

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zejula 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje niraparibjev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg nirapariba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 254,5 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega ovojnica trde kapsule vsebuje 0,0172 mg barvila tartrazin (E 102).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Trda kapsula z merami približno 22 mm × 8 mm; belo telo z napisom »100 mg«, odtisnjenim s črnim črnilom, in vijoličast pokrovček z napisom »Niraparib«, odtisnjenim z belim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zejula je indicirano:

- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredujočim (stadij III in IV po FIGO) visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov, rakom jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v (popolnem ali delnem) odzivu po dokončanju prve linije kemoterapije na osnovi platine.
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z relapsom na platino občutljivega seroznega epiteljskega raka jajčnika, raka jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki se (popolno ali delno) odzivajo na kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zejula mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v uporabi zdravil proti raku.

Odmerjanje

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja raka jajčnikov

Priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula je 200 mg (dve 100-miligramski kapsuli) enkrat na dan. Toda za bolnice, ki tehtajo ≥ 77 kg in imajo izhodiščno število trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$, je priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula 300 mg (tri 100-miligramske kapsule) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje ponovitve raka jajčnikov

Odmerek so tri 100 mg trde kapsule enkrat dnevno, kar ustreza skupnemu dnevnomu odmerku

300 mg.

Bolnice je treba spodbujati, da svoj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Jemanje zdravila pred spanjem lahko pomaga obvladati navzeo.

Z zdravljenjem je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali toksičnosti.

Izpuščeni odmerek

Če bolnica izpusti odmerek, naj vzame svoj naslednji odmerek ob naslednjem času skladno z načrtom jemanja zdravila.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so navedene v preglednicah 1, 2 in 3.

Na splošno je priporočljivo, da se najprej prekine zdravljenje (vendar ne za več kot 28 dni), da lahko bolnica okreva po neželenem učinku, nato pa se zdravljenje ponovno začne z enakim odmerkom. Če se neželeni učinek ponovi, je priporočljivo uporabo zdravila prekiniti in ga nato znova začeti uporabljati v nižjem odmerku. Če je neželeni učinek prisoten tudi po 28-dnevni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti. Če neželenih učinkov ni mogoče obvladati z opisano strategijo prekinitve odmerjanja in zmanjševanja odmerka, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov		
Začetna raven odmerka	200 mg	300 mg
Prvo zmanjšanje odmerka	100 mg/dan	200 mg/dan (dve 100-miligramski kapsuli)
Drugo zmanjšanje odmerka	Prenehajte uporabljati zdravilo Zejula.	100 mg/dan* (ena 100-miligramska kapsula)

*Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 100 mg/dan, prenehajte uporabljati zdravilo Zejula.

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka zaradi nehematoloških neželenih učinkov	
Z zdravljenjem povezan nehematološki neželeni učinek stopnje ≥ 3 po CTCAE*, pri katerem se smatra, da profilaksa ni možna ali pa neželeni učinek ostane kljub zdravljenju	Prvi pojav: <ul style="list-style-type: none">Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni oziroma do izzvenjenja neželenega učinka.Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z nižjo ravno odmerka v skladu s preglednico 1.
	Drugi pojav: <ul style="list-style-type: none">Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni oziroma do izzvenjenja neželenega učinka.Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z nižjo ravno odmerka ali zdravilo prenehajte uporabljati v skladu s preglednico 1.
Z zdravljenjem povezan neželeni učinek stopnje ≥ 3 po CTCAE, ki je prisoten več kot 28 dni, medtem ko bolnica prejema zdravilo Zejula 100 mg/dan	Ukinite zdravljenje.

*CTCAE = Terminološko poenoteni kriteriji za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Preglednica 3: Prilaganje odmerka zaradi hematoloških neželenih učinkov	
<p>Med zdravljenjem z zdravilom Zejula so opazili hematološke neželene učinke, zlasti v začetni fazi zdravljenja. Zato je priporočljivo, da prvi mesec zdravljenja vsak teden spremljate celotno krvno sliko (CKS) in po potrebi prilagodite odmerke. Po prvem mesecu je priporočljivo vsakomesečno spremljanje CKS, po tem pa periodično (glejte poglavje 4.4). Glede na posamezne laboratorijske vrednosti je lahko utemeljeno tedensko spremljanje v drugem mesecu zdravljenja.</p>	
<p>Hematološki neželeni učinki, zaradi katerih je potrebna podpora s transfuzijo ali hematopoetskimi rastnimi faktorji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pri bolnicah s številom trombocitov $\leq 10.000/\mu\text{l}$ je treba razmisliti o transfuziji trombocitov. Če so prisotni drugi dejavniki tveganja za krvavitev, kot je sočasno dajanje antikoagulacijskih ali antiagregacijskih zdravil, razmislite o prekinitvi dajanja teh zdravil in/ali transfuziji višjega števila trombocitov. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom.
<p>Število trombocitov $< 100.000/\mu\text{l}$</p>	<p>Prvi pojav:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število trombocitov ne povrne na $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z enakim ali zmanjšanim odmerkom, v skladu s preglednico 1 na osnovi klinične presoje. Če je število trombocitov kadar koli $< 75.000/\mu\text{l}$, ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1. <p>Drugi pojav:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število trombocitov ne povrne na $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1. Ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula, če se število trombocitov ne povrne na sprejemljivo raven v 28-dnevnem obdobju prekinitve odmerjanja ali če je odmerek, ki ga prejema bolnica, že bil zmanjšan na 100 mg enkrat dnevno.
<p>Nevtrofilci $< 1.000/\mu\text{l}$ ali hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število nevtrofilcev ne povrne na $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oziroma se raven hemoglobina ne povrne na $\geq 9 \text{ g/dl}$. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1. Ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula, če se število nevtrofilcev in/ali raven hemoglobina ne povrne na sprejemljivo raven v 28-dnevnem obdobju prekinitve odmerjanja ali če je odmerek, ki ga prejema bolnica, že bil zmanjšan na 100 mg enkrat dnevno.
<p>Potrjena diagnoza mielodisplastičnega sindroma (MDS) ali akutne mieločne levkemije (AML)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula.

Bolnice z majhno telesno maso v vzdrževalnem zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Približno 25 % bolnic v študiji NOVA je tehtalo manj kot 58 kg in približno 25 % bolnic je tehtalo več kot 77 kg. Pojavnost neželenih učinkov (NU) zdravila stopnje 3 ali 4 je bila višja pri bolnicah z majhno telesno maso (78 %) kot pri bolnicah z veliko telesno maso (53 %). Samo 13 % bolnic z majhno telesno maso je po 3. ciklu še vedno prejemale odmerek 300 mg. Pri bolnicah, ki tehtajo manj kot 58 kg, lahko razmislite o začetnem odmerku 200 mg.

Starejše bolnice

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnicah ni potrebna (≥ 65 let). Podatki za bolnice, starejše od 75 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov za bolnice s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo, ki prejemajo hemodializo, ni; pri teh bolnicah zdravilo uporabljajte previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago okvaro jeter (bodisi aspartat-aminotransferaza (AST) $>$ zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] in celokupni bilirubin (CB) \leq ZMN bodisi CB $> 1,0$ - do 1,5-kratnik ZMN ne glede na vrednost AST) prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnice z zmerno okvaro jeter (CB $> 1,5$ - do 3-kratnik ZMN ne glede na vrednost AST) je priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula 200 mg enkrat na dan. Podatkov za bolnice s hudo okvaro jeter ni (CB > 3 -kratnik ZMN ne glede na AST); pri teh bolnicah zdravilo uporabljajte previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnice z oceno zmogljivosti 2 do 4 po ECOG

Kliničnih podatkov za bolnice z oceno zmogljivosti 2 do 4 po ECOG ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nirapariba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zejula je za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Kapsul se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Kapsule Zejula je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Zejula, so poročali o hematoloških neželenih učinkih (trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji) (glejte poglavje 4.8). Bolnice z manjšo telesno maso ali nižjim izhodiščnim številom trombocitov imajo lahko večje tveganje za trombocitopenijo stopnje 3+ (glejte poglavje 4.2).

