

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 254,5 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Obal každej tvrdej kapsuly obsahuje aj 0,0172 mg farbiva tartrazín (E 102).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tvrdá kapsula s veľkosťou približne 22 mm × 8 mm, s bielym telom, na ktorom je čiernym atramentom vytlačené „100 mg“ a purpurovým viečkom, na ktorom je bielym atramentom vytlačené „Niraparib“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zejula je indikovaná:

- v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s pokročilým epitelovým (FIGO štádiá III a IV) karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým stupňom malignity, u ktorých pretrváva odpoveď (úplná alebo čiastočná) po ukončení prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s platina-senzitívnym, recidivujúcim, seróznym epitelovým karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým stupňom malignity, u ktorých pretrváva odpoveď (úplná alebo čiastočná) na chemoterapiu na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zejulou má začať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov a má na ňu aj dohliadať.

Dávkovanie

Udržiavacia liečba prvej línie pri karcinóme vaječníka

Odporúčaná začiatková dávka Zejuly je 200 mg (dve 100 mg kapsuly), užívaná raz denne.

Avšak u pacientok s telesnou hmotnosťou ≥ 77 kg a s východiskovým počtom trombocytov $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ je odporúčaná začiatková dávka Zejuly 300 mg (tri 100 mg kapsuly), užívaná raz denne (pozri časti 4.4 a 4.8).

Udržiavacia liečba recidivujúceho karcinómu vaječníka

Dávkou sú tri 100 mg tvrdé kapsuly raz denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg.

Pacientky majú byť poučené, aby svoju dávku užívali každý deň približne v tom istom čase. Užívanie pred spaním môže byť eventuálnou metódou na zvládanie nauzey.

Odporúča sa pokračovať v liečbe, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo k vzniku toxicity.

Vynechanie dávky

Ak pacientky vynechajú dávku, majú užiť nasledujúcu dávku vo svojom pravidelnom čase.

Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3.

Vo všeobecnosti sa odporúča najprv liečbu prerušiť (ale nie na dlhšie ako na 28 za sebou nasledujúcich dní), aby sa pacientka mohla zotaviť z nežiaducej reakcie, a potom opäť začať s rovnakou dávkou. V prípade, že dôjde k opätovnému výskytu danej nežiaducej reakcie, odporúča sa prerušiť liečbu a potom ju znovu začať nižšou dávkou. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú aj po 28 dňoch od prerušenia dávkovania, odporúča sa ukončiť liečbu Zejulou. Ak sa nežiaduce reakcie nedajú zvládnuť pomocou stratégie prerušenia liečby a zníženia dávok, odporúča sa ukončiť liečbu Zejulou.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Veľkosť začiatkovej dávky	200 mg	300 mg
Prvé zníženie dávky	100 mg/deň	200 mg/deň (dve 100 mg kapsuly)
Druhé zníženie dávky	Ukončíte liečbu Zejulou.	100 mg/deň ^a (jedna 100 mg kapsula)

^a Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 100 mg/deň, liečbu Zejulou ukončíte.

Tabuľka 2: Úpravy dávky pri nehematologických nežiaducich reakciách

Nehematologická nežiaduca reakcia ≥ 3 . stupňa podľa CTCAE súvisiaca s liečbou, pri ktorej sa profylaxia nepovažuje za možnú, alebo ak nežiaduca reakcia pretrváva napriek liečbe	Prvý výskyt:
	- Prerušte liečbu Zejulou maximálne na 28 dní alebo kým nedôjde k vymiznutiu nežiaducej reakcie. - Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1.
Nežiaduca reakcia ≥ 3 . stupňa podľa CTCAE súvisiaca s liečbou, ktorá trvá viac ako 28 dní, aj keď sa pacientke podáva Zejula v dávke 100 mg/deň	Druhý výskyt:
	- Prerušte liečbu Zejulou maximálne na 28 dní alebo kým nedôjde k vymiznutiu nežiaducej reakcie. - Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke alebo ukončíte liečbu podľa tabuľky 1.
Nežiaduca reakcia ≥ 3 . stupňa podľa CTCAE súvisiaca s liečbou, ktorá trvá viac ako 28 dní, aj keď sa pacientke podáva Zejula v dávke 100 mg/deň	Ukončíte liečbu.

CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky („Common Terminology Criteria for Adverse Events“).

Tabuľka 3: Úpravy dávky pri hematologických nežiaducich reakciách

Počas liečby Zejulou sa pozorovali hematologické nežiaduce reakcie, najmä počas začiatkovej fázy liečby. Počas prvých mesiacov liečby sa preto odporúča raz týždenne kontrolovať kompletný krvný obraz a v prípade potreby modifikovať dávku. Po prvom mesiaci sa odporúča kompletný krvný obraz kontrolovať raz za mesiac a potom v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.4). Na základe individuálnych laboratórnych výsledkov môže byť nutné kontrolovať krvný obraz raz týždenne aj počas druhého mesiaca.	
Hematologická nežiaduca reakcia vyžadujúca transfúziu alebo podávanie hematopoetického rastového faktora	U pacientok s počtom trombocytov $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ sa má zvážiť transfúzia trombocytov. Ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory krvácania, ako napríklad súbežné podávanie antikoagulačných alebo antiagregačných

	liekov, zvažte prerušenie podávania týchto látok a/alebo transfúziu aj pri vyššom počte trombocytov . • Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1.
Počet trombocytov < 100 000/ μ l	Prvý výskyt: • Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet trombocytov nevráti na úroveň $\geq 100\,000/\mu$l. • Znovu začnite liečbu Zejulou v rovnakej alebo zníženej dávke podľa tabuľky 1, na základe klinického posúdenia. • Ak je počet trombocytov kedykoľvek < 75 000/μl, znovu začnite liečbu zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Druhý výskyt: • Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet trombocytov nevráti na úroveň $\geq 100\,000/\mu$l. • Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1. • Liečbu Zejulou ukončíte, ak sa počet trombocytov nevrátil na prijateľnú úroveň do 28 dní od prerušenia liečby alebo ak sa dávka u danej pacientky už znížila na 100 mg denne.
Počet neutrofilov < 1 000/ μ l alebo hemoglobín < 8 g/dl	• Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet neutrofilov nevráti na úroveň $\geq 1\,500/\mu$l alebo kým sa hemoglobín nevráti na úroveň ≥ 9 g/dl. • Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1. • Liečbu Zejulou ukončíte, ak sa počet neutrofilov a/alebo hladina hemoglobínu nevrátili na prijateľnú úroveň do 28 dní od prerušenia liečby alebo ak sa dávka u danej pacientky už znížila na 100 mg denne.
Potvrdená diagnóza myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo akútnej myeloidnej leukémie (AML)	• Natrvalo ukončíte liečbu Zejulou.

Pacientky s nízkou telesnou hmotnosťou pri udržiavacej liečbe recidivujúceho karcinómu vaječníka
Približne 25 % pacientok v štúdií NOVA vážilo menej ako 58 kg a približne 25 % pacientok vážilo viac ako 77 kg. Incidencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa bola vyššia u pacientok s nízkou telesnou hmotnosťou (78 %) ako u pacientok s vysokou telesnou hmotnosťou (53 %). Len 13 % z pacientok s nízkou telesnou hmotnosťou pokračovalo v užívaní 300 mg dávky po 3. cykle. Pre pacientky s hmotnosťou nižšou ako 58 kg sa môže zväžiť začiatočná dávka 200 mg.

Staršie pacientky

U starších pacientok (≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky. O pacientkach vo veku 75 a viac rokov sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Neexistujú žiadne údaje o pacientkach so závažnou poruchou obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktoré sa podrobujú hemodialýze. U týchto pacientok buďte opatrný (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (buď hladina aspartátaminotransferázy (AST) > horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) a hladina celkového bilirubínu (total bilirubin, TB) $\leq$ ULN, alebo akákoľvek hladina AST

a hladina TB > 1,0- až 1,5-násobok ULN) nie je potrebná úprava dávky. U pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (akákoľvek hladina AST a hladina TB > 1,5- až 3-násobok ULN) je odporúčaná začiatková dávka Zejuly 200 mg jedenkrát denne. Neexistujú žiadne údaje o pacientkach so závažnou poruchou funkcie pečene (akákoľvek hladina AST a hladina TB > 3-násobok ULN); u týchto pacientok buďte opatrný (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacientky s výkonnostným stavom Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 až 4

Nie sú k dispozícii klinické údaje o pacientkach s výkonnostným stavom ECOG 2 až 4.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zejuly u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Okrem schválených indikácií sa Zejula v kombinácii s dostarlimabom skúmala u detí vo veku od 5 do menej ako 18 rokov s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane osteosarkómu a neuroblastómu; údaje zo štúdie však boli obmedzené a výsledky štúdie neumožnili dospieť k záveru, že prínosy takého použitia prevažujú nad rizikami. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Zejula je určená na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku, spolu s vodou. Kapsuly sa nemajú žuvať ani drviť.

Kapsuly Zejuly sa môžu užívať nezávisle od jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické nežiaduce reakcie

U pacientok liečených Zejulou boli hlásené hematologické nežiaduce reakcie (trombocytopénia, anémia, neutropénia) (pozri časť 4.8). Pacientky s nižšou telesnou hmotnosťou alebo s nižším východiskovým počtom trombocytov môžu mať zvýšené riziko vzniku trombocytopénie 3. a vyššieho stupňa závažnosti (pozri časť 4.2).

Odporúča sa vyšetrenie kompletného krvného obrazu raz týždenne počas prvého mesiaca, potom raz za mesiac počas nasledujúcich 10 mesiacov liečby a potom v pravidelných intervaloch, aby sa sledovali klinicky významné zmeny v ktoromkoľvek hematologickom parametri počas liečby (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacientky vyvinie závažná perzistentná hematologická toxicita vrátane pancytopenie, ktorá neodznie do 28 dní po prerušení liečby, má sa liečba Zejulou ukončiť.

Pre riziko trombocytopénie sa antikoagulačné látky a lieky, o ktorých je známe, že znižujú počet trombocytov, majú používať opatrne (pozri časť 4.8).

Myelodysplastický syndróm/akútne myeloidná leukémia

U pacientok, ktoré boli liečené Zejulou v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh, boli hlásené prípady myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloidnej leukémie (MDS/AML), vrátane prípadov so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

V klinických skúšaníach liečba pacientok Zejulou trvala pred rozvojom MDS/AML od 0,5 mesiaca do > 4,9 roka. Tieto prípady boli typické sekundárne MDS/AML súvisiace s liečbou rakoviny. Všetky pacientky predtým dostali chemoterapeutické režimy obsahujúce platínu a mnohé boli predtým liečené aj inými látkami poškodzujúcimi DNA a podstúpili rádioterapiu. Niektoré pacientky mali v anamnéze supresiu kostnej drene. V štúdií NOVA bol výskyt MDS/AML vyšší v kohorte *gBRCA*mut (7,4 %) ako v kohorte non-*gBRCA*mut (1,7 %).

Pri podozrení na MDS/AML alebo pri proťahovaných hematologických toxicitách má byť pacientka odoslaná k hematológovi na ďalšie posúdenie. Ak sa potvrdí MDS/AML, liečba Zejulou sa má ukončiť a pacientka sa má liečiť zodpovedajúcim spôsobom.

Hypertenzia vrátane hypertenznej krízy

Počas používania Zejuly bola hlásená hypertenzia vrátane hypertenznej krízy (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Zejulou má byť už existujúca hypertenzia adekvátne kontrolovaná. Počas liečby Zejulou sa má krvný tlak kontrolovať aspoň raz za týždeň počas prvých dvoch mesiacov, potom raz za mesiac počas prvého roka a potom v pravidelných intervaloch. U vhodných pacientok sa môže zvažovať kontrolovanie krvného tlaku v domácom prostredí a tieto pacientky majú byť poučené, aby v prípade zvýšenia krvného tlaku kontaktovali svojho lekára.

Hypertenzia má byť medikamentózne manažovaná antihypertenzívami, ako aj, v prípade potreby, úpravou dávky Zejuly (pozri časť 4.2). V klinickom programe sa krvný tlak meral v 1. deň každého 28-dňového cyklu, kým pacientka užívala Zejulu. Vo väčšine prípadov bola hypertenzia adekvátne kontrolovaná štandardnou antihypertenznou liečbou spolu s úpravou alebo bez úpravy dávky Zejuly (pozri časť 4.2). Liečba Zejulou sa má ukončiť v prípade hypertenznej krízy alebo ak sa medicínsky významná hypertenzia nedá adekvátne kontrolovať antihypertenznou liečbou.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientok, ktoré užívali Zejulu, boli hlásené prípady PRES (pozri časť 4.8). PRES je zriedkavá, reverzibilná, neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať rýchlo sa rozvíjajúcimi príznakmi zahŕňajúcimi záchvaty kŕčov, bolesť hlavy, zmenený duševný stav, poruchu videnia alebo kortikálnu slepotu, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Na potvrdenie diagnózy PRES sa vyžaduje zobrazovacie vyšetrenie mozgu, prednostne vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR).

V prípade PRES sa odporúča ukončenie liečby Zejulou a liečba špecifických príznakov vrátane hypertenzie. Bezpečnosť opätovného začatia liečby Zejulou u pacientok, u ktorých sa v minulosti vyskytol PRES, nie je známa.

Tehotenstvo/antikoncepcia

Zejula sa nemá používať počas tehotenstva ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nie sú ochotné používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po užití poslednej dávky Zejuly (pozri časť 4.6). Pred začiatkom liečby majú všetky ženy vo fertilnom veku absolvovať tehotenský test.

Porucha funkcie pečene

Pacientky so závažnou poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšenú expozíciu niraparibu, vychádzajúc z údajov získaných u pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a majú byť pozorne sledované (pozri časti 4.2 a 5.2).

Laktóza

Tvrde kapsuly Zejuly obsahujú monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tartrazín (E 102)

Tento liek obsahuje tartrazín (E 102), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Kombinácia niraparibu s vakcínami alebo imunosupresívnymi látkami nebola študovaná.

Údaje o niraparibe v kombinácii s cytotoxickými liekmi sú obmedzené. Niraparib sa má preto používať s opatnosťou v kombinácii s vakcínami, imunosupresívnymi látkami alebo inými cytotoxickými liekmi.

Farmakokinetické interakcie

S niraparibom sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zamerané na liekové interakcie.

Vplyv niraparibu na iné lieky

Indukcia CYP1A2

Niraparib *in vitro* indukuje CYP1A2. Preto sa odporúča byť opatrný, keď sa niraparib podáva v kombinácii s liečivami, ktorých metabolizmus je závislý od CYP1A2, a to najmä s liečivami, ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (napr. klozapín, teofylín a ropinirol).

Inhibícia efluxných transportérov [P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) a MATE1/2K]

In vitro je niraparib inhibítor P-gp. Keďže nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nedá sa vylúčiť, že niraparib môže zvýšiť systémovú expozíciu iným liekom transportovaným P-gp, ktoré sú citlivé na inhibíciu črevného P-gp (napr. dabigatran-etexilát).

In vitro je niraparib inhibítor BCRP. Nie je možné vylúčiť klinicky relevantnú interakciu so substrátmi BCRP. Odporúča sa preto byť opatrný, keď sa niraparib podáva v kombinácii so substrátmi BCRP (napr. irinotekán, rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín a metotrexát) pre riziko zvýšenej systémovej expozície.

Niraparib je inhibítorom MATE1 a -2K *in vitro*. Plazmatické koncentrácie metformínu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní s niraparibom. U pacientov užívajúcich metformín sa pri začatí alebo ukončení liečby niraparibom odporúča dôkladné sledovanie glykémie. Môže byť potrebná úprava dávky metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nemajú otehotnieť počas liečby a nemajú byť tehotné na začiatku liečby. Pred začiatkom liečby majú všetky ženy vo fertilnom veku absolvovať tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po užití poslednej dávky Zejuly.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití niraparibu u gravidných žien. Neuskutočnili sa štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách. Na základe mechanizmu účinku však niraparib môže spôsobovať poškodenie embrya alebo plodu, vrátane embryoletálnych a teratogénnych účinkov, pri podávaní tehotným ženám.

ZeJula sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa niraparib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas podávania ZeJuly a 1 mesiac po poslednej dávke kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o fertilita. U potkanov a psov sa pozorovala reverzibilná redukcia spermatogenézy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZeJula má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok užívajúcich ZeJulu môže dôjsť k asténii, únave, závratom alebo k ťažkostiam s koncentráciou. Pacientky, u ktorých dôjde k týmto príznakom, majú byť opatrné pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie všetkých stupňov závažnosti, ktoré sa vyskytli u $\geq 10\%$ z 851 pacientok užívajúcich ZeJulu v monoterapii v súhrne hodnotených klinických skúšaniach PRIMA (buď 200 mg alebo 300 mg začiatková dávka) a NOVA, boli nauzea, anémia, trombocytopénia, únava, zápcha, vracanie, bolesť hlavy, nespavosť, znížený počet trombocytov, neutropénia, bolesti brucha, znížená chuť do jedla, hnačka, dyspnoe, hypertenzia, asténia, závraty, znížený počet neutrofilov, kašeľ, artralgia, bolesti chrbta, znížený počet leukocytov a návaly tepla.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami, u $> 1\%$ (frekvencie výskytu počas liečby), boli trombocytopénia a anémia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované na základe klinických skúšaní a sledovania po uvedení lieku na trh u pacientok užívajúcich ZeJulu v monoterapii (pozri tabuľku 4).

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú založené na súhrnných údajoch o nežiaducich udalostiach získaných v štúdiách PRIMA a NOVA (fixná začiatková dávka 300 mg/deň) u pacientok so známou expozíciou a sú definované nasledujúcim spôsobom:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií všetkých stupňov závažnosti podľa CTCAE	Frekvencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa závažnosti podľa CTCAE
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Infekcia močových ciest Časté Bronchitída, konjunktivitída	Menej časté Infekcia močových ciest, bronchitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia ^a	Časté Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia, leukopénia Menej časté Pancytopénia, febrilná neutropénia	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia Časté Leukopénia Menej časté Pancytopénia, febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Časté Precitlivenosť ^b	Menej časté Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Znížená chuť do jedla Časté Hypokaliémia	Časté Hypokaliémia Menej časté Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Veľmi časté Nespavosť Časté Úzkosť, depresia, porucha kognitívnych funkcií ^c Menej časté Stav zmätenosti	Menej časté Nespavosť, úzkosť, depresia, stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Bolesť hlavy, závraty Časté Dysgeúzia Zriedkavé Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) ^a	Menej časté Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté Palpitácie Časté Tachykardia	
Poruchy ciev	Veľmi časté Hypertenzia Zriedkavé Hypertenzná kríza	Časté Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastínia	Veľmi časté Dyspnoe, kašeľ, nazofaryngitída Časté Epistaxa Menej časté Pneumonitída	Menej časté Dyspnoe, epistaxa, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Nauzea, zápcha, vracanie, bolesti brucha, hnačka, dyspepsia	Časté Nauzea, vracanie, bolesti brucha

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií všetkých stupňov závažnosti podľa CTCAE	Frekvencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa závažnosti podľa CTCAE
	Časté Sucho v ústach, brušná distenzia, zápal sliznice, stomatitída	Menej časté Hnačka, zápcha, zápal sliznice, stomatitída, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Fotosenzitivita, vyrážka	Menej časté Fotosenzitivita, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Bolesti chrbta, artralgia Časté Myalgia	Menej časté Bolesti chrbta, artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava, asténia Časté Periférny edém	Časté Únava, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, znížená hmotnosť	Časté Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina ALT Menej časté Zvýšená hladina AST, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi

CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky („Common Terminology Criteria for Adverse Events“), verzia 4.02.

