celule albe în sânge (neutropenie) poate crește riscul dumneavoastră de infecție. Semnele pot include febră, frisoane, senzație de slăbiciune sau confuzie, tuse, durere sau senzație de arsură la urinare. Unele infecții pot fi grave și pot duce la deces.
- Scădere a numărului de celule albe în sânge (leucopenie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacție alergică (inclusiv reacție alergică severă care poate pune viața în pericol). Semnele includ erupție trecătoare pe piele în relief asociată cu mâncărime (urticarie) și umflături-uneori la nivelul feței sau al gurii (angioedem), care pot cauza dificultăți ale respirației și colaps sau pierdere a cunoștinței.
- Număr scăzut de celule din sânge din cauza unei probleme la nivelul măduvei osoase sau a cancerului de sânge care începe la nivelul măduvei de la „sindrom mielodisplazic” (SMD) sau „leucemie mieloidă acută” (LMA).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Febră cu număr scăzut de celule albe în sânge (neutropenie febrilă)
- Scădere a numărului de celule roșii, albe și trombocite în sânge (pancitopenie)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- O creștere bruscă a tensiunii arteriale, care poate fi o urgență medicală ce poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.
- O afecțiune a creierului cu simptome care includ crize de epilepsie (convulsii), durere de cap, confuzie și modificări ale vederii (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile sau SEPR), care este o urgență medicală care poate duce la leziuni ale organelor interne sau care poate pune viața în pericol.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați alte reacții adverse. Acestea pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Senzație de greață (greață)
- Scădere a numărului de celule albe în sânge
- Scădere a numărului de trombocite în sânge
- Scădere a numărului de celule roșii în sânge (anemie)
- Senzație de oboseală
- Senzație de slăbiciune
- Constipație
- Vărsături
- Durere de stomac
- Incapacitate de a adormi
- Durere de cap
- Scădere a poftei de mâncare
- Secreții nazale sau nas înfundat
- Diaree
- Respirație dificilă
- Durere de spată
- Durere articulară
- Tensiune arterială mare
- Indigestie (dispepsie)
- Amețeli
- Tuse
- Infecție la nivelul tractului urinar

- Palpitații (senzația că inima nu bate regulat sau bate mai puternic decât de obicei)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții similare arsurilor solare în urma expunerii la lumină
- Umflare a labei piciorului, gleznelor, picioarelor și/sau mâinilor
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge
- Inflamație sau umflare a căilor aeriene dintre gură, nas și plămâni, bronșită
- Balonare abdominală
- Senzație de îngrijorare, nervozitate sau neliniște
- Stări de tristețe, depresie
- Sângerare nazală
- Scădere în greutate
- Durere musculară
- Afectare a capacității de concentrare, de înțelegere, memorie și gândire (tulburare cognitivă)
- Conjunctivită
- Bătăi rapide ale inimii, care pot provoca amețeli, durere în piept sau scurtarea respirației
- Senzație de uscăciune a gurii
- Inflamație la nivelul gurii și/sau tractului digestiv
- Erupție trecătoare pe piele
- Valori crescute ale rezultatelor analizelor de sânge
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge
- Senzație de gust anormal în gură

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Stare de confuzie
- Inflamație a plămânilor care poate determina scurtare a respirației și respirație dificilă (pneumonită non-infecțioasă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zejula

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a proteja comprimatele de absorbția apei în condiții de umiditate ridicată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Contents of the pack and other information

Ce conține Zejula

- Substanța activă este niraparib. Fiecare comprimat filmat conține monohidrat de niraparib tosilat, echivalent cu niraparib 100 mg.

- Celelalte componente (excipienți) sunt:

Nucleul comprimatului: cros повідonă, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină (E 460), повідonă (E 1201), dioxid de siliciu coloidal hidratat

Filmul comprimatului: alcool polivinilic (E 1203), dioxid de titan (E 171), macrogol (E 1521), talc (E 553b), oxid negru de fer (E 172).

Acest medicament conține lactoză - vezi pct. 2 pentru mai multe informații.

Cum arată Zejula și conținutul ambalajului

Zejula 100 mg comprimate filmate sunt de culoare gri, ovale, comprimat filmat marcat cu „100” pe o față și „Zejula” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere sau blistere cu sistem de închidere securizat pentru copii care conțin

- 84 comprimate filmate
- 56 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

Fabricant

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services 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 Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services 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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.