Za spremljanje klinično pomembnih sprememb katerega koli hematološkega parametra med zdravljenjem je priporočljivo vsakotedensko preverjanje celotne krvne slike v prvem mesecu, čemur sledi vsakomesečno spremljanje naslednjih 10 mesecev, za tem pa periodično spremljanje (glejte poglavje 4.2).

Če se pri bolnici razvije huda dolgotrajna hematološka toksičnost vključno s pancitopenijo, ki ne izzveni v 28 dneh po prekinitvi zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Zaradi tveganja za trombocitopenijo je potrebna previdnost pri uporabi antikoagulantov in zdravil, za katera je znano, da zmanjšujejo število trombocitov (glejte poglavje 4.8).

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Pri bolnicah, ki so zdravilo Zejula prejemale kot monoterapijo ali v kombiniranem zdravljenju, so v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg opazili primere mielodisplastičnega sindroma/akutne mieloične levkemije (MDS/AML), vključno s primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom Zejula, preden so bolnice razvile MDS/AML, trajalo od 0,5 meseca do > 4,9 let. Primeri so bili značilni za sekundarna, z zdravljenjem proti raku povezana MDS/AML. Vse bolnice so prejele režime kemoterapije na osnovi platine in mnoge so prejele tudi druga zdravila, ki poškodujejo DNA, in radioterapijo. Nekatere bolnice so imele anamnezo supresije kostnega mozga. V preskušanju NOVA je bila incidenca MDS/AML višja v kohorti *gBRCAmut* (7,4 %), kot v kohorti *ne-gBRCAmut* (1,7 %).

Pri sumu na MDS/AML ali dolgotrajno hematološko toksičnost je treba bolnico napotiti k hematologu za nadaljnjo oceno. Če se MDS/AML potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Hipertenzija, vključno s hipertenzivno krizo

Pri uporabi zdravila Zejula so poročali o hipertenziji, vključno s hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zejula je treba ustrezno obvladati obstoječo hipertenzijo. Med zdravljenjem z zdravilom Zejula je treba prva dva meseca krvni tlak spremljati vsaj enkrat tedensko, nato enkrat mesečno prvo leto in nato periodično. Za ustrezne bolnice pride v poštev spremljanje krvnega tlaka doma; takšnim bolnicam je treba naročiti, da se morajo posvetovati z zdravnikom, če se jim krvni tlak zviša.

Hipertenzijo je treba medicinsko obvladati z zdravili proti hipertenziji in po potrebi tudi prilagoditvijo odmerka zdravila Zejula (glejte poglavje 4.2). V kliničnem programu so meritve krvnega tlaka izvajali 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla, dokler je bila bolnica zdravljena z zdravilom Zejula. V večini primerov je bila hipertenzija zadostno obvladana s standardnim zdravljenjem proti hipertenziji ob zmanjšanju odmerka ali brez zmanjšanja odmerka zdravila Zejula (glejte poglavje 4.2). Če nastopi hipertenzivna kriza ali pa medicinsko pomembne hipertenzije ni mogoče zadostno obvladati z zdravljenjem proti hipertenziji, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, so poročali o primerih PRES (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna nevrološka motnja, ki se lahko pokaže s hitro razvijajočimi se simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, spremenjenim duševnim stanjem, motnjami vida ali kortikalno slepoto, s spremljajočim visokim krvnim tlakom ali brez njega. Za postavitve diagnoze PRES je potrebno slikanje možganov, po možnosti magnetnoresonančno slikanje (MR).

V primeru PRES je priporočljivo prenehanje uporabe zdravila Zejula in zdravljenje specifičnih simptomov, vključno z visokim krvnim tlakom. Varnost ponovne uvedbe zdravila Zejula pri bolnicah, ki so imele PRES, ni znana.

Nosečnost/kontracepcija

Zdravila Zejula ne smete uporabljati pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki med zdravljenjem in

še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Zejula niso pripravljene uporabljati visoko učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Pred zdravljenjem je treba pri vseh ženskah v rodni dobi narediti test nosečnosti.

Okvara jeter

Na podlagi podatkov o bolnicah z zmerno okvaro jeter bi lahko bile bolnice s hudo okvaro jeter bolj izpostavljene niraparibu, zato jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Trde kapsule zdravila Zejula vsebujejo laktozo monohidrat. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tartrazin (E 102)

To zdravilo vsebuje tartrazin (E 102), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Kombinacije nirapariba s cepivi ali imunosupresivi niso proučili.

Podatki o niraparibu v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili so omejeni. Zato je pri uporabi nirapariba v kombinaciji s cepivi, imunosupresivi ali drugimi citotoksičnimi zdravili potrebna previdnost.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Učinki drugih zdravil na niraparib

Niraparib kot substrat CYP (CYP1A2 in CYP3A4)

Niraparib je *in vivo* substrat karboksilesteraz (CE, carboxylesterases) in UDP-glukuronoziltransferaz (UGT). Oksidativna presnova nirapariba *in vivo* je minimalna. Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo (npr. itraconazol, ritonavir in klaritromicin) ali spodbujajo (npr. rifampicin, karbamazepin in fenitoin) encime CYP, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib kot substrat izločevalnih prenašalcev (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 in MATE 1/2)

Niraparib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein). Zaradi njegove velike permeabilnosti in biološke uporabnosti pa je tveganje za klinično pomembna medsebojna delovanja z zdravili, ki zavirajo te prenašalce, malo verjetno. Zato pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo P-gp (npr. amiodaron, verapamil) ali BCRP (npr. osimertinib, velpatasvir in eltrombopag), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib ni substrat eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP, bile salt export pump) ali z odpornostjo proti več zdravilom povezanega proteina 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2). Glavni primarni presnovek M1 ni substrat P-gp, BCRP, BSEP, ali MRP2. Niraparib ni substrat prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE, multidrug and toxin extrusion) 1 ali 2, medtem ko je M1 substrat obeh.

Niraparib kot substrat jetrnih privzemnih prenašalcev (OATP1B1, OATP1B3 in OCT1)

Niraparib in M1 nista substrata organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ali organskega kationskega prenašalca 1 (OCT1). Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo privzemne prenašalce OATP1B1 ali 1B3 (npr. gemfibrozil, ritonavir) ali OCT1 (npr. dolutegravir), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib kot substrat ledvičnih privzemnih prenašalcev (OAT1, OAT3 in OCT2)

Niraparib in M1 nista substrata organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1), 3 (OAT3) in organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2). Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo privzemne prenašalce OAT1 (npr. probenecid) ali OAT3 (npr. probenecid, diklofenak) ali OCT2 (npr. cimetidin, kvinidin), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Učinek nirapariba na druga zdravila

Zaviranje CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4)

Niraparib in M1 nista zaviralca nobenega encima CYP, ki sodeluje pri presnovi učinkovin, torej CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5.

Čeprav zaviranje CYP3A4 v jetrih ni pričakovano, potencial za zaviranje CYP3A4 na črevesni ravni pri relevantnih koncentracijah nirapariba še ni bil ugotovljen. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, katerih presnova je odvisna od CYP3A4, zlasti tistimi, ki imajo ozek terapevtski razpon (npr. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, kvetiapin in halofantrin).

Zaviranje UDP-glukuronozil transferaz (UGT)

Niraparib ni kazal zaviralnega učinka na UGT izooblike (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 in UGT2B7) do 200 μM *in vitro*. Zato je možnost za klinično pomembno zaviranje UGT z niraparibom minimalna.