- ^a Na základe údajov z klinických skúšaní s niraparibom. Neobmedzuje sa to na pivotnú štúdiu ENGOT-OV16 s monoterapiou.
- ^b Zahŕňa precitlivosť, liekovú precitlivosť, anafylaktoidnú reakciu, liekovú erupciu, angioedém a urtikáriu.
- ^c Zahŕňa poruchu pamäti, poruchu koncentrácie.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných v skupine pacientok, ktorým bola podávaná 200 mg začiatková dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, bola podobná alebo nižšia v porovnaní so skupinou pacientok, ktorým bola podávaná fixná začiatková dávka 300 mg (tabuľka 4).

Špecifické informácie týkajúce sa frekvencie výskytu trombocytopenie, anémie a neutropénie, pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické nežiaduce reakcie (trombocytopenia, anémia, neutropénia), vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov, vo všeobecnosti nastávajú v skorom štádiu liečby niraparibom, pričom ich incidencia sa postupom času znižuje.

V štúdiách NOVA a PRIMA mali pacientky vhodné na liečbu Zejulou nasledujúce východiskové hematologické parametre: absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1\,500$ buniek/ μl ; počet trombocytov $\geq 100\,000$ buniek/ μl a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl (NOVA) alebo ≥ 10 g/dl (PRIMA) pred začiatkom liečby. V klinickom programe sa hematologické nežiaduce reakcie manažovali prostredníctvom laboratórneho monitoringu a úprav dávky (pozri časť 4.2).

V štúdiu PRIMA bol u pacientok, ktorým bola podávaná začiatková dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, výskyt trombocytopenie, anémie a neutropénie ≥ 3 . stupňa, v uvedenom poradí, znížený zo 48 % na 21 %, z 36 % na 23 % a z 24 % na 15 % v porovnaní so skupinou pacientok, ktorým bola podávaná fixná začiatková dávka

300 mg. K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie, anémie a neutropénie došlo, v uvedenom poradí, u 3 %, 3 % a 2 % pacientok.

Trombocytopénia

V štúdií PRIMA sa trombocytopénia 3./4. stupňa vyskytla u 39 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 0,4 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu trombocytopénie bol 22 dní (rozmedzie: 15 až 335 dní) a medián jej trvania bol 6 dní (rozmedzie: 1 až 374 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie došlo u 4 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 60 % pacientok k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 34 % pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. U 76 % pacientok s východiskovým počtom trombocytov nižším ako $180 \times 10^9/l$ došlo k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 45 % takýchto pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu trombocytopénie akéhokoľvek stupňa bol 22 dní a medián času do nástupu trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol 23 dní. Výskyt nových epizód trombocytopénie po intenzívnych modifikáciách dávky realizovaných počas prvých dvoch mesiacov liečby od 4. cyklu bol 1,2 %. Medián trvania epizód trombocytopénie akéhokoľvek stupňa bol 23 dní a medián trvania trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol 10 dní. Pacientky liečené Zejulou, u ktorých sa vyvinie trombocytopénia, môžu mať zvýšené riziko krvácania. V klinickom programe sa trombocytopénia manažovala laboratórnym monitoringom, modifikáciou dávky a, ak to bolo potrebné, transfúziou krvných doštičiek (pozri časť 4.2). K ukončeniu liečby v dôsledku epizód trombocytopénie (trombocytopénia a zníženie počtu trombocytov) došlo u približne 3 % pacientok.

V štúdií NOVA došlo u 13 % (48/367) pacientok ku krvácaniu so súbežnou trombocytopéniou. Všetky krvácajúce epizódy, ku ktorým došlo súbežne s trombocytopéniou, mali závažnosť 1. alebo 2. stupňa s výnimkou jedného prípadu petechie a hematómu 3. stupňa, ktorý bol pozorovaný súbežne so závažnou nežiaducou reakciou, pancytopéniou. K trombocytopénii dochádzalo častejšie u pacientok, ktorých východiskový počet trombocytov bol nižší ako $180 \times 10^9/l$. U približne 76 % pacientok s nižším východiskovým počtom trombocytov ($< 180 \times 10^9/l$), ktoré dostávali Zejulu, došlo k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 45 % pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. Pancytopénia sa pozorovala u < 1 % pacientok užívajúcich niraparib.

Anémia

V štúdií PRIMA sa anémia 3./4. stupňa vyskytla u 31 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 2 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu anémie bol 80 dní (rozmedzie: 15 až 533 dní) a medián jej trvania bol 7 dní (rozmedzie: 1 až 119 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku anémie došlo u 2 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 50 % pacientok k anémii akéhokoľvek stupňa a u 25 % pacientok došlo k anémii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu anémie akéhokoľvek stupňa bol 42 dní a do anémie 3. alebo 4. stupňa to bolo 85 dní. Medián trvania anémie akéhokoľvek stupňa bol 63 dní a anémie 3. alebo 4. stupňa 8 dní. Anémia akéhokoľvek stupňa môže počas liečby Zejulou pretrvávať. V klinickom programe sa anémia manažovala prostredníctvom laboratórneho monitoringu, modifikácie dávky (pozri časť 4.2) a v prípade potreby transfúziami červených krviniek. K ukončeniu liečby v dôsledku anémie došlo u 1 % pacientok.

Neutropénia

V štúdií PRIMA sa neutropénia 3./4. stupňa vyskytla u 21 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 1 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu neutropénie bol 29 dní (rozmedzie: 15 až 421 dní) a medián jej trvania bol 8 dní (rozmedzie: 1 až 42 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku neutropénie došlo u 2 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 30 % pacientok k neutropénii akéhokoľvek stupňa a u 20 % pacientok došlo k neutropénii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 27 dní a neutropénie 3. alebo 4. stupňa 29 dní. Medián času trvania neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 26 dní a neutropénie 3. alebo 4. stupňa 13 dní. Okrem toho sa približne 6 %

pacientok liečených niraparibom podával faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) ako súbežná liečba neutropénie. K ukončeniu liečby v dôsledku epizód neutropénie došlo u 2 % pacientok.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

V klinických štúdiách sa MDS/AML vyskytovali u 1 % pacientok liečených Zejulou, pričom 41 % prípadov malo smrteľné následky. Výskyt bol vyšší u pacientok s recidivujúcim karcinómom vaječníka, ktoré predtým dostali 2 alebo viac línii chemoterapie na báze platiny, a s *gBRCA*mut po 75-mesačnom sledovaní prežívania. Všetky pacientky mali faktory potenciálne prispievajúce k rozvoju MDS/AML v dôsledku predošlej chemoterapie na báze platiny. Veľa pacientok tiež dostalo iné látky poškodzujúce DNA a rádioterapiu. Väčšina hlásení bola u nositeľiek *gBRCA*mut. Niektoré pacientky mali v anamnéze predchádzajúcu rakovinu alebo supresiu kostnej drene.

V štúdií PRIMA bol výskyt MDS/AML u 2,3 % pacientok, ktoré dostávali Zejulu, a u 1,6 % pacientok, ktoré dostávali placebo, po 74-mesačnom sledovaní prežívania.

V štúdií NOVA u pacientok s recidivujúcim karcinómom vaječníka, ktoré predtým dostali aspoň dve línie chemoterapie na báze platiny, bol celkový výskyt MDS/AML 3,8 % u pacientok, ktoré dostávali Zejulu, a 1,7 % u pacientok, ktoré dostávali placebo, po 75-mesačnom sledovaní prežívania. Výskyt MDS/AML bol 7,4 % v kohorte *gBRCA*mut a 1,7 % v kohorte non-*gBRCA*mut u pacientok, ktoré dostávali Zejulu, a 3,1 % v kohorte *gBRCA*mut a 0,9 % v kohorte non-*gBRCA*mut u pacientok, ktoré dostávali placebo.

Hypertenzia

V štúdií PRIMA sa hypertenzia 3./4. stupňa vyskytla u 6 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 1 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu hypertenzie bol 50 dní (rozmedzie: 1 až 589 dní) a medián jej trvania bol 12 dní (rozmedzie: 1 až 61 dní). Žiadne pacientky neukončili liečbu Zejulou z dôvodu hypertenzie.

V štúdií NOVA sa hypertenzia akéhokoľvek stupňa vyskytla u 19,3 % pacientok liečených Zejulou. U 8,2 % pacientok sa vyskytla hypertenzia 3. alebo 4. stupňa. Hypertenzia sa dala jednoducho manažovať antihypertenzívami. K ukončeniu liečby v dôsledku hypertenzie došlo u < 1 % pacientok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania Zejulou nie je k dispozícii žiadna špecifická liečba a neboli stanovené príznaky predávkovania. V prípade predávkovania majú lekári vykonať všeobecné podporné opatrenia a liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XK02.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Niraparib je inhibítorom enzýmov nazývaných poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), PARP-1 a PARP-2, ktoré hrajú rolu pri opravovaní DNA. *In vitro* štúdie dokázali, že niraparibom indukovaná cytotoxicita môže zahŕňať inhibíciu enzymatickej aktivity PARP a zvýšenú tvorbu komplexov

PARP-DNA, čo vedie k poškodeniu DNA, apoptóze a bunkovej smrti. Zvýšená niraparibom indukovaná cytotoxicita sa pozorovala v nádorových bunkových líniiach s deficienciou alebo bez deficiencie nádorových supresorových génov pre rakovinu prsníka (BREast CAncer, *BRCA*) 1 a 2. Na ortotopických xenograftových myších nádoroch (patient-derived xenograft, PDX) vzniknutých inokuláciou seróznym ľudským karcinómom vaječníka vysokého stupňa malignity sa ukázalo, že niraparib redukuje rast nádorov s mutáciami génov *BRCA* 1 a 2, nádorov s divokým (nezmutovaným) typom *BRCA* ale s deficienciou homologickej rekombinácie (HR) a nádorov s divokým typom *BRCA* a bez detegovateľnej deficiencie HR.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Udržiavacia liečba prvej línie pri karcinóme vaječníka

PRIMA bolo dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy 3, v ktorom boli pacientky (n = 733), u ktorých pretrvávala úplná alebo čiastočná odpoveď na prvú líniu chemoterapie na báze platiny, randomizované 2:1 na podávanie niraparibu alebo zodpovedajúceho placeba. V štúdiu PRIMA sa liečba u 475 pacientok (317 z nich bolo randomizovaných do skupiny s niraparibom a 158 do skupiny s placebom) začala začiatočnou dávkou 300 mg denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. V štúdiu PRIMA bola táto začiatočná dávka zmenená na základe 2. dodatku protokolu. Po jeho schválení bola pacientkam s východiskovou telesnou hmotnosťou ≥ 77 kg a s východiskovým počtom trombocytov $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ podávaná 300 mg dávka niraparibu (n = 34), alebo placeba raz denne (n = 21), zatiaľ čo pacientkam s východiskovou telesnou hmotnosťou < 77 kg alebo s východiskovým počtom trombocytov $< 150\,000/\mu\text{l}$ bola podávaná 200 mg dávka niraparibu (n = 122), alebo placeba raz denne (n = 61).

Pacientky boli randomizované po ukončení prvej línie chemoterapie na báze platiny plus alebo mínus chirurgický zákrok. Osoby boli randomizované do 12 týždňov od prvého dňa posledného cyklu chemoterapie. Osoby predtým dostali ≥ 6 a ≤ 9 cyklov liečby na báze platiny. Po odloženej (intervalovej) cytoredukčnej operácii dostali pacientky ≥ 2 pooperačné cykly liečby na báze platiny. Pacientky, ktoré predtým dostali bevacizumab spolu s chemoterapiou, ale nemohli dostávať bevacizumab ako udržiavaciu liečbu, neboli zo štúdie vylúčené. Pacientky nemohli predtým dostávať liečbu inhibitorom PARP (PARPi) vrátane niraparibu. Pacientky, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu, po ktorej nasledovala odložená (intervalová) cytoredukčná operácia, mohli mať viditeľné reziduálne ochorenie alebo nemuseli mať žiadne reziduálne ochorenie. Pacientky s ochorením v štádiu III, ktoré po primárnej cytoredukčnej operácii dosiahli kompletnú cytoredukciu (t. j. nemali žiadne viditeľné reziduálne ochorenie), boli zo štúdie vylúčené. Randomizácia bola stratifikovaná podľa najlepšej odpovede na liečbu dosiahnutej počas prvej línie chemoterapie na báze platiny (úplná odpoveď na liečbu vs čiastočná odpoveď na liečbu), podľa neoadjuvantnej chemoterapie (neoadjuvant chemotherapy, NACT) (áno vs nie); a podľa stavu deficiencie homologickej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) [pozitívita (deficiencia HR) vs negatívita (proficiencia HR) alebo nestanovená]. Vyšetrenie na prítomnosť HRD sa vykonalo pomocou testu HRD na tumorovom tkanive získanom v čase iniciálnej diagnózy. Hladina CA-125 má byť v referenčnom rozpätí (alebo malo dôjsť k poklesu hladiny CA-125 o $> 90\%$) počas pacientkinej liečby prvej línie a mala byť stabilná počas aspoň 7 dní.

Pacientky začali liečbu 200 mg alebo 300 mg dávkou niraparibu alebo zodpovedajúcou dávkou placeba v 1. cykle/1. deň (C1/D1) a užívali ich denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. Pacientky sa dostavili na návštevu na klinike v každom cykle (každé 4 týždne $\pm$ 3 dni).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) stanovené prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (blinded independent central review, BICR) pomocou RECIST, verzia 1.1. Testovanie PFS sa vykonalo hierarchicky: najprv v populácii s deficienciou HR, potom v celkovej populácii. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS po prvej nasledujúcej liečbe (PFS2) a celkové prežívanie (overall survival, OS) (tabuľka 5). Medián veku bol 62 rokov u pacientok randomizovaných na niraparib (rozmedzie 32 až 85 rokov) alebo na placebo (rozmedzie 33 až 88 rokov). Osemdesiatdeväť percent všetkých pacientok tvorili belošky. Šesťdesiatdeväť percent pacientok randomizovaných na niraparib

a 71 % pacientok randomizovaných na placebo malo na začiatku štúdie výkonnostný stav ECOG 0. V celkovej populácii malo 65 % pacientok ochorenie v štádiu III a 35 % pacientok malo ochorenie v štádiu IV. V celkovej populácii bol miestom primárneho nádoru u väčšiny pacientok (≥ 80 %) vaječník; väčšina pacientok (> 90 %) mala serózný histologický podtyp nádoru. Šesťdesiatšesť percent pacientok podstúpilo NACT. Šesťdesiatdeväť percent pacientok dosiahlo úplnú odpoveď na prvú líniu chemoterapie na báze platiny. Celkovo 6 pacientok zo skupiny so Zejulou dostalo bevacizumab ako predchádzajúcu liečbu karcinómu vaječníka.

V štúdiu PRIMA sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok randomizovaných na niraparib v porovnaní s placebom, a to v populácii s deficienciou HR a v celkovej populácii (tabuľka 5 a graf 1 a graf 2). Výsledky účinnosti pre finálnu analýzu údajov OS sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti – PRIMA

	Populácia s deficienciou HR		Celková populácia	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Primárny koncový ukazovateľ (stanovené prostredníctvom BICR)				
Medián PFS, mesiace (95 % CI)	21.9 (19.3, NE)	10.4 (8.1, 12.1)	13.8 (11.5, 14.9)	8.2 (7.3, 8.5)
Pomer rizík (95 % CI)	0.43 (0.31, 0.59)		0.62 (0.50, 0.76)	
p-hodnota	<0.0001		<0.0001	
Sekundárne koncové ukazovatele^{a,b,c}				
Medián PFS2, mesiace (95 % CI)	43.4 (37.2, 54.1)	39.3 (30.3, 55.7)	30.1 (27.1, 33.1)	27.6 (24.2, 33.1)
Pomer rizík (95 % CI)	0.87 (0.66, 1.17)		0.96 (0.79, 1.17)	
Medián OS, mesiace ^d (95 % CI)	71.9 (55.5, NE)	69.8 (51.6, NE)	46.6 (43.7, 52.8)	48.8 (43.1, 61.0)
Pomer rizík (95 % CI)	0.95 (0.70, 1.29)		1.01 (0.84, 1.23)	

PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; CI = interval spoľahlivosti; NE = nehodnotiteľné;
PFS2 = PFS po prvej nasledujúcej liečbe; OS = celkové prežívanie.

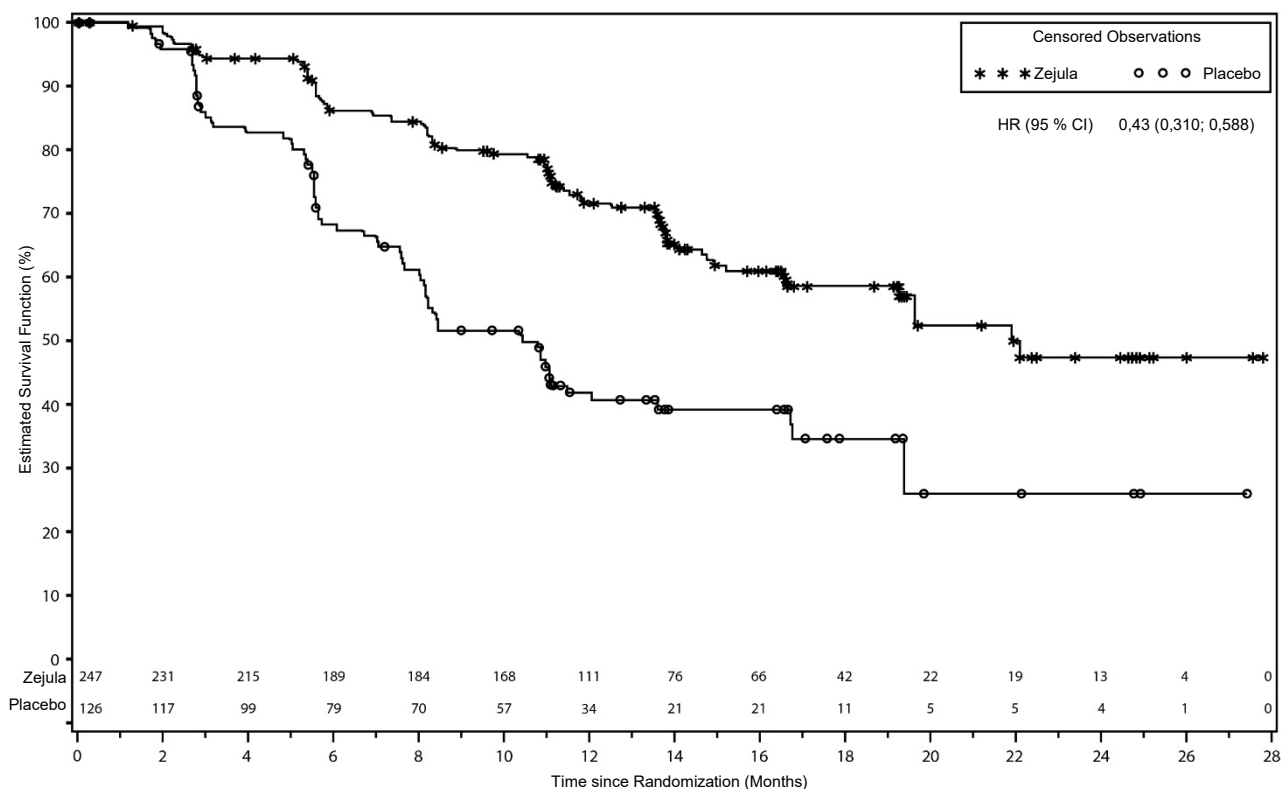
^a Údaje založené na konečnej analýze.