Spodbujanje CYP (CYP1A2 in CYP3A4)

Niraparib in M1 *in vitro* nista induktorja CYP3A4. Niraparib *in vitro* v visokih koncentracijah šibko inducira CYP1A2 in kliničnega pomena tega ni mogoče povsem izključiti. M1 ni induktor CYP1A2. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, katerih presnova je odvisna od CYP1A2, zlasti tistimi, ki imajo ozek terapevtski razpon (npr. klozapin, teofilin in ropinirol).

Zaviranje izločevalnih prenašalcev (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 in MATE 1/2)

Niraparib ni zaviralec BSEP ali MRP2. Niraparib *in vitro* zavira BCRP in zelo šibko zavira P-gp, z $\text{IC}_{50} = 5,8 \mu\text{M}$ oziroma $161 \mu\text{M}$. Zato klinično pomembnega medsebojnega delovanja v povezavi z zaviranjem teh izlivnih prenašalcev ni mogoče izključiti, čeprav je malo verjetno. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba s substrati BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin in metotreksat).

Niraparib je zaviralec MATE1 in MATE2 z $\text{IC}_{50} 0,18 \mu\text{M}$ oziroma $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Zvišanih plazemskih koncentracij sočasno danih zdravil, ki so substrati teh prenašalcev (npr. metformin), ni mogoče izključiti.

Za glavni primarni presnovek M1 kaže, da ni zaviralec P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ali MATE 1/2.

Zaviranje prenašalcev jetrnega privzema (OATP1B1, OATP1B3 in OCT1)

Niraparib in M1 nista zaviralca organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1) ali 1B3 (OATP1B3).

Niraparib *in vitro* šibko zavira organski kationski prenašalec 1 (OCT1) z $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, ki so podvržene privzemnemu prenosu z OCT1, kot je na primer metformin, je potrebna previdnost.

Zaviranje prenašalcev ledvičnega privzema (OAT1, OAT3 in OCT2)

Niraparib in M1 ne zavirata organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1), 3 (OAT3) in organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2).

Vse klinične študije so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pred zdravljenjem je treba pri vseh ženskah v rodni dobi narediti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Zejula uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nirapariba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj na živalih niso bile izvedene. Vendar bi lahko niraparib pri dajanju nosečnicam zaradi svojega mehanizma delovanja imel škodljiv učinek na zarodek ali plod, vključno s smrtjo zarodka in teratogenimi učinki. Zdravila Zejula ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se niraparib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Dojenje je kontraindicirano med dajanjem zdravila Zejula in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni. Pri podganah in psih so opazili reverzibilno zmanjšanje spermatogeneze (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zejula ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Zejula, se lahko pojavijo astenija, utrujenost, omotičnost ali težave s koncentracijo. Bolnice, ki imajo te simptome, morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdne.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

NU vseh stopenj, ki so se pojavili pri $\geq 10\%$ od 851 bolnic, ki so prejemale monoterapijo z zdravilom Zejula, v združenih podatkih preskušanj PRIMA (začetni odmerek 200 mg ali 300 mg) in NOVA so bili: navzea, anemija, trombocitopenija, utrujenost, zaprtje, bruhanje, glavobol, nespečnost, zmanjšano število trombocitov, nevtropenija, bolečina v trebuhu, zmanjšan apetit, driska, dispneja, hipertenzija, astenija, omotica, zmanjšano število nevtrofilcev, kašelj, artralgijska bolečina v hrbtu, zmanjšano število levkocitov in valovi vročine.

Najpogostejša resna neželena učinka $> 1\%$ (pogostnosti pojavljanja med zdravljenjem) sta bila trombocitopenija in anemija.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednje neželene učinke so prepoznali na osnovi kliničnih preskušanj in spremljanja po prihodu na trg pri bolnicah, ki so prejemale monoterapijo z zdravilom Zejula (glejte preglednico 4). Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je osnovana na združenih podatkih o neželenih učinkih dobljenih iz preskušanj PRIMA in NOVA (fiksni začetni odmerek 300 mg/dan), kjer je izpostavljenost bolnice poznana in je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov v tabeli

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE*	Pogostnost stopenj 3 ali 4 po CTCAE*
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti okužba sečil Pogosti bronhitis, konjunktivitis	Občasni okužba sečil, bronhitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija**	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija Občasni pancitopenija, febrilna nevtropenija	Zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija Pogosti levkopenija Občasni pancitopenija, febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti preobčutljivost [†]	Občasni preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti zmanjšan apetit, Pogosti hipokaliemija	Pogosti hipokaliemija Občasni zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti nespečnost Pogosti anksioznost, depresija, kognitivna okvara ^{††} Občasni stanje zmedenosti	Občasni nespečnost, anksioznost, depresija, stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	Zelo pogosti glavobol, omotičnost Pogosti disgezija Redki sindrom posteriozne reverzibilne encefalopatije (PRES)**	Občasni glavobol
Srčne bolezni	Zelo pogosti palpitacije Pogosti tahikardija	
Žilne bolezni	Zelo pogosti hipertenzija Redki hipertenzivna kriza	Pogosti hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti dispneja, kašelj, nazofaringitis Pogosti epistaksa Občasni pnevmonitis	Občasni Dispneja, epistaksa, pnevmonitis

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE*	Pogostnost stopenj 3 ali 4 po CTCAE*
Bolezni prebavil	Zelo pogosti navzea, zaprtje, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija Pogosti suha usta, abdominalna distenzija, vnetje sluznic, stomatitis	Pogosti navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu Občasni driska, zaprtje, vnetje sluznic, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	Pogosti fotosenzitivnost, izpuščaj	Občasni fotosenzitivnost, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti bolečina v hrbtu, artralgiya Pogosti mialgiya	Občasni bolečina v hrbtu, artralgiya, mialgiya
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti utrujenost, astenija Pogosti periferni edem	Pogosti utrujenost, astenija
Preiskave	Pogosti zvišana gama-glutamyl transferaza, zvišana AST, zvišan kreatinin v krvi, zvišana ALT, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zmanjšana telesna masa	Pogosti zvišana gama-glutamyl transferaza, zvišana ALT Občasni zvišana AST, zvišana alkalna fosfataza v krvi

*CTCAE = merila Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzija 4.02

**Na osnovi podatkov kliničnih študij za niraparib. Ni omejeno le na osrednjo študijo z monoterapijo ENGOT-OV16.

†Vključuje preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo, anafilaktoidno reakcijo, medikamentozni izpuščaj, angioedem in urtikarijo.

††Vključuje okvaro spomina, prizadetost koncentracije

Neželeni učinki, opaženi v skupini bolnic, ki so na osnovi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov prejemale začetni odmerek zdravila Zejula 200 mg, so bili podobno pogosti ali manj pogosti kot v skupini, ki je prejemale fiksni začetni odmerek 300 mg (preglednica 4).

Za specifične informacije o pogostnosti trombocitopenije, anemije in nevtropenije glejte spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki (trombocitopenija, anemija, nevtropenija), vključno s kliničnimi diagnozami in/ali laboratorijskimi izvidi, so se na splošno pojavljali zgodaj med zdravljenjem z niraparibom, njihova pojavnost pa je s časom upadala.

V študijah NOVA in PRIMA so imele bolnice, ki so bile primerne za zdravljenje z zdravilom Zejula, naslednje izhodiščne hematološke parametre: absolutno število nevtrofilcev (AŠN) ≥ 1.500 celic/ μ l, trombocite ≥ 100.000 celic/ μ l in hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) ali ≥ 10 g/dl (PRIMA) pred zdravljenjem. V kliničnem programu so hematološke neželene učinke vodili z laboratorijskim spremljanjem in prilagoditvami odmerka (glejte poglavje 4.2).

V študiji PRIMA so se pri bolnicah, ki so prejemale začetni odmerek zdravila Zejula na osnovi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov, trombocitopenija, anemija in nevtropenija stopnje ≥ 3 znižale z 48 % na 21 %, s 36 % na 23 % in s 24 % na 15 % bolnic, v primerjavi s skupino, ki je prejemale fiksni začetni odmerek 300 mg. Zaradi trombocitopenije je zdravljenje prenehalo 3 % bolnic, zaradi anemije 3 % bolnic in zaradi nevtropenije 2 % bolnic.