^b V ramene so Zejulou dostalo následnú liečbu PARPi 15,8 % pacientov v populácii s deficienciou HR a 11,7 % pacientov v celkovej populácii.

^c U pacientov s placebom dostalo následnú liečbu PARPi 48,4 % pacientov v populácii s deficienciou HR a 37,8 % pacientov v celkovej populácii.

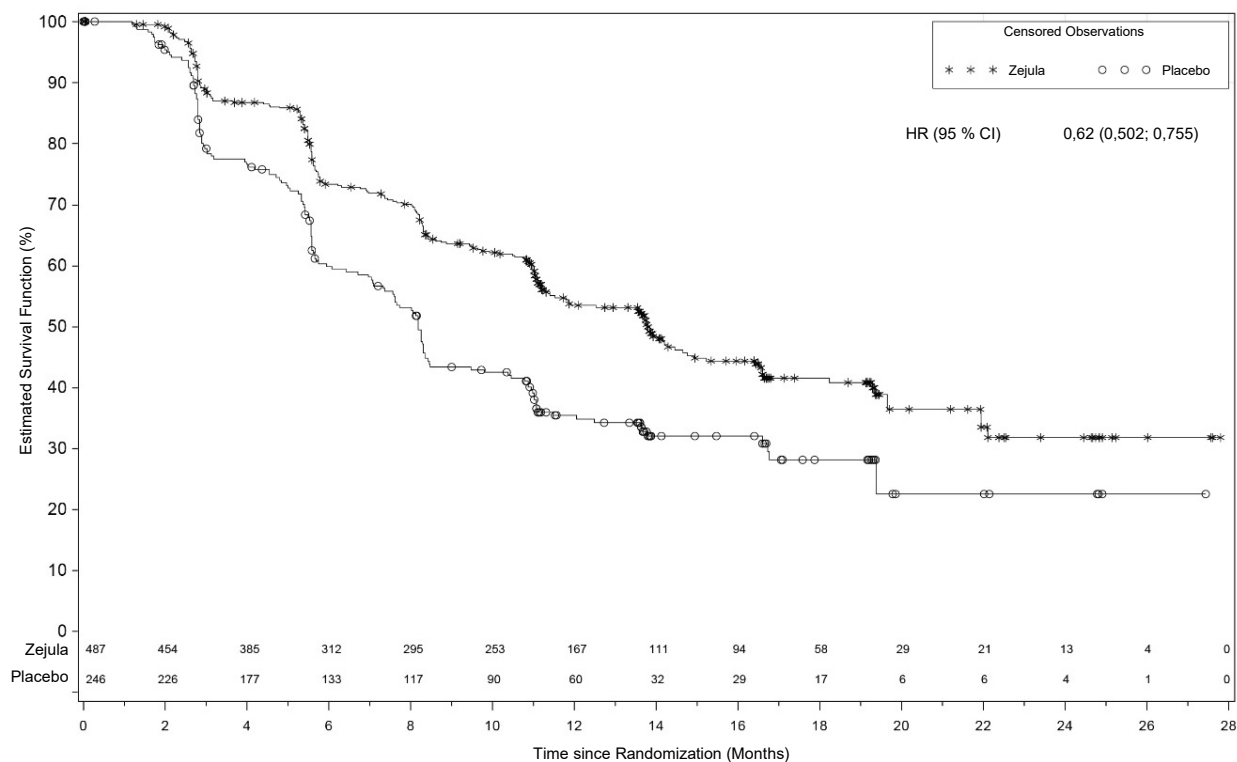
^d Zrelosť údajov OS pre populáciu s deficienciou HR bola 49,6 % a pre celkovú populáciu bola 62,5 %.

Graf 1: Prežívanie bez progresie ochorenia v populácii s deficienciou HR – PRIMA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Censored Observations: Cenzúrované pozorovania.

Graf 2: Prežívanie bez progresie ochorenia v celkovej populácii – PRIMA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Censored Observations: Cenzúrované pozorovania.

Analýzy PFS podskupín

V rámci populácie s deficienciou HR bol v podskupine pacientok s karcinómom vaječníka s *BRCA* mutáciou (n = 223) pozorovaný pomer rizík PFS 0,40 (95 % CI: 0,27; 0,62). V podskupine pacientok s deficienciou HR bez mutácie *BRCA* (n = 150) bol pozorovaný pomer rizík 0,50 (95 % CI: 0,31; 0,83).

Medián PFS v populácii s proficienciou HR (n = 249) bol 8,1 mesiaca u pacientok randomizovaných na Zejulu, v porovnaní s 5,4 mesiaca u pacientok s placebom s pomerom rizík 0,68 (95 % CI: 0,49; 0,94).

V exploračných analýzach podskupín bola u pacientok, ktorým bola podávaná 200 mg alebo 300 mg dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, pozorovaná porovnateľná účinnosť (PFS hodnotené skúšajúcim) s pomerom rizík PFS 0,54 (95 % CI: 0,33; 0,91) v populácii s deficienciou HR a s pomerom rizík 0,68 (95 % CI: 0,49; 0,94) v celkovej populácii. V podskupine s proficienciou HR sa zdalo, že pri 200 mg dávke je efekt liečby nižší v porovnaní s 300 mg dávkou.

Analýzy OS podskupín

V podskupine pacientok s deficienciou HR s karcinómom vaječníka s mutáciou *BRCA* (n = 223) bol pozorovaný pomer rizík OS 0,94 (95 % CI: 0,63; 1,41). V podskupine pacientok s deficienciou HR bez mutácie *BRCA* (n = 149) bol pozorovaný pomer rizík 0,97 (95 % CI: 0,62; 1,53).

Medián OS v populácii s proficienciou HR (n = 249) bol 36,6 mesiaca u pacientok randomizovaných na Zejulu v porovnaní s 32,2 mesiacmi pri placebe s pomerom rizík 0,93 (95 % CI: 0,69; 1,26).

Udržiavacia liečba recidivujúceho karcinómu vaječníka citlivého na platínu

Bezpečnosť a účinnosť niraparibu ako udržiavacej liečby boli skúmané v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom medzinárodnom klinickom skúšaní fázy 3 (NOVA) u pacientok s recidivujúcim seróznym epitelovým karcinómom vaječníka, vajčíkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, prevažne vysokého stupňa malignity (high-grade), ktoré boli senzitívne na platínu, čo bolo definované úplnou odpoveďou na liečbu (complete response, CR) alebo čiastočnou odpoveďou na liečbu (partial response, PR) pretrvávajúcou viac ako 6 mesiacov po predposlednej liečbe na báze platiny. Pacientky boli vhodné na liečbu niraparibom, ak u nich pretrvávala odpoveď na liečbu (CR alebo PR) po ukončení poslednej chemoterapie na báze platiny. Po ich poslednej liečbe na báze platiny mali mať hladiny CA-125 v referenčnom rozpätí (alebo o > 90 % nižšie v porovnaní s východiskovou hladinou) a stabilné počas najmenej 7 dní. Pacientky nemohli dostať predchádzajúcu liečbu PARPi vrátane Zejuly. Vhodné pacientky boli zaradené do jednej z dvoch kohort na základe výsledkov testu germinatívnych (zárodočných) mutácií génov *BRCA* (*gBRCA*). V rámci každej kohorty boli pacientky randomizované v pomere 2:1 na podávanie niraparibu a placeba. Pacientky boli zaradené do kohorty *gBRCA*mut na základe vzoriek krvi na analýzu *gBRCA*, ktoré boli odobraté pred randomizáciou. Testovanie na tumorovú *BRCA* (*tBRCA*) mutáciu a HRD sa vykonalo pomocou testu HRD na tumorovom tkanive získanom v čase iniciálnej diagnózy alebo v čase recidívy.

Randomizácia v každej kohorte bola stratifikovaná podľa času do progresie ochorenia po predposlednej liečbe na báze platiny pred zaradením do štúdie (6 až < 12 mesiacov a ≥ 12 mesiacov); podľa použitia alebo nepoužitia bevacizumabu v kombinácii s predposledným alebo posledným režimom na báze platiny; a podľa najlepšej odpovede na liečbu dosiahnutej počas posledného režimu na báze platiny (úplná odpoveď a čiastočná odpoveď).

Pacientky začali liečbu niraparibom 300 mg alebo zodpovedajúcim placebom v 1. cykle/1. deň (C1/D1) a užívali ich denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. Pacientky sa dostavili na návštevu na klinike v každom cykle (každé 4 týždne ± 3 dni).

V štúdiu NOVA došlo u 48 % pacientok k prerušeniu podávania lieku v 1. cykle. U približne 47 % pacientok sa liek znovu začal podávať v zníženej dávke v 2. cykle.

Najčastejšie používanou dávkou u pacientok liečených niraparibom v štúdiu NOVA bolo 200 mg.

Prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) sa posudzovalo pomocou RECIST („*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*“ - Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, verzia 1.1) alebo pomocou klinických prejavov a príznakov a zvýšenej hladiny CA-125. PFS sa hodnotilo od času randomizácie (ktorá sa realizovala do 8 týždňov od ukončenia chemoterapeutického režimu) do progresie ochorenia alebo do smrti.

Primárna analýza účinnosti z hľadiska PFS bola založená na zaslepenom centrálnom nezávislom hodnotení a bola prospektívne definovaná a vykonaná osobitne v kohorte *gBRCA*mut a v kohorte *non-gBRCA*mut. Analýzy celkového prežívania (overall survival, OS) boli sekundárnymi výslednými ukazovateľmi.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali interval bez chemoterapie (chemotherapy-free interval, CFI), čas do prvej nasledujúcej liečby (time to first subsequent therapy, TFST), PFS po prvej nasledujúcej liečbe (PFS2) a OS.

Demografické údaje, východiskové charakteristiky ochorenia a predchádzajúce línie liečby boli vo všeobecnosti dobre vyvážené medzi skupinou s niraparibom a skupinou s placebom v kohorte *gBRCA*mut (n = 203) a kohorte *nongBRCA*mut (n = 350). Medián veku bol v rozsahu od 57 do 63 rokov v liečebných skupinách a kohortách. Miestom primárneho nádoru bol u väčšiny pacientok (> 80 %) v každej kohorte vaječník; väčšina pacientok (> 84 %) mala nádory so seróznou histológiou. Vysoké percento pacientok v oboch liečebných skupinách, v oboch kohortách, dostalo 3 alebo viacej predchádzajúcich línií chemoterapie vrátane 49 % pacientok užívajúcich niraparib v kohorte *gBRCA*mut a 34 % pacientok užívajúcich niraparib v kohorte *non-gBRCA*mut. Väčšina pacientok bola vo veku 18 až 64 rokov (78 %), kaukazskej rasy (86 %) a mala výkonnostný status ECOG rovný 0 (68 %).

V kohorte *gBRCA*mut bol medián počtu cyklov liečby v skupine s niraparibom vyšší ako v skupine s placebom (14 cyklov a 7 cyklov, v uvedenom poradí). Viac pacientok v skupine s niraparibom pokračovalo v liečbe dlhšie ako 12 mesiacov než v skupine s placebom (54,4 % a 16,9 %, v uvedenom poradí).

V celkovej kohorte *non-gBRCA*mut bol medián počtu cyklov liečby v skupine s niraparibom vyšší ako v skupine s placebom (8 cyklov a 5 cyklov, v uvedenom poradí). Viac pacientok v skupine s niraparibom pokračovalo v liečbe dlhšie ako 12 mesiacov než v skupine s placebom (34,2 % a 21,1 %, v uvedenom poradí).

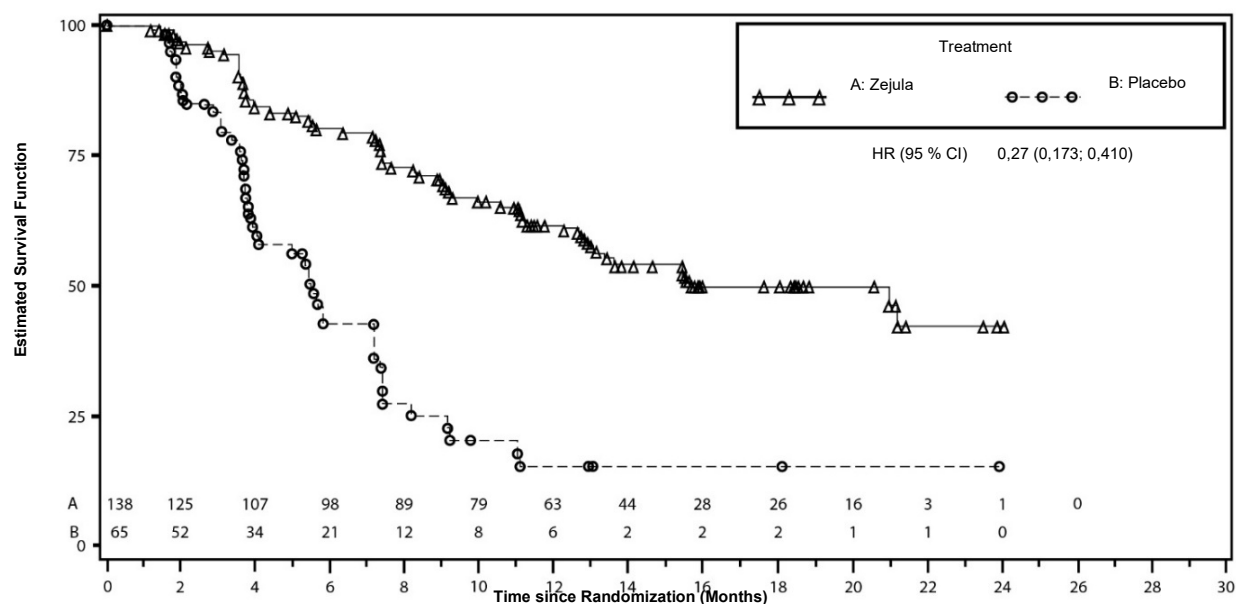
Štúdia splnila svoj primárny cieľ, ktorým bolo štatisticky významné zlepšenie PFS pri udržiavacej liečbe niraparibom v monoterapii v porovnaní s placebom v kohorte *gBRCA*mut, ako aj v celkovej kohorte *non-gBRCA*mut. V tabuľke 6 a na grafoch 3 a 4 sú zobrazené výsledky týkajúce sa PFS, primárneho koncového ukazovateľa, v populácii pacientok pre primárnu analýzu účinnosti (kohorta *gBRCA*mut a celková kohorta *non-gBRCA*mut).

Tabuľka 6: Zhrnutie primárnych objektívnych výsledkov štúdie NOVA

	Kohorta <i>gBRCA</i> mut		Kohorta <i>non-gBRCA</i> mut	
	Zežula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zežula (N = 234)	Placebo (N = 116)
PFS medián (95 % CI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík (Zežula:placebo) (95 % CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

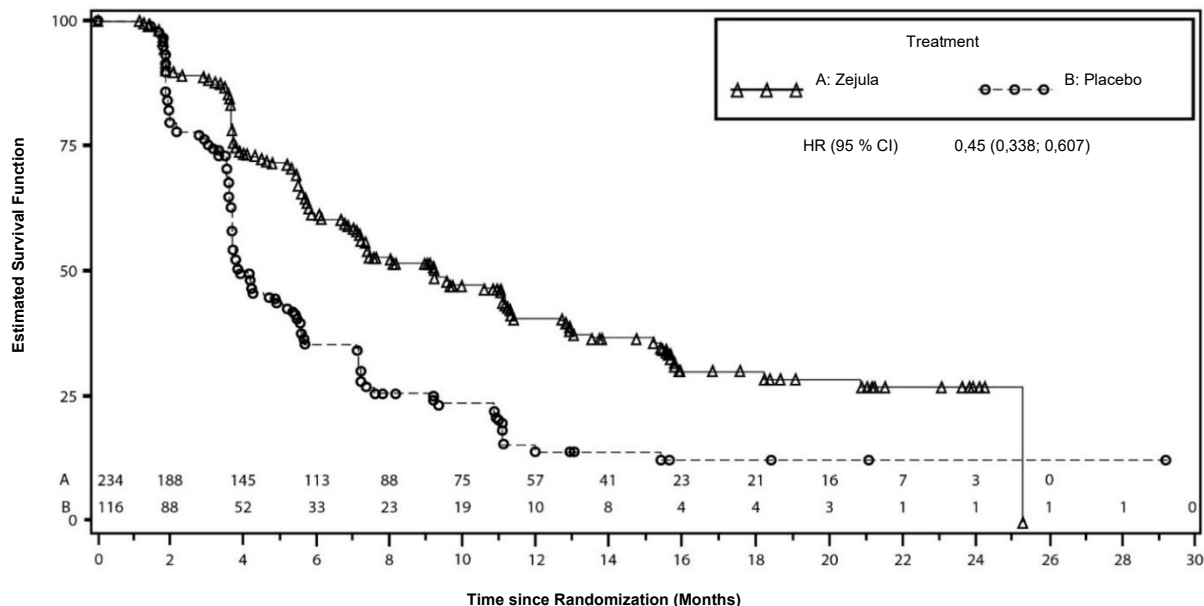
PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; CI = interval spoľahlivosti; NE = nehodnotiteľné.

Graf 3: Prežívanie bez progresie ochorenia v kohorte gBRCAmut na základe hodnotenia IRC – NOVA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Treatment: Liečba.

Graf 4: Prežívanie bez progresie ochorenia v celkovej kohorte non-gBRCAmut na základe hodnotenia IRC – NOVA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Treatment: Liečba.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti v NOVA

Počas finálnej analýzy medián PFS2 v kohorte gBRCAmut bol 29,9 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 22,7 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,70; 95 % CI: 0,50; 0,97). Medián PFS2 v kohorte non-gBRCAmut bol 19,5 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní so 16,1 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,80; 95 % CI: 0,63; 1,02).

Počas finálnej analýzy celkového prežívania bol medián OS v kohorte gBRCAmut (n = 203) 40,9 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 38,1 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,85; 95 % CI: 0,61; 1,2). Zrelosť kohorty v kohorte gBRCAmut bola 76 %. Medián OS v kohorte non-gBRCAmut (n = 350) bol 31,0 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 34,8 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 1,06; 95 % CI: 0,81; 1,37). Zrelosť kohorty v kohorte non-gBRCAmut bola 79 %.

Pacientkami oznamované výsledky

Pacientkami oznamované výsledky získané pomocou validovaných dotazníkov (FOSI a EQ5D) ukazujú, že u pacientok liečených niraparibom sa nezistil žiadny rozdiel oproti placebo v parametroch, ktoré sa spájajú s kvalitou života (quality of life, QoL).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zejulou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm vaječníkov, s výnimkou rabdomyosarkómu a nádorov zo zárodočných buniek (pozri časť 4.2 pre informácie o pediatrickom použití). Pediatrický vývoj sa však realizoval u detí a dospievajúcich s inými onkologickými ochoreniami.

V štúdií fázy 1 (SCOOP) sa u 47 detí a dospievajúcich s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane osteosarkómu a neuroblastómu hodnotila bezpečnosť, farmakokinetika a protinádorová aktivita Zejuly v kombinácii s dostarlimabom. Pacienti vo veku od 5 do < 18 rokov dostávali Zejulu 75 až 200 mg denne.

Štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu pozorovaných toxicít v spojení s nedostatočnou účinnosťou. U 17 pacientov s osteosarkómom alebo neuroblastómom zahrnutých do rozšírenej časti štúdie sa nepozorovala žiadna odpoveď z hľadiska účinnosti. Bezpečnostný profil kombinácie v pediatrickej populácii nie je možné považovať za stanovený z dôvodu obmedzeného počtu pediatrických pacientov hodnotených s obmedzenou expozíciou. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednej 300 mg dávky niraparibu sa niraparib dal namerať v plazme do 30 minút a priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) niraparibu sa dosiahla počas 3 až 5 hodín (v rozsahu 508 – 875 ng/ml naprieč štúdiami). Po viacerých perorálnych dávkach niraparibu od 30 mg do 400 mg raz denne bola akumulácia niraparibu približne 2- až 3-násobná.

Systémová expozícia (C_{max} a AUC) niraparibu sa zvyšovala úmerne s dávkou, keď sa dávka niraparibu zvyšovala z 30 mg na 400 mg. Absolútna biologická dostupnosť niraparibu je približne 73 %, z čoho vyplýva minimálny účinok prvého prechodu („first pass“ efekt). V populačnej farmakokinetickej analýze niraparibu bol pre interindividuálnu variabilitu v biologickej dostupnosti odhadnutý koeficient variácie (coefficient of variation, CV) 33,8 %.

Súčasná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku nemala žiadny významný vplyv na farmakokinetiku niraparibu po podaní 300 mg kapsuly niraparibu (C_{max} sa znížila o 22 % a AUC_{inf} sa zvýšila o 10 % v porovnaní s podmienkami nalačno; pozri časť 4.2).

Bolo preukázané, že liekové formy tableta a kapsula sú bioekvivalentné. Po podaní buď jednej 300 mg tablety, alebo troch 100 mg kapsúl niraparibu nalačno u 108 pacientov so solídnymi nádormi, 90 % intervaly spoľahlivosti pomerov geometrického priemeru pre tabletu v porovnaní s kapsulami pre

C_{max} , AUC_{last} a AUC_{∞} spadali do limitov bioekvivalencie (0,80 a 1,25).

Distribúcia

Niraparib sa v ľudskej plazme v strednej miere viaže na proteíny (83 %), najmä na sérový albumín. V populačnej farmakokinetickej analýze niraparibu bol zdanlivý distribučný objem (V_d/F) 1 206 l (na základe 70 kg pacientky) u pacientok s rakovinou (CV 18,4 %), z čoho vyplýva rozsiahla tkanivová distribúcia niraparibu.

Biotransformácia

Niraparib sa primárne metabolizuje prostredníctvom karboxylesteráz (CE), čím vzniká hlavný neaktívny metabolit, M1. V štúdií hmotnostnej rovnováhy boli hlavnými cirkulujúcimi metabolitmi M1 a M10 (následne vytvorené M1 glukuronidy).

Eliminácia

Po jednej perorálnej 300 mg dávke niraparibu bol naprieč štúdiami priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) niraparibu v rozsahu od 44 do 54 hodín (približne 2 dni). V populačnej farmakokinetickej analýze bol zdanlivý celkový klírens (CL/F) niraparibu 15,9 l/hod. u pacientok s rakovinou (CV 24,0 %).

Niraparib sa primárne eliminuje hepatobiliárnou cestou a obličkami. Po perorálnom podaní jednej 300 mg dávky [^{14}C]-niraparibu sa priemerne 86,2 % (rozsah 71 % až 91 %) dávky izolovalo z moču a stolice za 21 dní. Rádioaktivita zaznamenaná v moči zodpovedala 47,5 % dávky (rozsah 33,4 % až 60,2 %) a v stolici zodpovedala 38,8 % dávky (rozsah 28,3 % až 47 %). V spojených vzorkách odoberaných 6 dní sa 40 % dávky izolovalo v moči primárne vo forme metabolitov a 31,6 % dávky sa izolovalo v stolici primárne vo forme nezmeneného niraparibu.

Štúdie in vitro

Niraparib je *in vitro* induktor CYP1A2 (pozri časť 4.5).

Niraparib je substrátom P-gp a BCRP. Vzhľadom na vysokú permeabilitu a biologickú dostupnosť niraparibu je však riziko klinicky významných interakcií s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportéry, nepravdepodobné.

Niraparib je *in vitro* inhibítorom P-gp, BCRP, MATE1/2K a organického kationového transportéra 1 (OCT1) (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze mali pacientky s miernou (klírens kreatinínu 60 - 90 ml/min) a stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek mierne znížený klírens niraparibu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Usudzuje sa, že tento rozdiel v expozícii nevyžaduje úpravu dávky. V klinických štúdiách sa neidentifikovala žiadna pacientka s už existujúcou závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorá by sa podrobovala hemodialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov z klinických štúdií u pacientok sa zistilo, že už existujúca mierna porucha funkcie pečene ($n = 155$) nemala vplyv na klírens niraparibu. V klinickej štúdií u pacientok s rakovinou, v ktorej sa na klasifikáciu stupňa poruchy funkcie pečene použili kritériá NCI-ODWG, bola hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene ($n = 8$) 1,56-násobne vyššia (90 % CI: 1,06, 2,30) ako hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientok s normálnou funkciou pečene ($n = 9$) po podaní jednotlivej 300 mg dávky. U pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky niraparibu (pozri časť 4.2).

Stredne závažná porucha funkcie pečene nemala vplyv na C_{max} niraparibu ani na väzbu niraparibu na proteíny. Farmakokinetika niraparibu sa nevyhodnocovala u pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Telesná hmotnosť, vek a rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že zvyšujúca sa telesná hmotnosť zvyšuje distribučný objem niraparibu. Nezistil sa žiadny vplyv telesnej hmotnosti na klírens alebo celkovú expozíciu niraparibu.

V populačnej farmakokinetickej analýze nebol vek (rozsah 26 až 91 rokov) významným faktorom pre klírens niraparibu alebo distribučný objem.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa rôznych rás, aby bolo možné vyvodiť záver o vplyve rasy na farmakokinetiku niraparibu.

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 1 (SCOOP) bola farmakokinetika niraparibu hodnotená u 44 detí a dospievajúcich s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi. Hoci bola klinická štúdia započatá s cieľom hodnotiť farmakokinetiku v tejto populácii, štúdia bola predčasne ukončená. V dôsledku toho boli získané farmakokinetické údaje obmedzené a nedostatočné na spoľahlivú charakterizáciu expozícií u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V podmienkach *in vitro* niraparib inhiboval dopamínový transportér DAT pri koncentráciách nižších, ako sú expozície dosahované u ľudí. U myší jednorazové dávky niraparibu zvyšovali intracelulárne hladiny dopamínu a metabolitov v kortexe. Redukovaná lokomotorická aktivita sa pozorovala v jednej z dvoch štúdií s jednorazovou dávkou u myší. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nepozoroval sa žiadny účinok na správanie a/alebo neurologické parametre v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov pri odhadovaných expozíciách v CNS, ktoré boli podobné alebo nižšie ako predpokladané terapeutické expozície.

Toxicita po opakovanom podávaní

U potkanov a psov bola pozorovaná znížená spermatogenéza pri expozíciách nižších, ako sú klinické expozície a poväčšine bola reverzibilná do 4 týždňov od ukončenia dávkovania.

Genotoxicita

Niraparib nebol mutagénny v teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), ale bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na kostnej dreni potkanov. Táto klastogenicita zodpovedá genómovej nestabilite, ktorá je výsledkom primárnej farmakológie niraparibu a svedčí o genotoxickom potenciále u ľudí.

Reprodukčná toxikológia

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa s niraparibom neuskutočnili.

Karcinogenita

S niraparibom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

stearát horečnatý
monohydrát laktózy

Obal kapsuly

oxid titaničitý (E 171)
želatína
briliantová modrá FCF (E 133)
erytrozín (E 127)
tartrazín (E 102)

Tlačiarenská farba

šelak (E 904)
propylénglykol (E 1520)
hydroxid draselný (E 525)
čierny oxid železitý (E 172)
hydroxid sodný (E 524)
povidón (E 1201)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Aclar/PVC/hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami, v škatuľkách obsahujúcich 84 × 1, 56 × 1 a 28 × 1 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 34,7 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Sivá filmom obalená tableta oválneho tvaru (12 mm x 8 mm) s vyrazeným „100“ na jednej strane a „Zejula“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zejula je indikovaná:

- v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s pokročilým epitelovým (FIGO štádiá III a IV) karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým stupňom malignity, u ktorých pretrváva odpoveď (úplná alebo čiastočná) po ukončení prvej línie chemoterapie na báze platiny.
- v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s platina-senzitívnym, recidivujúcim, seróznym epitelovým karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým stupňom malignity, u ktorých pretrváva odpoveď (úplná alebo čiastočná) na chemoterapiu na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zejulou má začať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov a má na ňu aj dohliadať.

Dávkovanie

Udržiavacia liečba prvej línie pri karcinóme vaječníka

Odporúčaná začiatková dávka Zejuly je 200 mg (dve 100 mg tablety), užívaná raz denne. Avšak u pacientok s telesnou hmotnosťou ≥ 77 kg a s východiskovým počtom trombocytov $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ je odporúčaná začiatková dávka Zejuly 300 mg (tri 100 mg tablety), užívaná raz denne (pozri časti 4.4 a 4.8).

Udržiavacia liečba recidivujúceho karcinómu vaječníka

Dávkou sú tri 100 mg tablety raz denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg.

Pacientky majú byť poučené, aby svoju dávku užívali každý deň približne v tom istom čase. Užívanie pred spaním môže byť eventuálnou metódou na zvládanie nauzey.

Odporúča sa pokračovať v liečbe, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo k vzniku toxicity.

Vynechanie dávky

Ak pacientky vynechajú dávku, majú užiť nasledujúcu dávku vo svojom pravidelnom čase.

Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3.

Vo všeobecnosti sa odporúča najprv liečbu prerušiť (ale nie na dlhšie ako na 28 za sebou nasledujúcich dní), aby sa pacientka mohla zotaviť z nežiaducej reakcie, a potom opäť začať s rovnakou dávkou. V prípade, že dôjde k opätovnému výskytu danej nežiaducej reakcie, odporúča sa prerušiť liečbu a potom ju znovu začať nižšou dávkou. Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú aj po 28 dňoch od prerušenia dávkovania, odporúča sa ukončiť liečbu Zejulou. Ak sa nežiaduce reakcie nedajú zvládnuť pomocou stratégie prerušenia liečby a zníženia dávok, odporúča sa ukončiť liečbu Zejulou.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Veľkosť začiatkovej dávky	200 mg	300 mg
Prvé zníženie dávky	100 mg/deň	200 mg/deň (dve 100 mg tablety)
Druhé zníženie dávky	Ukončíte liečbu Zejulou.	100 mg/deň ^a (jedna 100 mg tablety)

^a Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 100 mg/deň, liečbu Zejulou ukončíte.

Tabuľka 2: Úpravy dávky pri nehematologických nežiaducich reakciách

Nehematologická nežiaduca reakcia ≥ 3 . stupňa podľa CTCAE súvisiaca s liečbou, pri ktorej sa profylaxia nepovažuje za možnú, alebo ak nežiaduca reakcia pretrváva napriek liečbe	Prvý výskyt: • Prerušte liečbu Zejulou maximálne na 28 dní alebo kým nedôjde k vymiznutiu nežiaducej reakcie. • Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1.
	Druhý výskyt: • Prerušte liečbu Zejulou maximálne na 28 dní alebo kým nedôjde k vymiznutiu nežiaducej reakcie. • Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke alebo ukončíte liečbu podľa tabuľky 1.
Nežiaduca reakcia ≥ 3 . stupňa podľa CTCAE súvisiaca s liečbou, ktorá trvá viac ako 28 dní, aj keď sa pacientke podáva Zejula v dávke 100 mg/deň	Ukončíte liečbu.

CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky („Common Terminology Criteria for Adverse Events“).

Tabuľka 3: Úpravy dávky pri hematologických nežiaducich reakciách

Počas liečby Zejulou sa pozorovali hematologické nežiaduce reakcie, najmä počas začiatkovej fázy liečby. Počas prvých mesiacov liečby sa preto odporúča raz týždenne kontrolovať kompletný krvný obraz a v prípade potreby modifikovať dávku. Po prvom mesiaci sa odporúča kompletný krvný obraz kontrolovať raz za mesiac a potom v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.4). Na základe individuálnych laboratórnych výsledkov môže byť nutné kontrolovať krvný obraz raz týždenne aj počas druhého mesiaca.

Hematologická nežiaduca reakcia vyžadujúca transfúziu alebo podávanie hematopoetického rastového faktora	- U pacientok s počtom trombocytov $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ sa má zvážiť transfúzia trombocytov. Ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory krvácania, ako napríklad súbežné podávanie antikoagulačných alebo antiagregačných liekov, zvážte prerušenie podávania týchto látok a/alebo transfúziu aj pri vyššom počte trombocytov. - Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1.
Počet trombocytov $< 100\,000/\mu\text{l}$	Prvý výskyt: - Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet trombocytov nevráti na úroveň $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Znovu začnite liečbu Zejulou v rovnakej alebo zníženej dávke podľa tabuľky 1, na základe klinického posúdenia. - Ak je počet trombocytov kedykoľvek $< 75\,000/\mu\text{l}$, znovu začnite liečbu zníženou dávkou podľa tabuľky 1. Druhý výskyt: - Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet trombocytov nevráti na úroveň $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. - Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1. - Liečbu Zejulou ukončíte, ak sa počet trombocytov nevrátil na prijateľnú úroveň do 28 dní od prerušenia liečby alebo ak sa dávka u danej pacientky už znížila na 100 mg denne.
Počet neutrofilov $< 1\,000/\mu\text{l}$ alebo hemoglobín $< 8\text{ g/dl}$	- Prerušte liečbu Zejulou na maximálne 28 dní a raz týždenne kontrolujte krvný obraz, kým sa počet neutrofilov nevráti na úroveň $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ alebo kým sa hemoglobín nevráti na úroveň $\geq 9\text{ g/dl}$. - Znovu začnite liečbu Zejulou v zníženej dávke podľa tabuľky 1. - Liečbu Zejulou ukončíte, ak sa počet neutrofilov a/alebo hladina hemoglobínu nevrátili na prijateľnú úroveň do 28 dní od prerušenia liečby alebo ak sa dávka u danej pacientky už znížila na 100 mg denne.
Potvrdená diagnóza myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo akútnej myeloidnej leukémie (AML)	Natrvalo ukončíte liečbu Zejulou.

Pacientky s nízkou telesnou hmotnosťou pri udržiavacej liečbe recidivujúceho karcinómu vaječníka
Približne 25 % pacientok v štúdiu NOVA vážilo menej ako 58 kg a približne 25 % pacientok vážilo viac ako 77 kg. Incidencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa bola vyššia u pacientok s nízkou telesnou hmotnosťou (78 %) ako u pacientok s vysokou telesnou hmotnosťou (53 %). Len 13 % z pacientok s nízkou telesnou hmotnosťou pokračovalo v užívaní 300 mg dávky po 3. cykle. Pre pacientky s hmotnosťou nižšou ako 58 kg sa môže zvážiť začiatočná dávka 200 mg.

Staršie pacientky

U starších pacientok (≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky. O pacientkach vo veku 75 a viac rokov sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Neexistujú žiadne údaje o pacientkach so závažnou poruchou obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktoré sa podrobujú hemodialýze. U týchto pacientok buďte opatrný (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (buď hladina aspartátaminotransferázy (AST) > horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) a hladina celkového bilirubínu (total bilirubin, TB) ≤ ULN, alebo akákoľvek hladina AST a hladina TB > 1,0- až 1,5-násobok ULN) nie je potrebná úprava dávky. U pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (akákoľvek hladina AST a hladina TB > 1,5- až 3-násobok ULN) je odporúčaná začiatková dávka Zejuly 200 mg jedenkrát denne. Neexistujú žiadne údaje o pacientkach so závažnou poruchou funkcie pečene (akákoľvek hladina AST a hladina TB > 3-násobok ULN); u týchto pacientok buďte opatrný (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacientky s výkonnostným stavom Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 až 4

Nie sú k dispozícii klinické údaje o pacientkach s výkonnostným stavom ECOG 2 až 4.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zejuly u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Okrem schválených indikácií sa Zejula v kombinácii s dostarlimabom skúmala u detí vo veku od 5 do menej ako 18 rokov s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnyimi nádormi vrátane osteosarkómu a neuroblastómu; údaje zo štúdie však boli obmedzené a výsledky štúdie neumožnili dospieť k záveru, že prínosy takeého použitia prevažujú nad rizikami. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Zejula je určená na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať tablety Zejuly bez jedla (najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle) alebo s ľahkým jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické nežiaduce reakcie

U pacientok liečených Zejulou boli hlásené hematologické nežiaduce reakcie (trombocytopénia, anémia, neutropénia) (pozri časť 4.8). Pacientky s nižšou telesnou hmotnosťou alebo s nižším východiskovým počtom trombocytov môžu mať zvýšené riziko vzniku trombocytopénie 3. a vyššieho stupňa závažnosti (pozri časť 4.2).

Odporúča sa vyšetrenie kompletného krvného obrazu raz týždenne počas prvého mesiaca, potom raz za mesiac počas nasledujúcich 10 mesiacov liečby a potom v pravidelných intervaloch, aby sa sledovali klinicky významné zmeny v ktoromkoľvek hematologickom parametri počas liečby (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacientky vyvinie závažná perzistentná hematologická toxicita vrátane pancytopenie, ktorá neodznie do 28 dní po prerušení liečby, má sa liečba Zejulou ukončiť.

Pre riziko trombocytopénie sa antikoagulačné látky a lieky, o ktorých je známe, že znižujú počet trombocytov, majú používať opatrne (pozri časť 4.8).

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

U pacientok, ktoré boli liečené Zejulou v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh, boli hlásené prípady myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloidnej leukémie (MDS/AML), vrátane prípadov so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

V klinických skúšaníach liečba pacientok Zejulou trvala pred rozvojom MDS/AML od 0,5 mesiaca do > 4,9 roka. Tieto prípady boli typické sekundárne MDS/AML súvisiace s liečbou rakoviny. Všetky pacientky predtým dostali chemoterapeutické režimy obsahujúce platínu a mnohé boli predtým liečené aj inými látkami poškodzujúcimi DNA a podstúpili rádioterapiu. Niektoré pacientky mali v anamnéze supresiu kostnej drene. V štúdií NOVA bol výskyt MDS/AML vyšší v kohorte gBRCAmut (7,4 %) ako v kohorte non-gBRCAmut (1,7 %).

Pri podozrení na MDS/AML alebo pri proťahovaných hematologických toxicitách má byť pacientka odoslaná k hematológovi na ďalšie posúdenie. Ak sa potvrdí MDS/AML, liečba Zejulou sa má ukončiť a pacientka sa má liečiť zodpovedajúcim spôsobom.

Hypertenzia vrátane hypertenznej krízy

Počas používania Zejuly bola hlásená hypertenzia vrátane hypertenznej krízy (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Zejulou má byť už existujúca hypertenzia adekvátne kontrolovaná. Počas liečby Zejulou sa má krvný tlak kontrolovať aspoň raz za týždeň počas prvých dvoch mesiacov, potom raz za mesiac počas prvého roka a potom v pravidelných intervaloch. U vhodných pacientok sa môže zväziť kontrolovanie krvného tlaku v domácom prostredí a tieto pacientky majú byť poučené, aby v prípade zvýšenia krvného tlaku kontaktovali svojho lekára.