Trombocitopenija

V študiji PRIMA se je trombocitopenija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 39 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 0,4 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 22 dni (razpon: od 15 do 335 dni) in mediano trajanje je bilo 6 dni (razpon: od 1 do 374 dni). Zaradi trombocitopenije so zdravljenje prenehali 4 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 60 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Zejula, pojavila trombocitopenija katere koli stopnje, pri 34 % bolnic pa se je pojavila trombocitopenija 3. ali 4. stopnje. Pri bolnicah z izhodiščnim številom trombocitov manj kot $180 \times 10^9/l$ se je trombocitopenija katere koli stopnje oziroma 3. ali 4. stopnje pojavila pri 76 % oziroma 45 % bolnic. Mediani čas do nastopa trombocitopenije katere koli stopnje je bil 22 dni, do dogodka 3. ali 4. stopnje pa 23 dni. Stopnja novih incidenc trombocitopenije po intenzivnih prilagajanjih odmerkov, ki so bila izvedena v prvih dveh mesecih zdravljenja od 4. cikla, je bila 1,2 %. Mediani čas trajanja dogodkov trombocitopenije katere koli stopnje je bil 23 dni in mediani čas trajanja trombocitopenije 3. ali 4. stopnje je bil 10 dni. Bolnice, zdravljene z zdravilom Zejula, pri katerih se razvije trombocitopenija, so lahko izpostavljene višjemu tveganju krvavitve. V kliničnem programu so trombocitopenijo obvladovali z laboratorijskim spremljanjem, prilagajanjem odmerka in, če je bilo to primerno, s transfuzijo trombocitov (glejte poglavje 4.2). Do ukinitve zdravljenja zaradi dogodkov trombocitopenije (trombocitopenije in znižanega števila trombocitov) je prišlo pri približno 3 % bolnic.

V študiji NOVA se je pri 48 od 367 (13 %) bolnic pojavila krvavitev s sočasno trombocitopenijo; vsi dogodki krvavitve s sočasno trombocitopenijo so bili 1. ali 2. stopnje resnosti, z izjemo enega dogodka petehij in hematoma 3. stopnje, opaženega sočasno z resno neželjeno reakcijo pancitopenijo. Trombocitopenija se je pogosteje pojavila pri bolnicah z izhodiščnim številom trombocitov manj kot $180 \times 10^9/l$. Pri približno 76 % bolnic z nižjim izhodiščnim številom trombocitov ($< 180 \times 10^9/l$), ki so prejele zdravilo Zejula, se je pojavila trombocitopenija katere koli stopnje, pri 45 % bolnic pa se je pojavila trombocitopenija 3./4. stopnje. Pancitopenijo so opazili pri < 1 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

Anemija

V študiji PRIMA se je anemija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 31 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 2 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 80 dni (razpon: od 15 do 533 dni) in mediano trajanje je bilo 7 dni (razpon: od 1 do 119 dni). Zaradi anemije sta zdravljenje prenehala 2 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 50 % bolnic pojavila anemija katere koli stopnje, pri 25 % bolnic pa se je pojavila anemija 3. ali 4. stopnje. Mediani čas do nastopa anemije katere koli stopnje je bil 42 dni, do dogodka 3. ali 4. stopnje pa 85 dni. Mediani čas trajanja anemije katere koli stopnje je bil 63 dni, dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 8 dni. Med zdravljenjem z zdravilom Zejula je lahko anemija katere koli stopnje dolgotrajna. V kliničnem programu so anemijo obvladovali z laboratorijskim spremljanjem, prilagajanjem odmerka (glejte poglavje 4.2) in, kjer je bilo primerno, s transfuzijami eritrocitov. Do ukinitve zdravljenja zaradi anemije je prišlo pri 1 % bolnic.

Nevtrogenija

V študiji PRIMA se je nevtrogenija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 21 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 1 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 29 dni (razpon: od 15 do 421 dni) in mediano trajanje je bilo 8 dni (razpon: od 1 do 42 dni). Zaradi nevtrogenije sta zdravljenje prenehala 2 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 30 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Zejula, pojavila nevtrogenija katere koli stopnje, pri 20 % bolnic pa se je pojavila nevtrogenija 3. ali 4. stopnje. Mediani čas do nastopa nevtrogenije katere koli stopnje je bil 27 dni, do dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 29 dni. Mediani čas trajanja nevtrogenije katere koli stopnje je bil 26 dni, dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 13 dni. Poleg tega je približno 6 % bolnic, zdravljenih z niraparibom, prejelo rastne faktorje granulocitne vrste (G-CSF) kot sočasno terapijo za nevtrogenijo. Do ukinitve zdravljenja zaradi dogodkov nevtrogenije je prišlo pri 2 % bolnic.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

V kliničnih študijah se je MDS/AML pojavil(a) pri 1 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, pri čemer je bilo 41 % primerov s smrtnim izidom. Incidenca je bila večja pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, ki so prejele 2 ali več linij predhodne kemoterapije s platino in *gBRCAmut* po 75-mesečnem spremljanju preživetja. Vse bolnice so imele dejavnike, ki lahko prispevajo k razvoju MDS/AML, saj so predhodno prejemale kemoterapijo na osnovi platine. Mnoge so prejemale tudi druge učinkovine, ki poškodujejo DNK, in radioterapijo. Večina poročil je bila pri nosilkah *gBRCAmut*. Nekatere bolnice so imele v preteklosti raka ali supresijo kostnega mozga.

V študiji PRIMA je bila incidenca MDS/AML 0,8 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 0,4 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

V študiji NOVA pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, ki so prejele vsaj dve predhodni liniji kemoterapije s platino, je bila skupna incidenca MDS/AML 3,8 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 1,7 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pri 75-mesečnem spremljanju. V kohortah *gBRCAmut* in kohortah *ne-gBRCAmut* je bila incidenca MDS/AML 7,4 % oziroma 1,7 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 3,1 % oziroma 0,9 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

Hipertenzija

V študiji PRIMA se je hipertenzija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 6 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 1 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 50 dni (razpon: od 1 do 589 dni) in mediano trajanje je bilo 12 dni (razpon: od 1 do 61 dni). Zaradi hipertenzije ni zdravljenja prenehala nobena bolnica (0 % bolnic).

V študiji NOVA se je hipertenzija katere koli stopnje pojavila pri 19,3 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula. Hipertenzija 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 8,2 % bolnic. Hipertenzijo so brez težav obvladovali z zdravili proti hipertenziji. Do ukinitve zdravljenja zaradi hipertenzije je prišlo pri < 1 % bolnic.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnicah niso izvedli.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Zejula ni, simptomi prevelikega odmerjanja pa še niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja morajo zdravniki uporabljati splošne podporne ukrepe in bolnico zdraviti simptomatično.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XK02.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Niraparib je zaviralec poli-(ADP-riboza) polimeraz (PARP), in sicer PARP1 in PARP2, ki imata vlogo

pri popravljanju poškodb DNA. Študije *in vitro* so pokazale, da citotoksičnost, ki jo spodbuja niraparib, morda vključuje zaviranje encimske aktivnosti PARP in povečano tvorbo kompleksov PARP-DNA, ki privedejo do poškodb DNA, apoptoze in celične smrti. Povečano citotoksičnost, ki jo povzroča niraparib, so opazili v tumorskih celičnih linijah z okvarami tumorskih supresorskih genov raka dojke (*BRCA*, *BReast CAncer*) 1 in 2 ali brez njih. Na ksenotransplantiranih tumorjih, pridobljenih iz bolnic z ortotopskim seroznim rakom jajčnika visoke stopnje (PDX, patient-derived xenograft tumours), ki so jih gojili na miših, so za niraparib dokazali, da zmanjšuje rast tumorjev pri mutiranem *BRCA* 1 in 2, *BRCA* divjega tipa s pomanjkanjem homologne rekombinacije (HR) in pri tumorjih divjega tipa *BRCA* brez zaznavnega pomanjkanja HR.

Klinična učinkovitost in varnost

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja raka jajčnikov

Preskušanje PRIMA je bilo dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje 3. faze, v kateri so bolnice (n = 733) s popolnim ali delnim odzivom na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine v razmerju 2:1 randomizirali na niraparib ali na usklajen placebo. Preskušanje PRIMA so začeli z začetnim odmerkom 300 mg enkrat na dan pri 475 bolnicah (od katerih jih je bilo 317 randomiziranih v skupino z niraparibom in 158 v skupino s placebom) v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Začetni odmerek v preskušanju PRIMA je bil spremenjen z 2. spremembo protokola. Od tedaj naprej so bolnice z izhodiščno telesno maso ≥ 77 kg in izhodiščnim številom trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$ prejemale 300 mg nirapariba (n = 34) ali placebo na dan (n = 21), bolnice z izhodiščno telesno maso < 77 kg ali izhodiščnim številom trombocitov $< 150.000/\mu\text{l}$ pa so prejemale 200 mg nirapariba (n = 122) ali placebo na dan (n = 61).

Bolnice so randomizirali po dokončanju prve linije kemoterapije na osnovi platine, s kirurškim posegom ali brez. Bolnice so randomizirali v 12 tednih od prvega dne zadnjega cikla kemoterapije. Bolnice so imele ≥ 6 in ≤ 9 ciklov zdravljenja na osnovi platine. Po intervalnem kirurškem posegu za zmanjšanje tumorja so imele bolnice ≥ 2 cikla zdravljenja na osnovi platine po kirurškem posegu. Bolnice, ki so prejemale bevacizumab s kemoterapijo, a bevacizumaba niso mogle prejemati kot vzdrževalno zdravljenje, niso bile izključene iz študije. Bolnice niso mogle prejeti predhodnega zdravljenja z zaviralcem PARP (PARPi), vključno z niraparibom. Bolnice, ki so prejemale neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledil intervalni kirurški poseg za zmanjšanje tumorja, so lahko imele vidno rezidualno bolezen ali pa so bile lahko brez rezidualne bolezni. Bolnice z boleznijo v III. stadiju, ki so imele po primarnem kirurškem posegu za zmanjšanje tumorja popolno citoredukcijo (tj. brez vidne rezidualne bolezni), so bile izključene. Randomizacija je bila stratificirana po najboljšem odzivu v prvi liniji zdravljenja s platino (popoln odziv v primerjavi z delnim odzivom), neoadjuvantni kemoterapiji (NAKT) ("da" ali "ne") in stanju pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD - homologous recombination deficiency) ["pozitivno (pomanjkanje HR)", "negativno (ustrezna HR)" ali "ni določeno"]. Testiranje za homologno rekombinacijsko pomanjkljivost je bilo opravljeno s testom HRD na tumorskem tkivu, dobljenem v času začetne diagnoze. Ravni CA-125 morajo biti v normalnem območju (ali zmanjšanje CA-125 za > 90 %) tekom prve linije zdravljenja in morajo biti stabilne vsaj 7 dni.

Bolnice so začele zdravljenje v 1. ciklu/1. dnevu z 200 ali 300 mg nirapariba ali ujemajočim se placebom, danim enkrat dnevno v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Klinične obiske so izvajali v vsakem ciklu (4 tedne \pm 3 dni).

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), ugotovljeno s slepljenim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review) na podlagi meril RECIST, verzija 1.1. Ključni sekundarni cilj je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival). Testiranje PFS je bilo izvedeno hierarhično: najprej v populaciji s pomanjkanjem HR, potem v celotni populaciji. Mediana starost je bila 62 let; pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, je bila v razponu od 32 do 85 let, in pri bolnicah, randomiziranih na placebo, od 33 do 88 let. Devetinosemdeset odstotkov vseh bolnic je bilo belk. Devetinšestdeset odstotkov bolnic, randomiziranih na niraparib, in 71 % bolnic, randomiziranih na placebo, je imelo v študiji izhodiščno stanje zmogljivosti 0 po ECOG. V celotni populaciji je imelo bolezen v III. stadiju 65 % bolnic in v IV. stadiju 35 % bolnic. V celotni populaciji je bilo primarno mesto tumorja pri

večini bolnic jajčnik ($\geq 80\%$), večina bolnic ($> 90\%$) je imela tumorje s serozno histologijo. Sedeminsšestdeset odstotkov bolnic je prejelo NAKT. Devetinšestdeset odstotkov bolnic je imelo popoln odziv na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine. Skupno 6 bolnic na niraparibu je kot predhodno zdravljenje raka jajčnikov prejelo bevacizumab.

Preskušanje PRIMA je pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, pokazala statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi z bolnicami, randomiziranimi na placebo, in sicer tako v populaciji s pomanjkanjem HR kot v celotni populaciji (preglednica 5 in sliki 1 in 2).

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni po prvem nadaljnjem zdravljenju (PFS2) in celokupno preživetje (preglednica 5).

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti – preskušanje PRIMA (ugotovljeni z BICR)

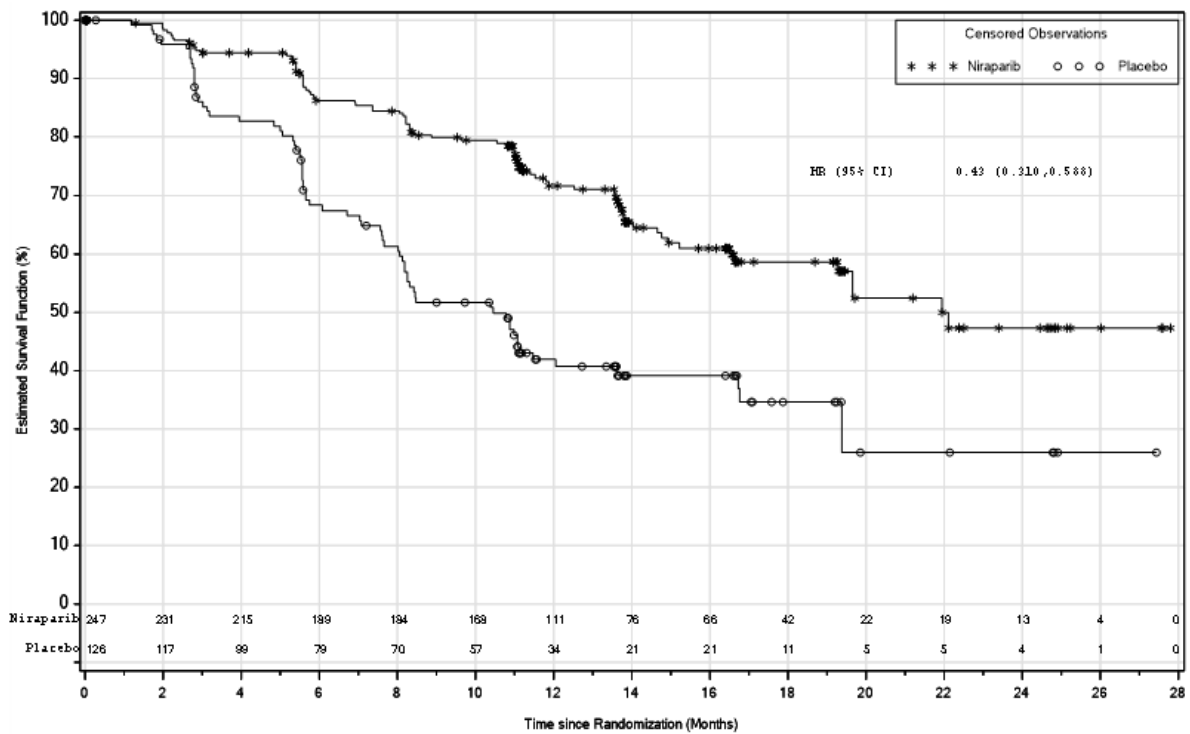
	Populacija s pomanjkanjem HR		Celotna populacija	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
Mediano PFS (95-% IZ)	21,9 (19,3; NO)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Vrednost p	< ,0001		< 0,0001	
PFS2 Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; IZ = interval zaupanja; NO = ni mogoče oceniti; OS = skupno preživetje; PFS2 = PFS po prvem naslednjem zdravljenju.