Hypertenzia má byť medikamentózne manažovaná antihypertenzívami, ako aj, v prípade potreby, úpravou dávky Zejuly (pozri časť 4.2). V klinickom programe sa krvný tlak meral v 1. deň každého 28-dňového cyklu, kým pacientka užívala Zejulu. Vo väčšine prípadov bola hypertenzia adekvátne kontrolovaná štandardnou antihypertenznou liečbou spolu s úpravou alebo bez úpravy dávky Zejuly (pozri časť 4.2). Liečba Zejulou sa má ukončiť v prípade hypertenznej krízy alebo ak sa medicínsky významná hypertenzia nedá adekvátne kontrolovať antihypertenznou liečbou.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientok, ktoré užívali Zejulu, boli hlásené prípady PRES (pozri časť 4.8). PRES je zriedkavá, reverzibilná, neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať rýchlo sa rozvíjajúcimi príznakmi zahŕňajúcimi záchvaty kŕčov, bolesť hlavy, zmenený duševný stav, poruchu videnia alebo kortikálnu slepotu, so sprievodnou hypertenziou alebo bez nej. Na potvrdenie diagnózy PRES sa vyžaduje zobrazovacie vyšetrenie mozgu, prednostne vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR).

V prípade PRES sa odporúča ukončenie liečby Zejulou a liečba špecifických príznakov vrátane hypertenzie. Bezpečnosť opätovného začatia liečby Zejulou u pacientok, u ktorých sa v minulosti vyskytol PRES, nie je známa.

Tehotenstvo/antikoncepcia

Zejula sa nemá používať počas tehotenstva ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nie sú ochotné používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po užití poslednej dávky Zejuly (pozri časť 4.6). Pred začiatkom liečby majú všetky ženy vo fertilnom veku absolvovať tehotenský test.

Porucha funkcie pečene

Pacientky so závažnou poruchou funkcie pečene by mohli mať zvýšenú expozíciu niraparibu, vychádzajúc z údajov získaných u pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a majú byť pozorne sledované (pozri časti 4.2 a 5.2).

Laktóza

Filmom obalené tablety Zejuly obsahujú monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Kombinácia niraparibu s vakcínami alebo imunosupresívnymi látkami nebola študovaná.

Údaje o niraparibe v kombinácii s cytotoxickými liekmi sú obmedzené. Niraparib sa má preto používať s opatrnosťou v kombinácii s vakcínami, imunosupresívnymi látkami alebo inými cytotoxickými liekmi.

Farmakokinetické interakcie

S niraparibom sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zamerané na liekové interakcie.

Vplyv niraparibu na iné lieky

Indukcia CYP1A2

Niraparib *in vitro* indukuje CYP1A2. Preto sa odporúča byť opatrným, keď sa niraparib podáva v kombinácii s liečivami, ktorých metabolizmus je závislý od CYP1A2, a to najmä s liečivami, ktoré majú úzke terapeutické rozmedzie (napr. klozapín, teofylín a ropinirol).

Inhibícia efluxných transportérov [P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) a MATE1/2K]

In vitro je niraparib inhibítor P-gp. Keďže nie sú dostupné žiadne klinické údaje, nedá sa vylúčiť, že niraparib môže zvýšiť systémovú expozíciu iným liekom transportovaným P-gp, ktoré sú citlivé na inhibíciu črevného P-gp (napr. dabigatran-etexilát).

In vitro je niraparib inhibítor BCRP. Nie je možné vylúčiť klinicky relevantnú interakciu so substrátmi BCRP. Odporúča sa preto byť opatrný, keď sa niraparib podáva v kombinácii so substrátmi BCRP (napr. irinotekán, rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín a metotrexát) pre riziko zvýšenej systémovej expozície.

Niraparib je inhibítorom MATE1 a -2K *in vitro*. Plazmatické koncentrácie metformínu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní s niraparibom. U pacientov užívajúcich metformín sa pri začatí alebo ukončení liečby niraparibom odporúča dôkladné sledovanie glykémie. Môže byť potrebná úprava dávky metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nemajú otehotnieť počas liečby a nemajú byť tehotné na začiatku liečby. Pred začiatkom liečby majú všetky ženy vo fertilnom veku absolvovať tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po užití poslednej dávky Zejuly.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití niraparibu u gravidných žien. Neuskutočnili sa štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách. Na základe mechanizmu

účinku však niraparib môže spôsobovať poškodenie embrya alebo plodu, vrátane embryoletálnych a teratogénnych účinkov, pri podávaní tehotným ženám.

Zežula sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa niraparib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dojčenie je počas podávania Zežuly a 1 mesiac po poslednej dávke kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o fertilita. U potkanov a psov sa pozorovala reverzibilná redukcia spermatogenézy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zežula má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok užívajúcich Zežulu môže dôjsť k asténii, únave, závratom alebo k ťažkostiam s koncentráciou. Pacientky, u ktorých dôjde k týmto príznakom, majú byť opatrné pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie všetkých stupňov závažnosti, ktoré sa vyskytli u $\geq 10\%$ z 851 pacientok užívajúcich Zežulu v monoterapii v súhrnne hodnotených klinických skúšaniach PRIMA (buď 200 mg alebo 300 mg začiatková dávka) a NOVA, boli nauzea, anémia, trombocytopenia, únava, zápcha, vracanie, bolesť hlavy, nespavosť, znížený počet trombocytov, neutropénia, bolesti brucha, znížená chuť do jedla, hnačka, dyspnoe, hypertenzia, asténia, závraty, znížený počet neutrofilov, kašeľ, artralgia, bolesti chrbta, znížený počet leukocytov a návaly tepla.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami, u $> 1\%$ (frekvencie výskytu počas liečby), boli trombocytopenia a anémia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované na základe klinických skúšaní a sledovania po uvedení lieku na trh u pacientok užívajúcich Zežulu v monoterapii (pozri tabuľku 4).

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú založené na súhrnných údajoch o nežiaducich udalostiach získaných v štúdiách PRIMA a NOVA (fixná začiatková dávka 300 mg/deň) u pacientok so známou expozíciou a sú definované nasledujúcim spôsobom:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií všetkých stupňov závažnosti podľa CTCAE	Frekvencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa závažnosti podľa CTCAE
Infekcie a nákazy	Veľmi časté Infekcia močových ciest Časté Bronchitída, konjunktivitída	Menej časté Infekcia močových ciest, bronchitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia ^a	Časté Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia, leukopénia Menej časté Pancytopénia, febrilná neutropénia	Veľmi časté Trombocytopénia, anémia, neutropénia Časté Leukopénia Menej časté Pancytopénia, febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému	Časté Precitlivenosť ^b	Menej časté Precitlivenosť ^c
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Znížená chuť do jedla Časté Hypokaliémia	Časté Hypokaliémia Menej časté Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Veľmi časté Nespavosť Časté Úzkosť, depresia, porucha kognitívnych funkcií ^c Menej časté Stav zmätenosti	Menej časté Nespavosť, úzkosť, depresia, stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Bolesť hlavy, závraty Časté Dysgeúzia Zriedkavé Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) ^a	Menej časté Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté Palpitácie Časté Tachykardia	
Poruchy ciev	Veľmi časté Hypertenzia Zriedkavé Hypertenzná kríza	Časté Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastínia	Veľmi časté Dyspnoe, kašeľ, nazofaryngitída Časté Epistaxa Menej časté Pneumonitída	Menej časté Dyspnoe, epistaxa, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho	Veľmi časté Nauzea, zápcha, vracanie, bolesti	Časté Nauzea, vracanie, bolesti

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducich reakcií všetkých stupňov závažnosti podľa CTCAE	Frekvencia nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa závažnosti podľa CTCAE
traktu	brucha, hnačka, dyspepsia Časté Sucho v ústach, brušná distenzia, zápal sliznice, stomatitída	brucha Menej časté Hnačka, zápcha, zápal sliznice, stomatitída, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Fotosenzitivita, vyrážka	Menej časté Fotosenzitivita, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Bolesti chrbta, artralgia Časté Myalgia	Menej časté Bolesti chrbta, artralgia, myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava, asténia Časté Periférny edém	Časté Únava, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, znížená hmotnosť	Časté Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina ALT Menej časté Zvýšená hladina AST, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi

CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky („Common Terminology Criteria for Adverse Events“), verzia 4.02.

^a Na základe údajov z klinických skúšaní s niraparibom. Neobmedzuje sa to na pivotnú štúdiu ENGOT-OV16 s monoterapiou.

^b Zahŕňa precitlivosť, liekovú precitlivosť, anafylaktoidnú reakciu, liekovú erupciu, angioedém a urtikáriu.

^c Zahŕňa poruchu pamäti, poruchu koncentrácie.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií pozorovaných v skupine pacientok, ktorým bola podávaná 200 mg začiatková dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, bola podobná alebo nižšia v porovnaní so skupinou pacientok, ktorým bola podávaná fixná začiatková dávka 300 mg (tabuľka 4).

Špecifické informácie týkajúce sa frekvencie výskytu trombocytopenie, anémie a neutropénie, pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické nežiaduce reakcie (trombocytopenia, anémia, neutropénia), vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov, vo všeobecnosti nastávajú v skorom štádiu liečby niraparibom, pričom ich incidencia sa postupom času znižuje.

V štúdiách NOVA a PRIMA mali pacientky vhodné na liečbu Zejulou nasledujúce východiskové hematologické parametre: absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1\,500$ buniek/ μl ; počet trombocytov $\geq 100\,000$ buniek/ μl a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl (NOVA) alebo ≥ 10 g/dl (PRIMA) pred začiatkom liečby. V klinickom programe sa hematologické nežiaduce reakcie manažovali prostredníctvom laboratórneho monitoringu a úprav dávky (pozri časť 4.2).

V štúdiu PRIMA bol u pacientok, ktorým bola podávaná začiatková dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, výskyt trombocytopenie,

anémie a neutropénie ≥ 3 . stupňa, v uvedenom poradí, znížený zo 48 % na 21 %, z 36 % na 23 % a z 24 % na 15 % v porovnaní so skupinou pacientok, ktorým bola podávaná fixná začiatková dávka 300 mg. K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie, anémie a neutropénie došlo, v uvedenom poradí, u 3 %, 3 % a 2 % pacientok.

Trombocytopénia

V štúdií PRIMA sa trombocytopénia 3./4. stupňa vyskytla u 39 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 0,4 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu trombocytopénie bol 22 dní (rozmedzie: 15 až 335 dní) a medián jej trvania bol 6 dní (rozmedzie: 1 až 374 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku trombocytopénie došlo u 4 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 60 % pacientok k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 34 % pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. U 76 % pacientok s východiskovým počtom trombocytov nižším ako $180 \times 10^9/l$ došlo k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 45 % takýchto pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu trombocytopénie akéhokoľvek stupňa bol 22 dní a medián času do nástupu trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol 23 dní. Výskyt nových epizód trombocytopénie po intenzívnych modifikáciách dávky realizovaných počas prvých dvoch mesiacov liečby od 4. cyklu bol 1,2 %. Medián trvania epizód trombocytopénie akéhokoľvek stupňa bol 23 dní a medián trvania trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol 10 dní. Pacientky liečené Zejulou, u ktorých sa vyvinie trombocytopénia, môžu mať zvýšené riziko krvácania. V klinickom programe sa trombocytopénia manažovala laboratórnym monitoringom, modifikáciou dávky a, ak to bolo potrebné, transfúziou krvných doštičiek (pozri časť 4.2). K ukončeniu liečby v dôsledku epizód trombocytopénie (trombocytopénia a zníženie počtu trombocytov) došlo u približne 3 % pacientok.

V štúdií NOVA došlo u 13 % (48/367) pacientok ku krvácaniu so súbežnou trombocytopéniou. Všetky krvácajúce epizódy, ku ktorým došlo súbežne s trombocytopéniou, mali závažnosť 1. alebo 2. stupňa s výnimkou jedného prípadu petechie a hematómu 3. stupňa, ktorý bol pozorovaný súbežne so závažnou nežiaducou reakciou, pancytopeniou. K trombocytopénii dochádzalo častejšie u pacientok, ktorých východiskový počet trombocytov bol nižší ako $180 \times 10^9/l$. U približne 76 % pacientok s nižším východiskovým počtom trombocytov ($< 180 \times 10^9/l$), ktoré dostávali Zejulu, došlo k trombocytopénii akéhokoľvek stupňa a u 45 % pacientok došlo k trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa. Pancytopenia sa pozorovala u < 1 % pacientok užívajúcich niraparib.

Anémia

V štúdií PRIMA sa anémia 3./4. stupňa vyskytla u 31 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 2 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu anémie bol 80 dní (rozmedzie: 15 až 533 dní) a medián jej trvania bol 7 dní (rozmedzie: 1 až 119 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku anémie došlo u 2 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 50 % pacientok k anémii akéhokoľvek stupňa a u 25 % pacientok došlo k anémii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu anémie akéhokoľvek stupňa bol 42 dní a do anémie 3. alebo 4. stupňa to bolo 85 dní. Medián trvania anémie akéhokoľvek stupňa bol 63 dní a anémie 3. alebo 4. stupňa 8 dní. Anémia akéhokoľvek stupňa môže počas liečby Zejulou pretrvávať. V klinickom programe sa anémia manažovala prostredníctvom laboratórneho monitoringu, modifikácie dávky (pozri časť 4.2) a v prípade potreby transfúziami červených krviniek. K ukončeniu liečby v dôsledku anémie došlo u 1 % pacientok.

Neutropénia

V štúdií PRIMA sa neutropénia 3./4. stupňa vyskytla u 21 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 1 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu neutropénie bol 29 dní (rozmedzie: 15 až 421 dní) a medián jej trvania bol 8 dní (rozmedzie: 1 až 42 dní). K ukončeniu liečby v dôsledku neutropénie došlo u 2 % pacientok užívajúcich niraparib.

V štúdií NOVA došlo u približne 30 % pacientok k neutropénii akéhokoľvek stupňa a u 20 % pacientok došlo k neutropénii 3. alebo 4. stupňa. Medián času do nástupu neutropénie akéhokoľvek

stupňa bol 27 dní a neutropénie 3. alebo 4. stupňa 29 dní. Medián času trvania neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 26 dní a neutropénie 3. alebo 4. stupňa 13 dní. Okrem toho sa približne 6 % pacientok liečených niraparibom podával faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) ako súbežná liečba neutropénie. K ukončeniu liečby v dôsledku epizód neutropénie došlo u 2 % pacientok.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

V klinických štúdiách sa MDS/AML vyskytovali u 1 % pacientok liečených Zejulou, pričom 41 % prípadov malo smrteľné následky. Výskyt bol vyšší u pacientok s recidivujúcim karcinómom vaječníka, ktoré predtým dostali 2 alebo viac línii chemoterapie na báze platiny, a s *gBRCA*mut po 75-mesačnom sledovaní prežívania. Všetky pacientky mali faktory potenciálne prispievajúce k rozvoju MDS/AML v dôsledku predošlej chemoterapie na báze platiny. Veľa pacientok tiež dostalo iné látky poškodzujúce DNA a rádioterapiu. Väčšina hlásení bola u nositeľiek *gBRCA*mut. Niektoré pacientky mali v anamnéze predchádzajúcu rakovinu alebo supresiu kostnej drene.

V štúdiu PRIMA bol výskyt MDS/AML u 2,3 % pacientok, ktoré dostávali Zejulu a u 1,6 % pacientok, ktoré dostávali placebo, po 74-mesačnom sledovaní prežívania.

V štúdiu NOVA u pacientok s recidivujúcim karcinómom vaječníka, ktoré dostali aspoň dve línie chemoterapie na báze platiny, bol celkový výskyt MDS/AML 3,8 % u pacientok, ktoré dostávali Zejulu a 1,7 % u pacientok, ktoré dostávali placebo, po 75-mesačnom sledovaní prežívania. Výskyt MDS/AML bol 7,4 % v kohorte *gBRCA*mut a 1,7 % v kohorte non-*gBRCA*mut u pacientok, ktoré dostávali Zejulu, a 3,1 % v kohorte *gBRCA*mut a 0,9 % v kohorte non-*gBRCA*mut u pacientok, ktoré dostávali placebo.

Hypertenzia

V štúdiu PRIMA sa hypertenzia 3./4. stupňa vyskytla u 6 % pacientok liečených Zejulou v porovnaní s 1 % pacientok liečených placebom, pričom medián času od podania prvej dávky do prvého výskytu hypertenzie bol 50 dní (rozmedzie: 1 až 589 dní) a medián jej trvania bol 12 dní (rozmedzie: 1 až 61 dní). Žiadne pacientky neukončili liečbu Zejulou z dôvodu hypertenzie.

V štúdiu NOVA sa hypertenzia akéhokoľvek stupňa vyskytla u 19,3 % pacientok liečených Zejulou. U 8,2 % pacientok sa vyskytla hypertenzia 3. alebo 4. stupňa. Hypertenzia sa dala jednoducho manažovať antihypertenzívami. K ukončeniu liečby v dôsledku hypertenzie došlo u < 1 % pacientok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania Zejulou nie je k dispozícii žiadna špecifická liečba a neboli stanovené príznaky predávkovania. V prípade predávkovania majú lekári vykonať všeobecné podporné opatrenia a liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XK02.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Niraparib je inhibítorom enzýmov nazývaných poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), PARP-1

a PARP-2, ktoré hrajú rolu pri opravovaní DNA. *In vitro* štúdie dokázali, že niraparibom indukovaná cytotoxicita môže zahŕňať inhibíciu enzymatickej aktivity PARP a zvýšenú tvorbu komplexov PARP-DNA, čo vedie k poškodeniu DNA, apoptóze a bunkovej smrti. Zvýšená niraparibom indukovaná cytotoxicita sa pozorovala v nádorových bunkových líniiach s deficienciou alebo bez deficiencie nádorových supresorových génov pre rakovinu prsníka (BREast CAncer, *BRCA*) 1 a 2. Na ortotopických xenograftových myších nádoroch (patient-derived xenograft, PDX) vzniknutých inokuláciou seróznym ľudským karcinómom vaječníka vysokého stupňa malignity sa ukázalo, že niraparib redukuje rast nádorov s mutáciami génov *BRCA* 1 a 2, nádorov s divokým (nezmutovaným) typom *BRCA*, ale s deficienciou homologickej rekombinácie (HR) a nádorov s divokým typom *BRCA* a bez detegovateľnej deficiencie HR.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Udržiavacia liečba prvej línie pri karcinóme vaječníka

PRIMA bolo dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy 3, v ktorom boli pacientky (n = 733), u ktorých pretrvávala úplná alebo čiastočná odpoveď na prvú líniu chemoterapie na báze platiny, randomizované 2:1 na podávanie niraparibu alebo zodpovedajúceho placeba. V štúdiu PRIMA sa liečba u 475 pacientok (317 z nich bolo randomizovaných do skupiny s niraparibom a 158 do skupiny s placebom) začala začiatočnou dávkou 300 mg denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. V štúdiu PRIMA bola táto začiatočná dávka zmenená na základe 2. dodatku protokolu. Po jeho schválení bola pacientkam s východiskovou telesnou hmotnosťou ≥ 77 kg a s východiskovým počtom trombocytov $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ podávaná 300 mg dávka niraparibu (n = 34), alebo placeba raz denne (n = 21), zatiaľ čo pacientkam s východiskovou telesnou hmotnosťou < 77 kg alebo s východiskovým počtom trombocytov $< 150\,000/\mu\text{l}$ bola podávaná 200 mg dávka niraparibu (n = 122), alebo placeba raz denne (n = 61).