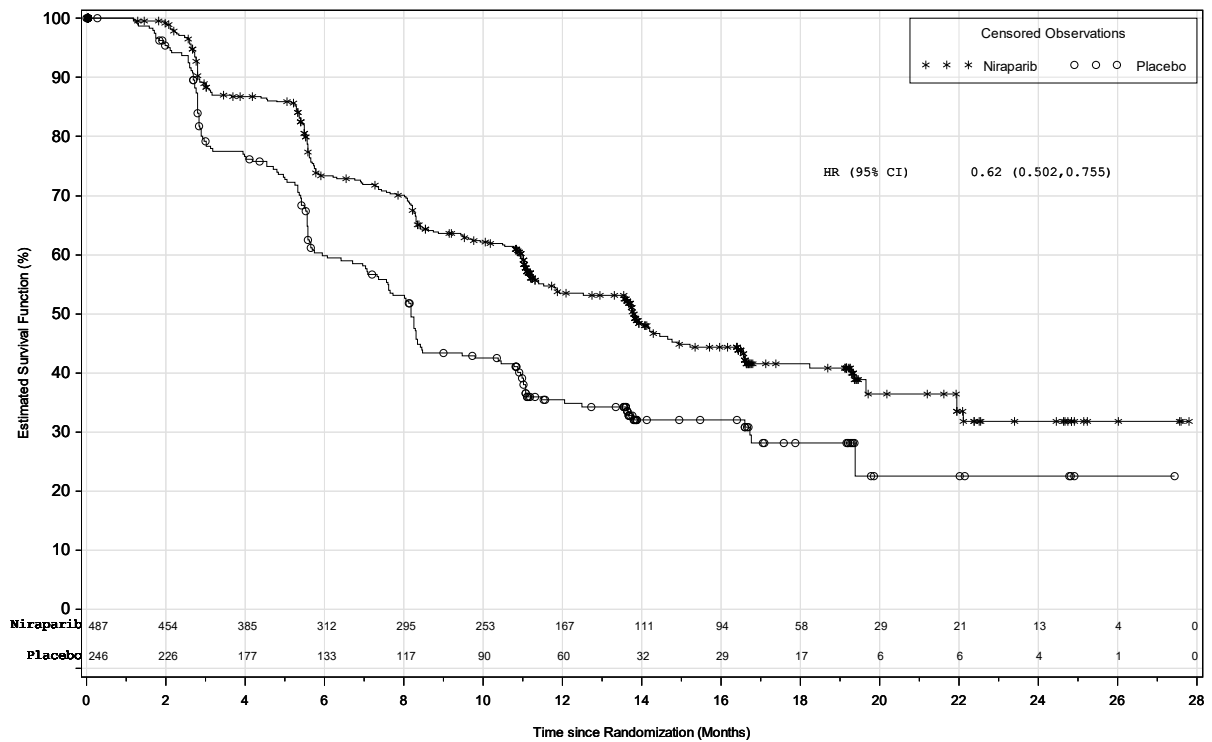
*Ob času primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni je bilo ocenjeno preživetje dve leti po randomizaciji v celotni populaciji 84-odstotno pri bolnicah, ki so prejemale zdravljenje Zejula in 77-odstotno pri prejemnicah placeba.

Podatki o PFS2 in OS trenutno niso zreli.

Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah s tumorji s pomanjkanjem HR – PRIMA (populacija ITT, N = 373)



Slika 2: Preživetje brez napredovanja bolezni v celotni populaciji – PRIMA (populacija ITT, N = 733)



Analize podskupin

Znotraj populacije s pomanjkanjem HR so v podskupini bolnic z *BRCA*-mutiranim rakom jajčnikov (N = 223) ugotovili razmerje ogroženosti 0,40 (95 % IZ: 0,27; 0,62). V podskupini bolnic s pomanjkanjem HR, a brez mutacije *BRCA* (N = 150), so ugotovili razmerje ogroženosti 0,50 (95 % IZ: 0,31; 0,83). V populaciji z ustrežno HR (N = 249) je bilo razmerje ogroženosti 0,68 (95-% IZ: 0,49; 0,94).

V eksplorativni analizi podskupin bolnic, ki so na podlagi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov prejemale 200- ali 300 miligramski odmerek zdravila Zejula, so opazali primerljivo učinkovitost (PFS po raziskovalčevi oceni); razmerje ogroženosti v populaciji s pomanjkanjem HR je bilo 0,54 (95 % IZ: 0,33; 0,91) in v celotni populaciji 0,68 (95 % IZ: 0,49; 0,94). V podskupini z ustrežno HR je odmerek 200 mg dosegel manjši terapevtski učinek kot odmerek 300 mg.

Vzdrževalno zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, občutljivega na platino

Varnost in učinkovitost nirapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim mednarodnem preskušanju 3. faze (NOVA) pri bolnicah z relapsom v glavnem na platino občutljivega seroznega epiteljskega karcinoma jajčnika, jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki je bil občutljiv na platino, kar je bilo opredeljeno kot popoln odziv (PO) ali delni odziv (DO) na njihovo predzadnje zdravljenje na osnovi platine, ki je trajal več kot šest mesecev. Da so bile primerne za zdravljenje z niraparibom, so bolnice morale imeti odziv (PO ali DO) po zaključku zadnje kemoterapije na osnovi platine. Ravni CA-125 so morale biti normalne (oziroma je morala biti raven CA-125 za > 90 % znižana glede na izhodišče) po zadnjem zdravljenju na osnovi platine in morale so biti stabilne vsaj 7 dni. Bolnice niso smele prejeti predhodnega zdravljenja s PARPi, vključno z zdravilom Zejula. Primerne bolnice so bile razporejene v eno od dveh kohort na osnovi rezultatov testa zarodne mutacije *BRCA* (*gBRCA* - germline *BRCA* mutation). V vsaki kohorti so bile bolnice randomizirane v skupino z niraparibom ali placebom v razmerju 2 : 1. Bolnice so bile razporejene v kohorto *gBRCA*mut na osnovi vzorcev krvi za analizo, odvzetih pred randomizacijo. Testiranje za mutacije tumorja *BRCA* (*tBRCA*) in HRD so izvedli s testom HRD na tumorskih tkivih, odvzetih ob času prvotne diagnoze ali ob času relapsa.

Randomizacija znotraj vsake kohorte je bila stratificirana po času do napredovanja po predzadnji terapiji s platino pred vključitvijo v študijo (6 do < 12 mesecev in ≥ 12 mesecev), uporabi ali neuporabi bevacizumaba v povezavi s predzadnjim ali zadnjim režimom s platino ter najboljšem odzivu med zadnjim režimom s platino (popoln odziv in delni odziv).

Bolnice so začele zdravljenje v 1. ciklu/1. dnevu s 300 mg nirapariba ali ujemajočim se placebom, danim enkrat dnevno v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Obiski na kliniki so se odvijali v vsakem ciklu (4 tedni ± 3 dnevi).

V študiji NOVA je pri 48 % bolnic prišlo do prekinitve odmerjanja v 1. ciklu. Približno 47 % bolnic je v 2. ciklu ponovno začelo zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.

Najpogosteje uporabljen odmerek pri bolnicah, zdravljenih z niraparibom v študiji NOVA, je bil 200 mg.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) je bilo ugotovljeno po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, različica 1.1) ali na osnovi kliničnih znakov in simptomov in zvišanega CA125. PFS je bilo merjeno od časa randomizacije (ki je nastopil do 8 tednov po zaključku režima kemoterapije) do napredovanja bolezni ali smrti.

Analiza primarne učinkovitosti za PFS je bila ugotovljena s slepim centralnim neodvisnim ocenjevanjem ter prospektivno opredeljena in ločeno ocenjena za kohorto *gBRCA*mut in kohorto ne-*gBRCA*mut. Analize skupnega preživetja (OS) so bile meritve sekundarnega izida.

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali interval brez kemoterapije (CFI - chemotherapy-free interval), čas do prve naslednje terapije (TFST - time to first subsequent therapy),

PFS po prvi naslednji terapiji (PFS2) in OS.

Demografske značilnosti, izhodiščne lastnosti bolezni in anamneza predhodnih zdravljenj so bile na splošno dobro uravnotežene med krakoma z niraparibom in placebom v kohortah *gBRCAmut* (n = 203) in *ne-gBRCAmut* (n = 350). Mediane starosti so se v skupinah zdravljenja in kohortah gibale od 57 do 63 let. Primarno mesto tumorja pri večini bolnic (> 80 %) v vsaki kohorti je bil jajčnik. Večina bolnic (> 84 %) je imela tumorje s serozno histologijo. Velik delež bolnic v obeh krakih zdravljenja v obeh kohortah je predhodno prejel 3 ali več linij kemoterapije, vključno z 49 % in 34 % odstotki bolnic, zdravljenih z niraparibom v kohortah *gBRCAmut* oziroma *ne-gBRCAmut*. Večina bolnic je bila starih od 18 do 64 let (78 %), belk (86 %) in je imela oceno zmogljivosti 0 po ECOG (68 %).

V kohorti *gBRCAmut* je bilo mediano število ciklov zdravljenja višje v kraku z niraparibom kot v kraku s placebom (14 oziroma 7 ciklov). Več bolnic iz skupine z niraparibom kot bolnic iz skupine s placebom je nadaljevalo zdravljenje več kot 12 mesecev (54,4 % oziroma 16,9 %). V celotni kohorti *ne-gBRCAmut* je bilo mediano število ciklov zdravljenja višje v kraku z niraparibom kot v kraku s placebom (8 oziroma 5 ciklov). Več bolnic v skupini z niraparibom kot v skupini s placebom je nadaljevalo zdravljenje več kot 12 mesecev (34,2 % oziroma 21,1 %).

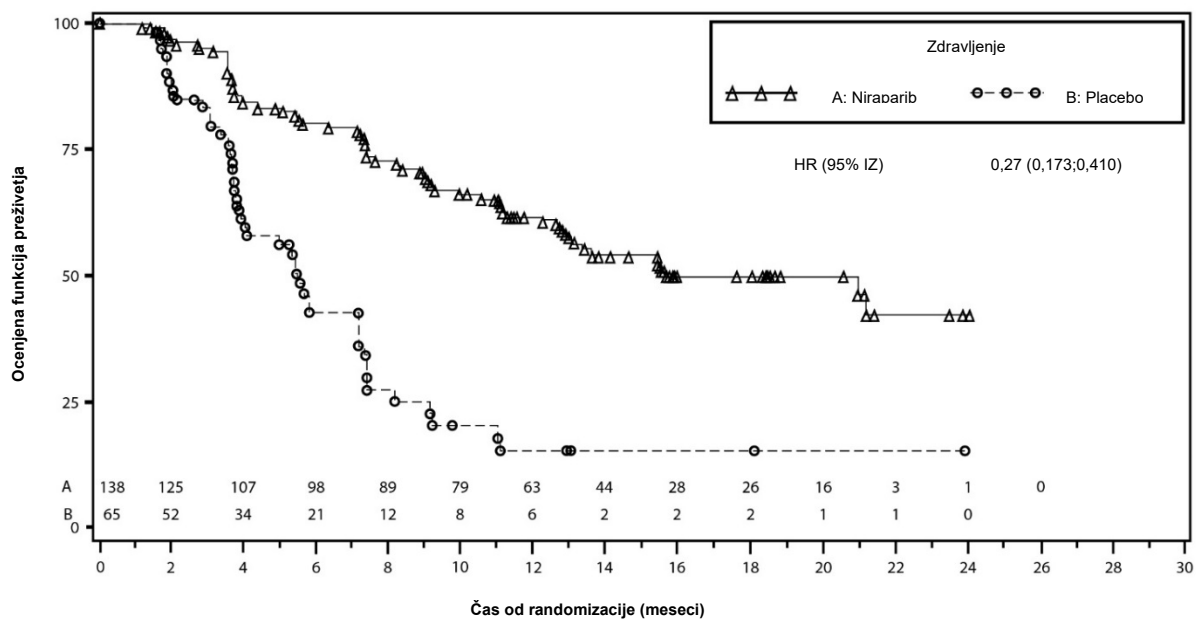
Študija je dosegla svoj primarni cilj statistično značilnega izboljšanja PFS za vzdrževalno monoterapijo z niraparibom v primerjavi s placebom v kohorti *gBRCAmut* in v celotni kohorti *ne-gBRCAmut*. V preglednici 6 in na slikah 3 in 4 so prikazani rezultati za primarni opazovani dogodek PFS pri populacijah za oceno primarne učinkovitosti (kohorta *gBRCAmut* in celotna kohorta *ne-gBRCAmut*).

Preglednica 6: Povzetek izidov primarnega cilja v študiji NOVA

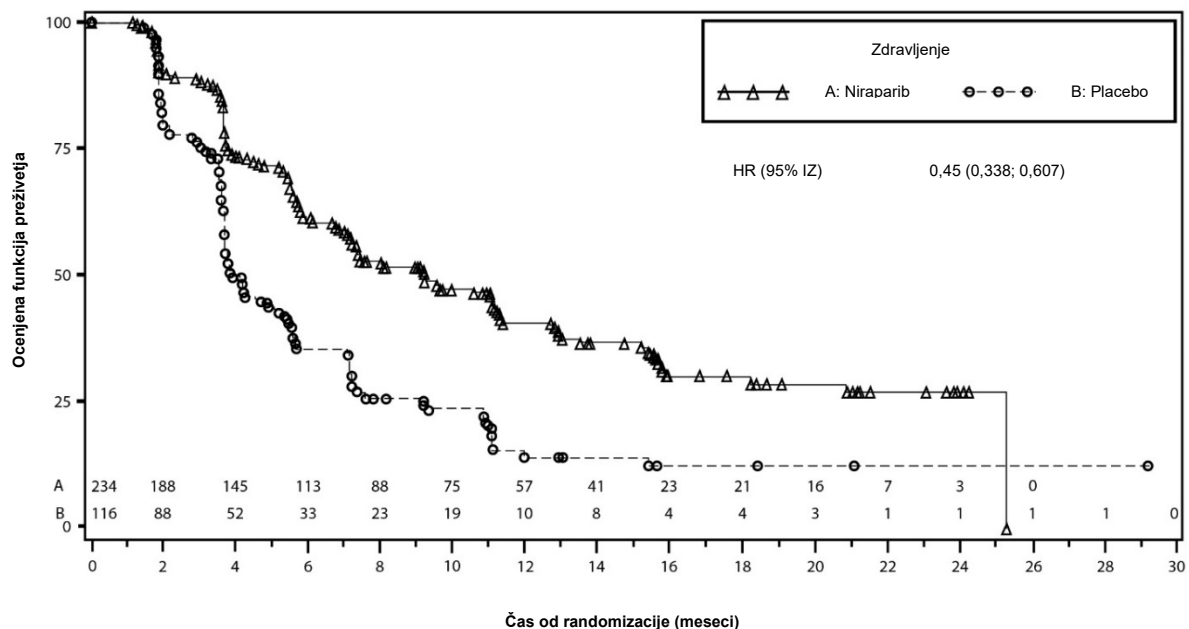
	Kohorta <i>gBRCAmut</i>		Kohorta <i>ne-gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
mediano PFS (95-% IZ)	21,0 (12,9; NO)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001	
razmerje tveganja (nir : plac) (95-% IZ)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; IZ = interval zaupanja; NO= ni mogoče oceniti.