Pacientky boli randomizované po ukončení prvej línie chemoterapie na báze platiny plus alebo mínus chirurgický zákrok. Osoby boli randomizované do 12 týždňov od prvého dňa posledného cyklu chemoterapie. Osoby predtým dostali ≥ 6 a ≤ 9 cyklov liečby na báze platiny. Po odloženej (intervalovej) cytoredukčnej operácii dostali pacientky ≥ 2 pooperačné cykly liečby na báze platiny. Pacientky, ktoré predtým dostali bevacizumab spolu s chemoterapiou, ale nemohli dostávať bevacizumab ako udržiavaciu liečbu, neboli zo štúdie vylúčené. Pacientky nemohli predtým dostávať liečbu inhibítorom PARP (PARPi) vrátane niraparibu. Pacientky, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu, po ktorej nasledovala odložená (intervalová) cytoredukčná operácia, mohli mať viditeľné reziduálne ochorenie alebo nemuseli mať žiadne reziduálne ochorenie. Pacientky s ochorením v štádiu III, ktoré po primárnej cytoredukčnej operácii dosiahli kompletnú cytoredukciu (t. j. nemali žiadne viditeľné reziduálne ochorenie), boli zo štúdie vylúčené. Randomizácia bola stratifikovaná podľa najlepšej odpovede na liečbu dosiahnutej počas prvej línie chemoterapie na báze platiny (úplná odpoveď na liečbu vs čiastočná odpoveď na liečbu), podľa neoadjuvantnej chemoterapie (neoadjuvant chemotherapy, NACT) (áno vs nie); a podľa stavu deficiencie homologickej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) [pozitivita (deficiencia HR) vs negativita (proficiencia HR) alebo nestanovená]. Vyšetrenie na prítomnosť HRD sa vykonalo pomocou testu HRD na tumorovom tkanive získanom v čase iniciálnej diagnózy. Hladina CA-125 má byť v referenčnom rozpätí (alebo malo dôjsť k poklesu hladiny CA-125 o $> 90\%$) počas pacientkinej liečby prvej línie a mala byť stabilná počas aspoň 7 dní.

Pacientky začali liečbu 200 mg alebo 300 mg dávkou niraparibu alebo zodpovedajúcou dávkou placeba v 1. cykle/1. deň (C1/D1) a užívali ich denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. Pacientky sa dostavili na návštevu na klinike v každom cykle (každé 4 týždne $\pm$ 3 dni).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) stanovené prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (blinded independent central review, BICR) pomocou RECIST, verzia 1.1. Testovanie PFS sa vykonalo hierarchicky: najprv v populácii s deficienciou HR, potom v celkovej populácii. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS po prvej nasledujúcej liečbe (PFS2) a celkové prežívanie (overall survival, OS) (tabuľka 5). Medián veku bol 62 rokov u pacientok randomizovaných na niraparib

(rozmedzie 32 až 85 rokov) alebo na placebo (rozmedzie 33 až 88 rokov). Osemdesiatdeväť percent všetkých pacientok tvorili belošky. Šesťdesiatdeväť percent pacientok randomizovaných na niraparib a 71 % pacientok randomizovaných na placebo malo na začiatku štúdie výkonnostný stav ECOG 0. V celkovej populácii malo 65 % pacientok ochorenie v štádiu III a 35 % pacientok malo ochorenie v štádiu IV. V celkovej populácii bol miestom primárneho nádoru u väčšiny pacientok (≥ 80 %) vaječník; väčšina pacientok (> 90 %) mala serózný histologický podtyp nádoru. Šesťdesiatšedem percent pacientok podstúpilo NACT. Šesťdesiatdeväť percent pacientok dosiahlo úplnú odpoveď na prvú líniu chemoterapie na báze platiny. Celkovo 6 pacientok zo skupiny so Zejulou dostalo bevacizumab ako predchádzajúcu liečbu karcinómu vaječníka.

V štúdií PRIMA sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok randomizovaných na niraparib v porovnaní s placebom, a to v populácii s deficienciou HR a v celkovej populácii (tabuľka 5 a graf 1 a graf 2). Výsledky účinnosti pre finálnu analýzu údajov OS sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti – PRIMA

	Populácia s deficienciou HR		Celková populácia	
	Zežula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zežula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Primárny koncový ukazovateľ (stanovené prostredníctvom BICR)				
Medián PFS, mesiace (95 % CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Pomer rizík (95 % CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Sekundárne koncové ukazovatele ^{a,b,c}				
Medián PFS2, mesiace (95 % CI)	43.4 (37.2, 54.1)	39.3 (30.3, 55.7)	30.1 (27.1, 33.1)	27.6 (24.2, 33.1)
Pomer rizík (95 % CI)	0.87 (0.66, 1.17)		0.96 (0.79, 1.17)	
Medián OS, mesiace ^d (95 % CI)	71.9 (55.5, NE)	69.8 (51.6, NE)	46.6 (43.7, 52.8)	48.8 (43.1, 61.0)
Pomer rizík (95 % CI)	0.95 (0.70, 1.29)		1.01 (0.84, 1.23)	

PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; CI = interval spoľahlivosti; NE = nehodnotiteľné;

PFS2 = PFS po prvej nasledujúcej liečbe; OS = celkové prežívanie.

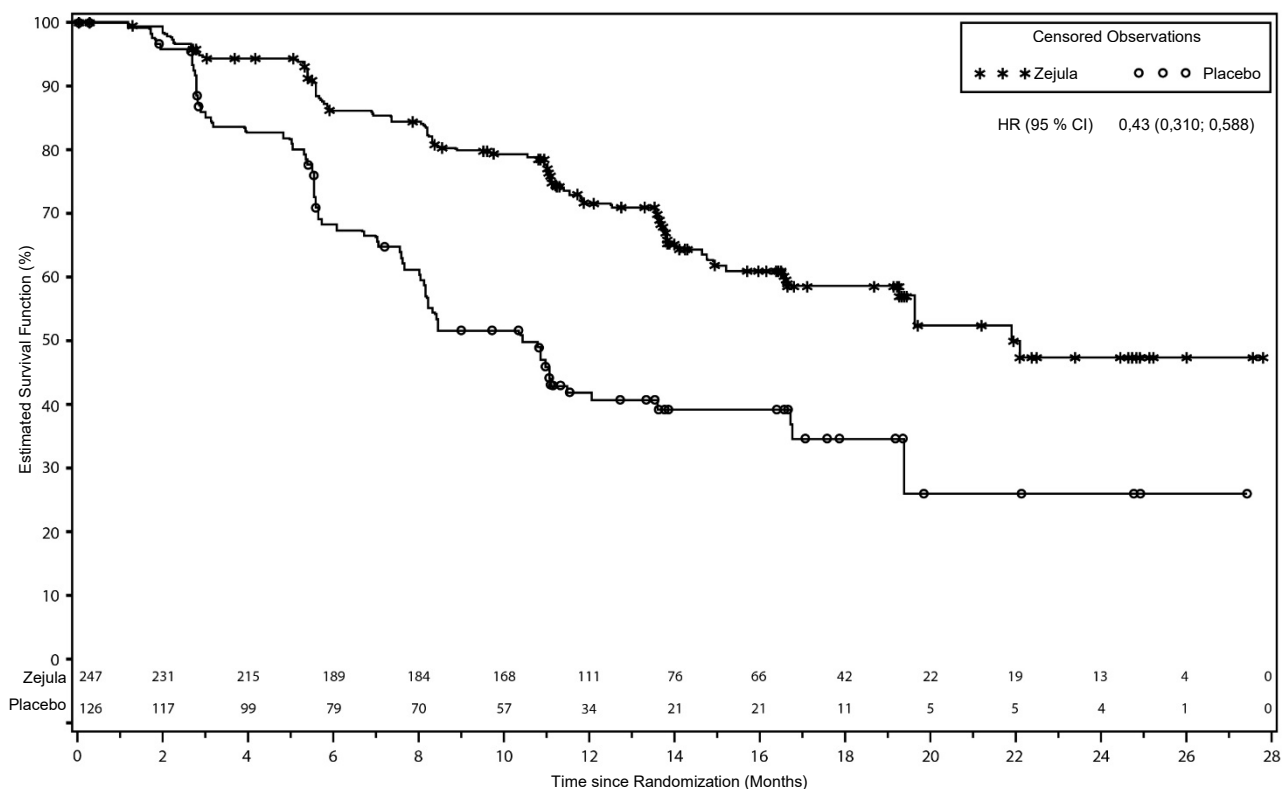
^a Údaje založené na konečnej analýze.

^b V ramene so Zejulou dostalo následnú liečbu PARPi 15,8 % pacientov v populácii s deficienciou HR a 11,7 % pacientov v celkovej populácii.

^c U pacientov s placebom dostalo následnú liečbu PARPi 48,4 % pacientov v populácii s deficienciou HR a 37,8 % pacientov v celkovej populácii.

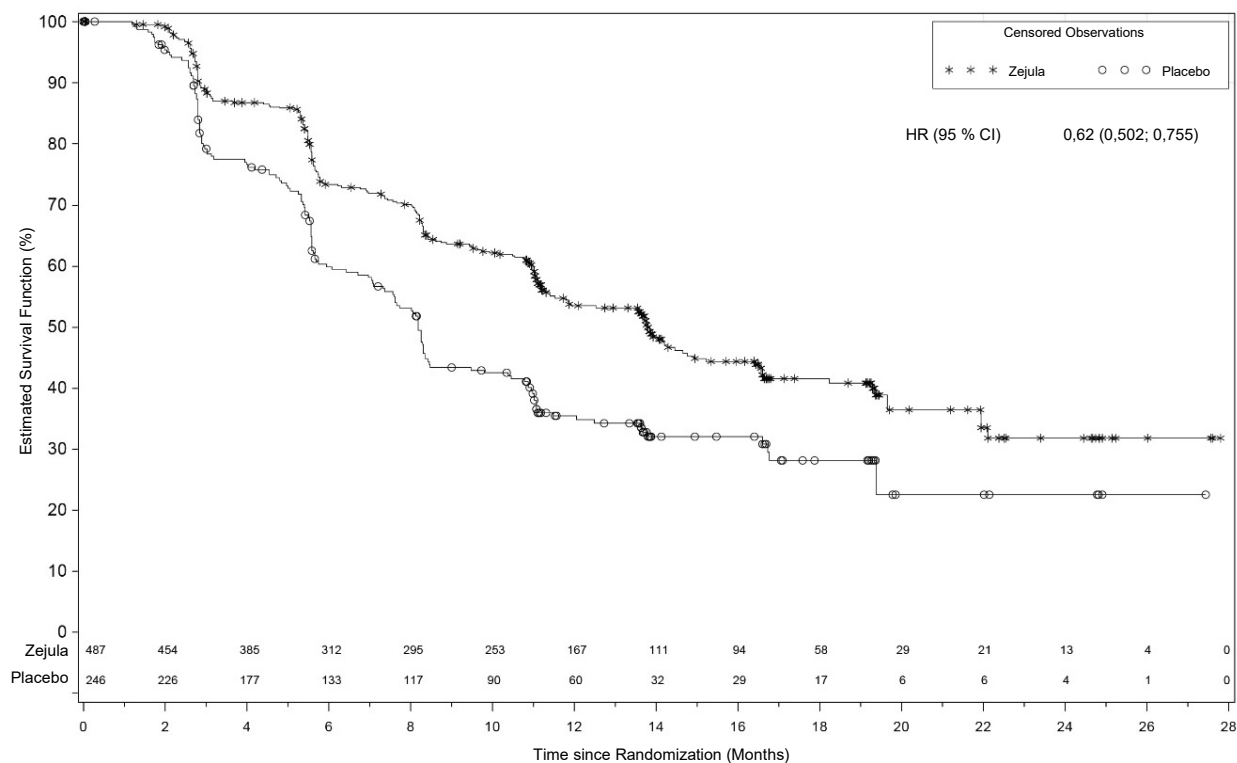
^d Zrelosť údajov OS pre populáciu s deficienciou HR bola 49,6 % a pre celkovú populáciu bola 62,5 %.

Graf 1: Prežívanie bez progresie ochorenia v populácii s deficienciou HR – PRIMA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Censored Observations: Cenzúrované pozorovania.

Graf 2: Prežívanie bez progresie ochorenia v celkovej populácii – PRIMA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Censored Observations: Cenzúrované pozorovania.

Analýzy PFS podskupín

V rámci populácie s deficienciou HR bol v podskupine pacientok s karcinómom vaječníka s *BRCA* mutáciou (n = 223) pozorovaný pomer rizík PFS 0,40 (95 % CI: 0,27; 0,62). V podskupine pacientok s deficienciou HR bez mutácie *BRCA* (n = 150) bol pozorovaný pomer rizík 0,50 (95 % CI: 0,31; 0,83). V

Medián PFS v populácii s proficienciou HR (n = 249) bol 8,1 mesiaca u pacientok randomizovaných na Zejulu, v porovnaní s 5,4 mesiaca u pacientok s placebom s pomerom rizík 0,68 (95 % CI: 0,49; 0,94).

V exploračných analýzach podskupín bola u pacientok, ktorým bola podávaná 200 mg alebo 300 mg dávka Zejuly na základe východiskovej telesnej hmotnosti alebo východiskového počtu trombocytov, pozorovaná porovnateľná účinnosť (PFS hodnotené skúšajúcim) s pomerom rizík PFS 0,54 (95 % CI: 0,33; 0,91) v populácii s deficienciou HR a s pomerom rizík 0,68 (95 % CI: 0,49; 0,94) v celkovej populácii. V podskupine s proficienciou HR sa zdalo, že pri 200 mg dávke je efekt liečby nižší v porovnaní s 300 mg dávkou.

Analýzy OS podskupín

V podskupine pacientok s deficienciou HR s karcinómom vaječníka s mutáciou *BRCA* (n = 223) bol pozorovaný pomer rizík OS 0,94 (95 % CI: 0,63; 1,41). V podskupine pacientok s deficienciou HR bez mutácie *BRCA* (n = 149) bol pozorovaný pomer rizík 0,97 (95 % CI: 0,62; 1,53).

Medián OS v populácii s proficienciou HR (n = 249) bol 36,6 mesiaca u pacientok randomizovaných na Zejulu v porovnaní s 32,2 mesiacmi pri placebe s pomerom rizík 0,93 (95 % CI: 0,69; 1,26).

Udržiavacia liečba recidivujúceho karcinómu vaječníka citlivého na platínu

Bezpečnosť a účinnosť niraparibu ako udržiavacej liečby boli skúmané v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom medzinárodnom klinickom skúšaní fázy 3 (NOVA) u pacientok s recidivujúcim seróznym epitelovým karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, prevažne vysokého stupňa malignity (high-grade), ktoré boli senzitivné na platínu, čo bolo definované úplnou odpoveďou na liečbu (complete response, CR) alebo čiastočnou odpoveďou na liečbu (partial response, PR) pretrvávajúcou viac ako 6 mesiacov po predposlednej liečbe na báze platiny. Pacientky boli vhodné na liečbu niraparibom, ak u nich pretrvávala odpoveď na liečbu (CR alebo PR) po ukončení poslednej chemoterapie na báze platiny. Po ich poslednej liečbe na báze platiny mali mať hladiny CA-125 v referenčnom rozpätí (alebo o > 90 % nižšie v porovnaní s východiskovou hladinou) a stabilné počas najmenej 7 dní. Pacientky nemohli dostať predchádzajúcu liečbu PARPi vrátane Zejuly. Vhodné pacientky boli zaradené do jednej z dvoch kohort na základe výsledkov testu germinatívnych (zárodočných) mutácií génov *BRCA* (*gBRCA*). V rámci každej kohorty boli pacientky randomizované v pomere 2:1 na podávanie niraparibu a placeba. Pacientky boli zaradené do kohorty *gBRCA*mut na základe vzoriek krvi na analýzu *gBRCA*, ktoré boli odobraté pred randomizáciou. Testovanie na tumorovú *BRCA* (*tBRCA*) mutáciu a HRD sa vykonalo pomocou testu HRD na tumorovom tkanive získanom v čase iniciálnej diagnózy alebo v čase recidívy.

Randomizácia v každej kohorte bola stratifikovaná podľa času do progresie ochorenia po predposlednej liečbe na báze platiny pred zaradením do štúdie (6 až < 12 mesiacov a ≥ 12 mesiacov); podľa použitia alebo nepoužitia bevacizumabu v kombinácii s predposledným alebo posledným režimom na báze platiny; a podľa najlepšej odpovede na liečbu dosiahnutej počas posledného režimu na báze platiny (úplná odpoveď a čiastočná odpoveď).

Pacientky začali liečbu niraparibom 300 mg alebo zodpovedajúcim placebom v 1. cykle/1. deň (C1/D1) a užívali ich denne v rámci kontinuálnych 28-dňových cyklov. Pacientky sa dostavili na návštevu na klinike v každom cykle (každé 4 týždne ± 3 dni).

V štúdiu NOVA došlo u 48 % pacientok k prerušeniu podávania lieku v 1. cykle. U približne 47 % pacientok sa liek znovu začal podávať v zníženej dávke v 2. cykle.

Najčastejšie používanou dávkou u pacientok liečených niraparibom v štúdiu NOVA bolo 200 mg.

Prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) sa posudzovalo pomocou RECIST („*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*“ - Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch, verzia 1.1) alebo pomocou klinických prejavov a príznakov a zvýšenej hladiny CA-125. PFS sa hodnotilo od času randomizácie (ktorá sa realizovala do 8 týždňov od ukončenia chemoterapeutického režimu) do progresie ochorenia alebo do smrti.

Primárna analýza účinnosti z hľadiska PFS bola založená na zaslepenom centrálnom nezávislom hodnotení a bola prospektívne definovaná a vykonaná osobitne v kohorte *gBRCA*mut a v kohorte *non-gBRCA*mut. Analýzy celkového prežívania (overall survival, OS) boli sekundárnymi výslednými ukazovateľmi.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali interval bez chemoterapie (chemotherapy-free interval, CFI), čas do prvej nasledujúcej liečby (time to first subsequent therapy, TFST), PFS po prvej nasledujúcej liečbe (PFS2) a OS.

Demografické údaje, východiskové charakteristiky ochorenia a predchádzajúce línie liečby boli vo všeobecnosti dobre vyvážené medzi skupinou s niraparibom a skupinou s placebom v kohorte *gBRCA*mut (n = 203) a kohorte *non-gBRCA*mut (n = 350). Medián veku bol v rozsahu od 57 do 63 rokov v liečebných skupinách a kohortách. Miestom primárneho nádoru bol u väčšiny pacientok (> 80 %) v každej kohorte vaječník; väčšina pacientok (> 84 %) mala nádory so seróznou histológiou. Vysoké percento pacientok v oboch liečebných skupinách, v oboch kohortách, dostalo 3 alebo viacej predchádzajúcich línií chemoterapie vrátane 49 % pacientok užívajúcich niraparib v kohorte *gBRCA*mut a 34 % pacientok užívajúcich niraparib v kohorte *non-gBRCA*mut. Väčšina pacientok bola vo veku 18 až 64 rokov (78 %), kaukazskej rasy (86 %) a mala výkonnostný status ECOG rovný 0 (68 %).

V kohorte *gBRCA*mut bol medián počtu cyklov liečby v skupine s niraparibom vyšší ako v skupine s placebom (14 cyklov a 7 cyklov, v uvedenom poradí). Viac pacientok v skupine s niraparibom pokračovalo v liečbe dlhšie ako 12 mesiacov než v skupine s placebom (54,4 % a 16,9 %, v uvedenom poradí).

V celkovej kohorte *non-gBRCA*mut bol medián počtu cyklov liečby v skupine s niraparibom vyšší ako v skupine s placebom (8 cyklov a 5 cyklov, v uvedenom poradí). Viac pacientok v skupine s niraparibom pokračovalo v liečbe dlhšie ako 12 mesiacov než v skupine s placebom (34,2 % a 21,1 %, v uvedenom poradí).

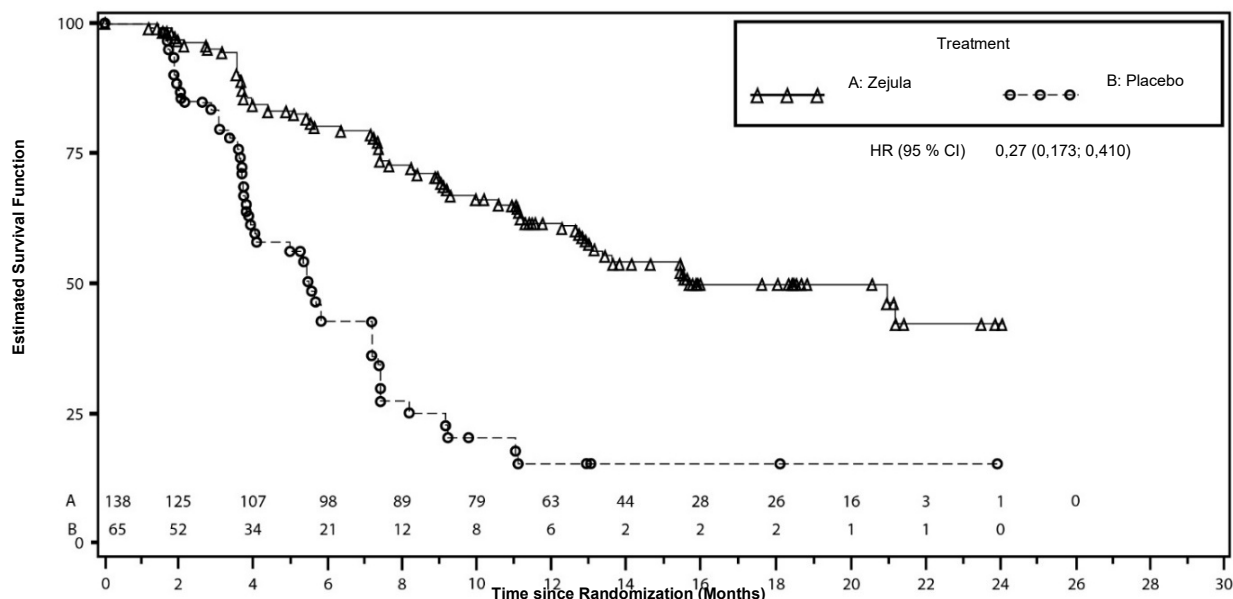
Štúdia splnila svoj primárny cieľ, ktorým bolo štatisticky významné zlepšenie PFS pri udržiavacej liečbe niraparibom v monoterapii v porovnaní s placebom v kohorte *gBRCA*mut, ako aj v celkovej kohorte *non-gBRCA*mut. V tabuľke 6 a na grafoch 3 a 4 sú zobrazené výsledky týkajúce sa PFS, primárneho koncového ukazovateľa, v populácii pacientov pre primárnu analýzu účinnosti (kohorta *gBRCA*mut a celková kohorta *non-gBRCA*mut).

Tabuľka 6: Zhrnutie primárnych objektívnych výsledkov štúdie NOVA

	Kohorta <i>gBRCA</i> mut		Kohorta <i>non-gBRCA</i> mut	
	Zežula (N = 138)	Placebo (N = 65)	Zežula (N = 234)	Placebo (N = 116)
PFS medián (95 % CI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík (Zežula:placebo) (95 % CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

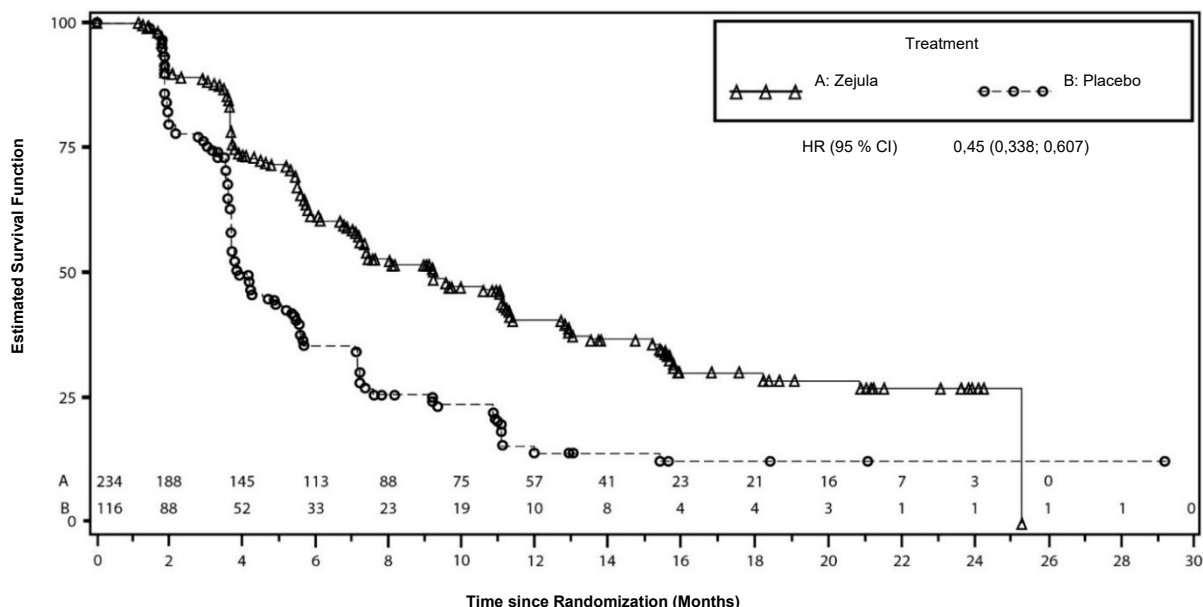
PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; CI = interval spoľahlivosti; NE = nehodnotiteľné.

Graf 3: Prežívanie bez progresie ochorenia v kohorte gBRCAmut na základe hodnotenia IRC – NOVA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Treatment: Liečba.

Graf 4: Prežívanie bez progresie ochorenia v celkovej kohorte non-gBRCAmut na základe hodnotenia IRC – NOVA (ITT)



Estimated Survival Function (%): Odhad funkcie prežívania (%); Time since Randomisation (Months): Čas od randomizácie (mesiace); Treatment: Liečba.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti v NOVA

Počas finálnej analýzy medián PFS2 v kohorte gBRCAmut bol 29,9 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 22,7 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,70; 95 % CI: 0,50, 0,97). Medián PFS2 v kohorte non-gBRCAmut bol 19,5 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní so 16,1 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,80; 95 % CI: 0,63, 1,02).

Počas finálnej analýzy celkového prežívania bol medián OS v kohorte gBRCAmut (n = 203) 40,9 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 38,1 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 0,85; 95 % CI: 0,61, 1,2). Zrelosť kohorty v kohorte gBRCAmut bola 76 %. Medián OS v kohorte non-gBRCAmut (n = 350) bol 31,0 mesiacov u pacientok liečených niraparibom v porovnaní s 34,8 mesiacmi u pacientok na placebe (HR = 1,06; 95 % CI: 0,81, 1,37). Zrelosť kohorty v kohorte non-gBRCAmut bola 79 %.

Pacientkami oznamované výsledky

Pacientkami oznamované výsledky získané pomocou validovaných dotazníkov (FOSI a EQ5D) ukazujú, že u pacientok liečených niraparibom sa nezistil žiadny rozdiel oproti placebo v parametroch, ktoré sa spájajú s kvalitou života (quality of life, QoL).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zejulou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm vaječníkov, s výnimkou rabdomyosarkómu a nádorov zo zárodočných buniek (pozri časť 4.2 pre informácie o pediatrickom použití). Pediatrický vývoj sa však realizoval u detí a dospievajúcich s inými onkologickými ochoreniami.

V štúdií fázy 1 (SCOOP) sa u 47 detí a dospievajúcich s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane osteosarkómu a neuroblastómu hodnotila bezpečnosť, farmakokinetika a protinádorová aktivita Zejuly v kombinácii s dostarlimabom. Pacienti vo veku od 5 do < 18 rokov dostávali Zejulu 75 až 200 mg denne.

Štúdia bola predčasne ukončená z dôvodu pozorovaných toxicít v spojení s nedostatočnou účinnosťou. U 17 pacientov s osteosarkómom alebo neuroblastómom zahrnutých do rozšírenej časti štúdie sa nepozorovala žiadna odpoveď z hľadiska účinnosti. Bezpečnostný profil kombinácie v pediatrickej populácii nie je možné považovať za stanovený z dôvodu obmedzeného počtu pediatrických pacientov hodnotených s obmedzenou expozíciou. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednej 300 mg dávky niraparibu v podmienkach nalačno sa niraparib dal namerať v plazme do 30 minút a priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) niraparibu sa dosiahla počas 3 až 5 hodín (v rozsahu 508 – 875 ng/ml naprieč štúdiami). Po viacerých perorálnych dávkach niraparibu od 30 mg do 400 mg raz denne bola akumulácia niraparibu približne 2- až 3-násobná.

Systémová expozícia (C_{max} a AUC) niraparibu sa zvyšovala úmerne s dávkou, keď sa dávka niraparibu zvyšovala z 30 mg na 400 mg. Absolútna biologická dostupnosť niraparibu je približne 73 %, z čoho vyplýva minimálny účinok prvého prechodu („first pass“ efekt). V populačnej farmakokinetickej analýze niraparibu bol pre interindividuálnu variabilitu v biologickej dostupnosti odhadnutý koeficient variácie (coefficient of variation, CV) 33,8 %.

U pacientov so solídnym nádorom sa po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku zvýšila C_{max} tabliet niraparibu o 11 % a AUC_{inf} o 28 % v porovnaní s podmienkami nalačno (pozri časť 4.2).

Bolo preukázané, že liekové formy tableta a kapsula sú bioekvivalentné. Po podaní buď jednej 300 mg tablety, alebo troch 100 mg kapsúl niraparibu nalačno u 108 pacientov so solídnymi nádormi, 90 % intervaly spoľahlivosti pomerov geometrického priemeru pre tabletu v porovnaní s kapsulami pre C_{max} , AUC_{last} a AUC_{∞} spadali do limitov bioekvivalencie (0,80 a 1,25).

Distribúcia

Niraparib sa v ľudskej plazme v strednej miere viaže na proteíny (83 %), najmä na sérový albumín. V populačnej farmakokinetickej analýze niraparibu bol zdanlivý distribučný objem (V_d/F) 1 206 l (na základe 70 kg pacientky) u pacientok s rakovinou (CV 18,4 %), z čoho vyplýva rozsiahla tkanivová distribúcia niraparibu.

Biotransformácia

Niraparib sa primárne metabolizuje prostredníctvom karboxylesteráz (CE), čím vzniká hlavný neaktívny metabolit, M1. V štúdií hmotnostnej rovnováhy boli hlavnými cirkulujúcimi metabolitmi M1 a M10 (následne vytvorené M1 glukuronidy).

Eliminácia

Po jednej perorálnej 300 mg dávke niraparibu bol naprieč štúdiami priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) niraparibu v rozsahu od 44 do 54 hodín (približne 2 dni). V populačnej farmakokinetickej analýze bol zdanlivý celkový klírens (CL/F) niraparibu 15,9 l/hod. u pacientok s rakovinou (CV 24,0 %).

Niraparib sa primárne eliminuje hepatobiliárnou cestou a obličkami. Po perorálnom podaní jednej 300 mg dávky [^{14}C]-niraparibu sa priemerne 86,2 % (rozsah 71 % až 91 %) dávky izolovalo z moču a stolice za 21 dní. Rádioaktivita zaznamenaná v moči zodpovedala 47,5 % dávky (rozsah 33,4 % až 60,2 %) a v stolici zodpovedala 38,8 % dávky (rozsah 28,3 % až 47 %). V spojených vzorkách odoberaných 6 dní sa 40 % dávky izolovalo v moči primárne vo forme metabolitov a 31,6 % dávky sa izolovalo v stolici primárne vo forme nezmeneného niraparibu.

Štúdie in vitro

Niraparib je *in vitro* induktor CYP1A2 (pozri časť 4.5).

Niraparib je substrátom P-gp a BCRP. Vzhľadom na vysokú permeabilitu a biologickú dostupnosť niraparibu je však riziko klinicky významných interakcií s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportéry, nepravdepodobné.

Niraparib je *in vitro* inhibítorom P-gp, BCRP, MATE1/2K a organického kationového transportéra 1 (OCT1) (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze mali pacientky s miernou (klírens kreatinínu 60 - 90 ml/min) a stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 - 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek mierne znížený klírens niraparibu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Usudzuje sa, že tento rozdiel v expozícii nevyžaduje úpravu dávky. V klinických štúdiách sa neidentifikovala žiadna pacientka s už existujúcou závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorá by sa podrobovala hemodialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov z klinických štúdií u pacientok sa zistilo, že už existujúca mierna porucha funkcie pečene ($n = 155$) nemala vplyv na klírens niraparibu. V klinickej štúdií u pacientok s rakovinou, v ktorej sa na klasifikáciu stupňa poruchy funkcie pečene použili kritériá NCI-ODWG, bola hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene ($n = 8$) 1,56-násobne vyššia (90 % CI: 1,06, 2,30) ako hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientok s normálnou funkciou pečene ($n = 9$) po podaní jednotlivej 300 mg dávky. U pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky niraparibu (pozri časť 4.2). Stredne závažná porucha funkcie pečene nemala vplyv na C_{max} niraparibu ani na väzbu niraparibu

na proteíny. Farmakokinetika niraparibu sa nevyhodnocovala u pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Telesná hmotnosť, vek a rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že zvyšujúca sa telesná hmotnosť zvyšuje distribučný objem niraparibu. Nezistil sa žiadny vplyv telesnej hmotnosti na klírens alebo celkovú expozíciu niraparibu.

V populačnej farmakokinetickej analýze nebol vek (rozsah 26 až 91 rokov) významným faktorom pre klírens niraparibu alebo distribučný objem.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa rôznych rás, aby bolo možné vyvodiť záver o vplyve rasy na farmakokinetiku niraparibu.

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 1 (SCOOP) bola farmakokinetika niraparibu hodnotená u 44 detí a dospievajúcich s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi. Hoci bola klinická štúdia započatá s cieľom zhodnotiť farmakokinetiku v tejto populácii, štúdia bola predčasne ukončená. V dôsledku toho boli získané farmakokinetické údaje obmedzené a nedostatočné na spoľahlivú charakterizáciu expozícií u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V podmienkach *in vitro* niraparib inhiboval dopamínový transportér DAT pri koncentráciách nižších, ako sú expozície dosahované u ľudí. U myší jednorazové dávky niraparibu zvyšovali intracelulárne hladiny dopamínu a metabolitov v kortexe. Redukovaná lokomotorická aktivita sa pozorovala v jednej z dvoch štúdií s jednorazovou dávkou u myší. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nepozoroval sa žiadny účinok na správanie a/alebo neurologické parametre v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov pri odhadovaných expozíciách v CNS, ktoré boli podobné alebo nižšie ako predpokladané terapeutické expozície.

Toxicita po opakovanom podávaní

U potkanov a psov bola pozorovaná znížená spermatogenéza pri expozíciách nižších, ako sú klinické expozície a poväčšine bola reverzibilná do 4 týždňov od ukončenia dávkovania.

Genotoxicita

Niraparib nebol mutagénny v teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), ale bol klastogénny v *in vitro* teste chromozómových aberácií v cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na kostnej dreni potkanov. Táto klastogenicitá zodpovedá genómovej nestabilite, ktorá je výsledkom primárnej farmakológie niraparibu a svedčí o genotoxickom potenciále u ľudí.

Reprodukčná toxikológia

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa s niraparibom neuskutočnili.

Karcinogenita

S niraparibom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

krospovidón
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza (E 460)
povidón (E 1201)
koloidný, hydratovaný oxid kremičitý

Obal tablety

polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
mastenec (E 533b)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie, uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred absorpciou vody v podmienkach s vysokou vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/hliník/PVC/hliník/vinyl/akrylové blistre v škatuľkách obsahujúcich 84 a 56 filmom obalených tabliet alebo OPA/hliník/PVC/hliník/vinyl/akryl/papierové detské bezpečnostné blistre v škatuľkách obsahujúcich 84 a 56 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Tvrde kapsuly a filmom obalené tablety:
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko
D24 YK11

Filmom obalené tablety:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co Meath
Írsko

alebo

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg tvrdé kapsuly
niraparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu a tartrazín (E 102). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
84 × 1 tvrdých kapsúl
56 × 1 tvrdých kapsúl
28 × 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1235/001 84 tvrdých kapsúl
EU/1/17/1235/002 56 tvrdých kapsúl
EU/1/17/1235/003 28 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zejula

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER NA KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg kapsuly
niraparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg filmom obalené tablety
niraparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu. **Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľku.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1235/004 56 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1235/005 84 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1235/006 56 filmom obalených tabliet v detských bezpečnostných blistroch
EU/1/17/1235/007 84 filmom obalených tabliet v detských bezpečnostných blistroch

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zejula tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER NA TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Zejula 100 mg tablety
niraparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zejula 100 mg tvrdé kapsuly niraparib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zejula a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zejulu
3. Ako užívať Zejulu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zejulu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zejula a na čo sa používa

Čo je Zejula a ako funguje

Zejula obsahuje liečivo niraparib. Niraparib je typom protirakovinového lieku, ktorý sa nazýva inhibítor PARP. Inhibítory PARP blokujú enzým nazývaný poly-[adenozín difosfátribóza]-polymeráza (PARP). PARP pomáha bunkám opravovať poškodenú DNA. Jeho blokovaním sa dosiahne, že DNA rakovinových buniek sa nemôže opravovať. To vedie k smrti nádorových buniek, čo pomáha dostať rakovinu pod kontrolu.

Na čo sa Zejula používa

Zejula sa používa u dospelých žien na liečbu rakoviny vaječníkov, vajčíkovodov (časť ženských rozmnožovacích orgánov, ktorá spája vaječníky s maternicou) alebo pobrušnice (blany, ktorá vystiela brušnú dutinu).

Zejula sa používa v prípade, keď rakovina:

- reagovala na prvú liečbu chemoterapiou založenou na platine, alebo
- sa vrátila (recidivovala), hoci reagovala na predchádzajúcu liečbu štandardnou chemoterapiou založenou na platine.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zejulu

Neužívajte Zejulu

- ak ste alergická na niraparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek alebo počas užívania tohto lieku sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa vás môže týkať čokoľvek z nasledujúceho:

Nízky počet krvných buniek

Zežula znižuje počet krvných buniek, napríklad počet červených krviniek (anémia), počet bielych krviniek (neutropénia) alebo počet krvných doštičiek (trombocytopénia). Medzi prejavy a príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor, patrí horúčka alebo infekcia a nezvyčajná tvorba podliatin alebo nezvyčajné krvácanie (viac informácií pozri v časti 4). Počas liečby vám váš lekár bude pravidelne vyšetrovať krvný obraz.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

Zriedkavo môže byť nízky počet krvných buniek prejavom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad „myelodysplastického syndrómu“ (MDS) alebo „akútnej myeloidnej leukémie“ (AML). Váš lekár môže požadovať vyšetrenie vašej kostnej drene, aby skontroloval tieto problémy.

Vysoký krvný tlak

Zežula môže spôsobiť vysoký krvný tlak, ktorý môže byť v niektorých prípadoch závažný. Počas liečby vám váš lekár bude pravidelne merať krvný tlak. Môže vám dať aj liek na liečenie vysokého krvného tlaku a v prípade potreby upraviť dávku Zežuly. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste si krvný tlak kontrolovali v domácom prostredí a poučí vás, kedy ho máte kontaktovať v prípade, že sa vám krvný tlak zvýši.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

V súvislosti s liečbou Zežulou sa vyskytol zriedkavý neurologický vedľajší účinok nazývaný PRES. Ak sa u vás vyskytne bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť alebo záchvat kŕčov, spolu s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospelávajúci

Zežula sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Zežuly v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Zežula

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zežula môže ovplyvniť účinok iných liekov. Je obzvlášť dôležité, aby ste spomenuli všetky lieky obsahujúce liečivo metformín (používaný na zníženie cukru v krvi), pretože váš lekár možno bude musieť upraviť dávku metformínu.

Tehotenstvo

Zežula sa nemá užívať počas tehotenstva, pretože by mohla poškodiť vaše dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas užívania Zežuly a v užívaní vysokoúčinnnej antikoncepcie musíte pokračovať aj 6 mesiacov po užití svojej poslednej dávky. Váš lekár vás požiada, aby ste potvrdili, že nie ste tehotná prostredníctvom tehotenského testu predtým, ako sa začne vaša liečba. Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Dojčenie

Zežula sa nemá užívať, keď dojčíte, pretože nie je známe, či prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, musíte prestať dojčiť predtým, ako začnete užívať Zežulu a nesmiete znova začať dojčiť, kým neuplynie 1 mesiac od užitia poslednej dávky. Predtým ako začnete užívať tento liek sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď užívate Zejulu, môžete pociťovať slabosť, nesústredenosť, únavu alebo závraty a to môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov buďte opatrná.

Zejula obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Zejula obsahuje tartrazín (E 102)

Môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať Zejulu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pri rakovine vaječníkov, ktorá reagovala na prvú liečbu chemoterapiou založenou na platine
Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg (dve 100 mg kapsuly), ktoré sa užívajú spolu raz denne, s jedlom alebo bez jedla. Ak je pred začiatkom liečby vaša telesná hmotnosť ≥ 77 kg a váš počet krvných doštičiek $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, odporúčaná začiatková dávka je 300 mg (tri 100 mg kapsuly), ktoré sa užívajú spolu raz denne, s jedlom alebo bez jedla.

Pri rakovine vaječníkov, ktorá sa vrátila (recidivovala)
Odporúčaná začiatková dávka je 300 mg (tri 100 mg kapsuly), ktoré sa užívajú spolu raz denne, s jedlom alebo bez jedla.

Zejulu užívajte každý deň približne v rovnakom čase. Užívanie Zejuly pred spaním vám môže pomôcť zvládnuť nauzeu (pocit na vracanie).

Váš lekár vám môže upraviť začiatkovú dávku, ak máte problémy s pečeňou.

Kapsuly prehĺtajte celé, s trochou vody. Nežujte ich ani ich nedrvte. Tým sa zabezpečí, že liek bude účinkovať čo najlepšie.

Váš lekár môže odporučiť nižšiu dávku, ak sa u vás objavia vedľajšie účinky (ako nauzea, únava, nezvyčajné krvácanie/podliatiny, anémia).

Váš lekár vás bude pravidelne vyšetrovať a normálne budete pokračovať v užívaní Zejuly, kým to bude pre vás prospešné a nebudete trpieť neprijateľnými vedľajšími účinkami.

Ak užijete viac Zejuly, ako máte

Ak užijete vyššiu ako svoju normálnu dávku, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Zejulu

Neužívajte ďalšiu dávku, ak ste dávku vynechali alebo ak ste po užití Zejuly vracali. Užite svoju ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich ZÁVAŽNÝCH vedľajších účinkov, pretože môžete potrebovať bezodkladné lekárske ošetrovanie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Podliatiny alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne, keď sa zraníte – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopénie).
- Dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá koža alebo rýchly tep – môžu to byť prejavy nízkeho počtu červených krviniek (anémia).
- Horúčka alebo infekcia – nízky počet bielych krviniek (neutropénia) môže zvyšovať riziko infekcie. Prejavy môžu zahŕňať horúčku, triašku, slabosť alebo zmätenosť, kašeľ, bolesť alebo pálenie pri močení. Niektoré infekcie môžu byť závažné a viesť k smrti.
- Zníženie počtu bielych krviniek v krvi (leukopénia).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Alergická reakcia (vrátane závažnej alergickej reakcie, ktorá môže ohrozovať život). Prejavy zahŕňajú vyvýšenú a svrbivú vyrážku (žihľavku) a opuch – niekedy postihuje tvár alebo ústa (angioedém), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním, a kolaps alebo stratu vedomia.
- Nízky počet krvných buniek v dôsledku problému v kostnej dreni alebo v dôsledku rakoviny krvi začínajúcej v kostnej dreni ako „myelodysplastický syndróm“ (MDS) alebo „akútna myeloidná leukémia“ (AML).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Horúčka s nízkym počtom bielych krviniek (febrilná neutropénia).
- Zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopénia).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Náhle zvýšenie krvného tlaku, ktoré môže byť medicínsky naliehavým stavom a môže viesť k poškodeniu orgánov alebo môže ohrozovať život.
- Ochorenie mozgu s príznakmi zahŕňajúcimi záchvaty kŕčov (kŕče), bolesť hlavy, zmätenosť a zmeny videnia (syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie alebo PRES), ktoré je medicínsky naliehavým stavom a môže viesť k poškodeniu orgánov alebo môže ohrozovať život.

Ak sa u vás vyskytnú iné vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára. Tieto môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pocit na vracanie (nauzea)
- Znížený počet bielych krviniek v krvi
- Znížený počet krvných doštičiek v krvi
- Znížený počet červených krviniek v krvi (anémia)
- Pocit únavy
- Pocit slabosti
- Zápcha
- Vracanie
- Bolesť brucha
- Neschopnosť zaspať
- Bolesť hlavy
- Znížená chuť do jedla
- Výtok z nosa alebo upchatý nos
- Hnačka
- Dýchavičnosť
- Bolesť chrbta
- Bolesť kĺbov
- Vysoký krvný tlak
- Trávacie ťažkosti (dyspepsia)
- Závrat
- Kašeľ

- Infekcia močových ciest
- Palpitácie (pocit ako keby vaše srdce vynechávalo úderý alebo bilo silnejšie ako zvyčajne)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Po vystavení svetlu reakcie podobné popáleninám spôsobeným slnkom
- Opuch chodidiel, členkov, nôh a/alebo rúk
- Nízke hladiny draslíka v krvi
- Zápal alebo opuch dýchacích ciest medzi ústami a nosom a pľúcami, bronchitída
- Nafukovanie brucha
- Ustarostenosť, nervozita alebo stiesnenosť
- Pocit'ovanie smútku, depresie
- Krvácanie z nosa
- Pokles hmotnosti
- Bolesť svalov
- Porucha koncentrácie (sústredenia), porozumenia, pamäti a myslenia (porucha kognitívnych funkcií)
- Zápal spojiviek
- Rýchly tlkot srdca môže spôsobiť závraty, bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť
- Sucho v ústach
- Zápal úst a/alebo tráviacej sústavy
- Vyrážka
- Zvýšené hodnoty v krvných testoch
- Abnormálne hodnoty v krvných testoch
- Nezvyčajná chuť v ústach

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Stav zmätenosti
- Zápal pľúc, ktorý môže spôsobiť dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním (neinfekčná pneumonitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zejulu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zejula obsahuje

- Liečivo je niraparib. Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.

- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:
obsah kapsuly: stearát horečnatý, monohydrát laktózy
obal kapsuly: oxid titaničitý (E 171), želatína, brilantová modrá FCF (E 133), erytrozín (E 127), tartrazín (E 102)
tlačiarenská farba: šelak (E 904), propylénglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), čierny oxid železitý (E 172), hydroxid sodný (E 524), povidón (E 1201) a oxid titaničitý (E 171).

Tento liek obsahuje laktózu a tartrazín. Viac informácií pozri v časti 2.

Ako vyzerá Zejula a obsah balenia

Zejula tvrdé kapsuly majú biele nepriehľadné telo a purpurové nepriehľadné viečko. Na bielom nepriehľadnom tele kapsuly je čiernym atramentom vytlačené „100 mg“ a na purpurovom viečku kapsuly je bielym atramentom vytlačené „Niraparib“. Kapsuly obsahujú biely až sivobiely prášok.

Tvrdé kapsuly sú zabalené v blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú

- 84 × 1 tvrdých kapsúl
- 56 × 1 tvrdých kapsúl
- 28 × 1 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline 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

Francúzsko

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 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Zejula 100 mg filmom obalené tablety niraparib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zejula a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zejulu
3. Ako užívať Zejulu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zejulu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zejula a na čo sa používa

Čo je Zejula a ako funguje

Zejula obsahuje liečivo niraparib. Niraparib je typom protirakovinového lieku, ktorý sa nazýva inhibítor PARP. Inhibítory PARP blokujú enzým nazývaný poly-[adenozín difosfátribóza]-polymeráza (PARP). PARP pomáha bunkám opravovať poškodenú DNA. Jeho blokovaním sa dosiahne, že DNA rakovinových buniek sa nemôže opravovať. To vedie k smrti nádorových buniek, čo pomáha dostať rakovinu pod kontrolu.

Na čo sa Zejula používa

Zejula sa používa u dospelých žien na liečbu rakoviny vaječníkov, vajčíkovodov (časť ženských rozmnožovacích orgánov, ktorá spája vaječníky s maternicou) alebo pobrušnice (blany, ktorá vystiela brušnú dutinu).

Zejula sa používa v prípade, keď rakovina:

- reagovala na prvú liečbu chemoterapiou založenou na platine, alebo
- sa vrátila (recidivovala), hoci reagovala na predchádzajúcu liečbu štandardnou chemoterapiou založenou na platine.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zejulu

Neužívajte Zejulu

- ak ste alergická na niraparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek alebo počas užívania tohto lieku sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa vás môže týkať čokoľvek z nasledujúceho:

Nízky počet krvných buniek

Zežula znižuje počet krvných buniek, napríklad počet červených krviniek (anémia), počet bielych krviniek (neutropénia) alebo počet krvných doštičiek (trombocytopénia). Medzi prejavy a príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor, patrí horúčka alebo infekcia a nezvyčajná tvorba podliatin alebo nezvyčajné krvácanie (viac informácií pozri v časti 4). Počas liečby vám váš lekár bude pravidelne vyšetrovať krvný obraz.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

Zriedkavo môže byť nízky počet krvných buniek prejavom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad „myelodysplastického syndrómu“ (MDS) alebo „akútnej myeloidnej leukémie“ (AML). Váš lekár môže požadovať vyšetrenie vašej kostnej drene, aby skontroloval tieto problémy.

Vysoký krvný tlak

Zežula môže spôsobiť vysoký krvný tlak, ktorý môže byť v niektorých prípadoch závažný. Počas liečby vám váš lekár bude pravidelne merať krvný tlak. Môže vám dať aj liek na liečenie vysokého krvného tlaku a v prípade potreby upraviť dávku Zežuly. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste si krvný tlak kontrolovali v domácom prostredí, a poučí vás, kedy ho máte kontaktovať v prípade, že sa vám krvný tlak zvýši.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

V súvislosti s liečbou Zežulou sa vyskytol zriedkavý neurologický vedľajší účinok nazývaný PRES. Ak sa u vás vyskytne bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť alebo záchvat kŕčov, spolu s vysokým krvným tlakom alebo bez neho, kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Zežula sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Zežuly v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Zežula

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zežula môže ovplyvniť účinok iných liekov. Je obzvlášť dôležité, aby ste spomenuli všetky lieky obsahujúce liečivo metformín (používaný na zníženie cukru v krvi), pretože váš lekár možno bude musieť upraviť dávku metformínu.

Tehotenstvo

Zežula sa nemá užívať počas tehotenstva, pretože by mohla poškodiť vaše dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas užívania Zežuly a v užívaní vysokoúčinnnej antikoncepcie musíte pokračovať aj 6 mesiacov po užití svojej poslednej dávky. Váš lekár vás požiada, aby ste potvrdili, že nie ste tehotná prostredníctvom tehotenského testu predtým, ako sa začne vaša liečba. Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Dojčenie

Zežula sa nemá užívať, keď dojčíte, pretože nie je známe, či prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, musíte prestať dojčiť predtým, ako začnete užívať Zežulu, a nesmiete znova začať dojčiť, kým neuplynie 1 mesiac od užitia poslednej dávky. Predtým ako začnete užívať tento liek, sa poraďte so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď užívate Zejulu, môžete pociťovať slabosť, nesústredenosť, únavu alebo závraty a to môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov buďte opatrná.

Zejula obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Zejulu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pri rakovine vaječníkov, ktorá reagovala na prvú liečbu chemoterapiou založenou na platine
Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg (dve 100 mg tablety), ktoré sa užívajú spolu raz denne bez jedla (najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle) alebo s ľahkým jedlom. Ak je pred začiatkom liečby vaša telesná hmotnosť ≥ 77 kg a váš počet krvných doštičiek $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, odporúčaná začiatková dávka je 300 mg (tri 100 mg tablety), ktoré sa užívajú spolu raz denne bez jedla (najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle) alebo s ľahkým jedlom.

Pri rakovine vaječníkov, ktorá sa vrátila (recidivovala)
Odporúčaná začiatková dávka je 300 mg (tri 100 mg tablety), ktoré sa užívajú spolu raz denne bez jedla (najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle) alebo s ľahkým jedlom.

Zejulu užívajte každý deň približne v rovnakom čase. Užívanie Zejuly pred spaním vám môže pomôcť zvládať nauzeu (pocit na vracanie).

Váš lekár vám môže upraviť začiatkovú dávku, ak máte problémy s pečeňou.

Váš lekár môže odporučiť nižšiu dávku, ak sa u vás objavia vedľajšie účinky (ako nauzea, únava, nezvyčajné krvácanie/podliatiny, anémia).

Váš lekár vás bude pravidelne vyšetrovať a normálne budete pokračovať v užívaní Zejuly, kým to bude pre vás prospešné a nebudete trpieť neprijateľnými vedľajšími účinkami.

Ak užijete viac Zejuly, ako máte

Ak užijete vyššiu ako svoju normálnu dávku, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Zejulu

Neužívajte ďalšiu dávku, ak ste dávku vynechali alebo ak ste po užití Zejuly vracali. Užite svoju ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich ZÁVAŽNÝCH vedľajších účinkov, pretože môžete potrebovať bezodkladné lekárske ošetrovanie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Podliatiny alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne, keď sa zraníte – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie).

- Dýchavičnosť, pocit veľkej únavy, bledá koža alebo rýchly tep – môžu to byť prejavy nízkeho počtu červených krviniek (anémia).
- Horúčka alebo infekcia – nízky počet bielych krviniek (neutropénia) môže zvyšovať riziko infekcie. Prejavy môžu zahŕňať horúčku, triašku, slabosť alebo zmätenosť, kašeľ, bolesť alebo pálenie pri močení. Niektoré infekcie môžu byť závažné a viesť k smrti.
- Zníženie počtu bielych krviniek v krvi (leukopénia).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Alergická reakcia (vrátane závažnej alergickej reakcie, ktorá môže ohrozovať život). Prejavy zahŕňajú vyvýšenú a svrbivú vyrážku (žihľavku) a opuch – niekedy postihuje tvár alebo ústa (angioedém), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním, a kolaps alebo stratu vedomia.
- Nízky počet krvných buniek v dôsledku problému v kostnej dreni alebo v dôsledku rakoviny krvi začínajúcej v kostnej dreni ako „myelodysplastický syndróm“ (MDS) alebo „akútna myeloidná leukémia“ (AML).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Horúčka s nízkym počtom bielych krviniek (febrilná neutropénia).
- Zníženie počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopenia).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Náhle zvýšenie krvného tlaku, ktoré môže byť medicínsky naliehavým stavom a môže viesť k poškodeniu orgánov alebo môže ohrozovať život.
- Ochorenie mozgu s príznakmi zahŕňajúcimi záchvaty kŕčov (kŕče), bolesť hlavy, zmätenosť a zmeny videnia (syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie alebo PRES), ktoré je medicínsky naliehavým stavom a môže viesť k poškodeniu orgánov alebo môže ohrozovať život.

Ak sa u vás vyskytnú iné vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára. Tieto môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pocit na vracanie (nauzea)
- Znížený počet bielych krviniek v krvi
- Znížený počet krvných doštičiek v krvi
- Znížený počet červených krviniek v krvi (anémia)
- Pocit únavy
- Pocit slabosti
- Zápcha
- Vracanie
- Bolesť brucha
- Neschopnosť zaspáť
- Bolesť hlavy
- Znížená chuť do jedla
- Výtok z nosa alebo upchatý nos
- Hnačka
- Dýchavičnosť
- Bolesť chrbta
- Bolesť kĺbov
- Vysoký krvný tlak
- Trávacie ťažkosti (dyspepsia)
- Závrat
- Kašeľ
- Infekcia močových ciest
- Palpitácie (pocit ako keby vaše srdce vynechávalo údere alebo bilo silnejšie ako zvyčajne)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Po vystavení svetlu reakcie podobné popáleninám spôsobeným slnkom
- Opuch chodidiel, členkov, nôh a/alebo rúk

- Nízke hladiny draslíka v krvi
- Zápal alebo opuch dýchacích ciest medzi ústami a nosom a pľúcami, bronchitída
- Nafukovanie brucha
- Ustarostenosť, nervozita alebo stiesnenosť
- Pociťovanie smútku, depresie
- Krvácanie z nosa
- Pokles hmotnosti
- Bolesť svalov
- Porucha koncentrácie (sústredenia), porozumenia, pamäti a myslenia (porucha kognitívnych funkcií)
- Zápal spojiviek
- Rýchly tlkot srdca môže spôsobiť závraty, bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť
- Sucho v ústach
- Zápal úst a/alebo tráviacej sústavy
- Vyrážka
- Zvýšené hodnoty v krvných testoch
- Abnormálne hodnoty v krvných testoch
- Nezvyčajná chuť v ústach

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Stav zmätenosti
- Zápal pľúc, ktorý môže spôsobiť dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním (neinfekčná pneumonitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zejulu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred prijímaním vody v podmienkach s vysokou vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zejula obsahuje

- Liečivo je niraparib. Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát niraparib tozylátu zodpovedajúci 100 mg niraparibu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:

Jadro tablety: kros повідón, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza (E 460), повідón (E 1201); koloidný, hydratovaný oxid kremičitý.
Obal tablety: polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastenec (E 533b), čierny oxid železitý (E 172).

Tento liek obsahuje laktózu – viac informácií pozri v časti 2.

Ako vyzerá Zejula a obsah balenia

Zejula 100 mg filmom obalené tablety sú sivé filmom obalené tablety oválneho tvaru s vyrazeným „100“ na jednej strane a „Zejula“ na druhej.

Filmom obalené tablety sú zabalené v blistrových baleniach alebo detských bezpečnostných blistrových baleniach, ktoré obsahujú

- 84 filmom obalených tabliet
- 56 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Francúzsko

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 7741111

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.