Slika 3: Kaplan-Meierjev grafikon za preživetje brez napredovanja bolezni v kohorti gBRCAmut na osnovi ocene IRC - NOVA (populacija ITT, N = 203)



Slika 4: Kaplan-Meierjev grafikon za preživetje brez napredovanja bolezni v celotni kohorti ne-gBRCAmut na osnovi ocene IRC - NOVA (populacija ITT, N = 350)



Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti v študiji NOVA

Pri končni analizi je bila mediana PFS2 v kohorti gBRCAmut 29,9 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi z 22,7 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,70; 95 % IZ: 0,50; 0,97). Mediana PFS2 v kohorti ne-gBRCAmut je bila 19,5 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi s 16,1 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,80; 95 % IZ: 0,63; 1,02).

Pri končni analizi skupnega preživetja je bilo mediano skupno preživetje v kohorti gBRCAmut (n = 203) 40,9 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi z 38,1 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,85; 95 % IZ: 0,61; 1,20). Zrelost kohorte za kohorto gBRCAmut je bila 76 %. Mediano skupno preživetje v kohorti ne-gBRCAmut (n = 350) je bilo 31,0 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi s 34,8 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 1,06; 95 % IZ: 0,81; 1,37). Zrelost kohorte za kohorto ne-gBRCAmut je bila 79 %.

Podatki o izidih, ki so jih poročale bolnice (PRO - patient-reported outcome), pridobljeni s potrjenimi raziskovalnimi orodji (FOSI in EQ5D), kažejo, da bolnice, zdravljene z niraparibom, niso poročale o razlikah v primerjavi s placebom pri merilih, povezanih s kakovostjo življenja (QoL - quality of life).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zejula za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu jajčnika (izvzeti so rabdiosarkom in tumorji germinalnih celic).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju enkratnega odmerka 300 mg nirapariba na tešče je bil niraparib v 30 minutah merljiv v plazmi, povprečna najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) za niraparib pa je bila dosežena v približno 3 urah [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Po večkratnih peroralnih odmerkih od 30 mg do 400 mg nirapariba enkrat dnevno je bilo kopičenje nirapariba približno 2- do 3-kratno.

Sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC) niraparibu so se pri povečevanju odmerka nirapariba od 30 mg do 400 mg povečevale v sorazmerju z odmerkom. Absolutna biološka uporabnost nirapariba je približno 73 %, kar kaže na minimalen učinek prvega prehoda. V analizi populacijske farmakokinetike nirapariba, sta bili interindividualna variabilnost in biološka uporabnost ocenjeni na koeficient variacije (KV) 31 %.

Sočasen obrok z veliko maščobe ni znatno vplival na farmakokinetiko nirapariba po dajanju 300 mg nirapariba v obliki kapsul.

Dokazano je bilo, da sta farmacevtski obliki tableta in kapsula bioekvivalentni. Po uporabi ene 300 mg tablete ali treh 100 mg kapsul nirapariba pri 108 bolnicah s trdnimi tumorji na tešče sta bila 90 % intervala zaupanja razmerij geometričnih sredin za tableto v primerjavi s kapsulo za C_{max} , AUC_{last} in AUC_{∞} znotraj mej za bioekvivalenco (0,80 in 1,25).

Porazdelitev

Niraparib se je v človeški plazmi zmerno vezal na beljakovine (83 %), v glavnem na serumski albumin. V analizi populacijske farmakokinetike nirapariba je bil pri bolnicah z rakom navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) 1,311 l (na podlagi bolnice s telesno maso 70 kg) (KV 116 %), kar kaže na obsežno porazdelitev nirapariba po tkivih.

Biotransformacija

Niraparib primarno presnavljajo karboksilesteraze (CE), pri čemer nastaja glavni neaktivni presnovek, M1. V študiji masnega ravnovesja sta bila glavna presnovka v obtoku M1 in M10 (pozneje nastali glukuronidi M1).

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg nirapariba se je povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) nirapariba gibal od 48 do 51 ur (približno 2 dni). V analizi populacijske farmakokinetike je bil navidezni celotni očistek (CL/F) nirapariba pri bolnicah z rakom 16,5 l/h (KV 23,4 %).

Niraparib se primarno izloča prek jeter, žolčnika in žolčevodov ter ledvic. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 300 mg [^{14}C]nirapariba je bilo v 21 dneh iz urina in blata v povprečju pridobljenega 86,2 % (razpon od 71 % do 91 %) odmerka. Iz urina pridobljeni radioaktivni material je predstavljal 47,5 % (razpon od 33,4 % do 60,2 %) odmerka, iz blata pridobljeni pa 38,8 % (razpon od 28,3 % do 47 %) odmerka. Iz združenih vzorcev, zbranih v 6 dneh, je bilo iz urina pridobljenega 40 % odmerka primarno v obliki presnovkov, 31,6 % odmerka pa je bilo pridobljenega iz blata, primarno v obliki nespremenjenega nirapariba.

Posebne populacije

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike so imele bolnice z blago (očistek kreatinina 60–90 ml/min) in zmerno (30–60 ml/min) okvaro ledvic blago zmanjšan očistek nirapariba v primerjavi z bolnicami z normalno ledvično funkcijo (7–17 % večja izpostavljenost pri blagi in 17–38 % večja izpostavljenost pri zmerni okvari ledvic). Smatra se, da zaradi razlike v izpostavljenosti prilagoditev odmerka ni potrebna. V kliničnih študijah niso zabeležili bolnic s predhodno obstoječo hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki so prejemale hemodializo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

V analizi populacijske farmakokinetike podatkov iz kliničnih študij pri bolnicah predhodno obstoječa blaga okvara jeter (n= 155) ni vplivala na očistek nirapariba. V klinični študiji onkoloških bolnic, v kateri so za opredelitev stopnje okvare jeter uporabljali merila NCI-ODWG, je bila po uporabi enkratnega odmerka 300 mg AUC_{inf} nirapariba pri bolnicah z zmerno okvaro jeter (n = 8) 1,56-kratnik (90% IZ: 1,06, 2,30) vrednosti AUC_{inf} nirapariba pri bolnicah z normalnim delovanjem jeter (n = 9). Pri bolnicah z zmerno okvaro jeter je priporočljiva prilagoditev odmerka nirapariba (glejte poglavje 4.2). Zmerna okvara jeter ni vplivala na C_{max} nirapariba ali njegovo vezavo na beljakovine. Farmakokinetike nirapariba niso ocenili pri bolnicah s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa, starost in rasa

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da se s povečanjem telesne mase poveča volumen porazdelitve nirapariba. Niso ugotovili nobenega vpliva telesne mase na očistek nirapariba ali celokupno izpostavljenost. S farmakokinetičnega vidika prilagoditev odmerka glede na telesno maso ni potrebna.

V analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se z naraščajočo starostjo zniža očistek nirapariba. Povprečna izpostavljenost pri 91 let stari bolnici je bila za 23 % večja kot pri 30 let stari bolnici. Smatra se, da vpliv starosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

Podatkov za različne rase ni dovolj, da bi lahko sklepali o vplivu rase na farmakokinetiko nirapariba.

Pediatrična populacija

Študije za raziskavo farmakokinetike nirapariba pri pediatričnih bolnicah niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

Niraparib je *in vitro* zaviral dopaminski prenašalec DAT pri koncentracijah, nižjih od ravni izpostavljenosti pri človeku. Pri miših so enkratni odmerki nirapariba zvišali medcelične ravni dopamina in presnovkov v korteksu. V eni od dveh študij z enkratnim odmerkom pri miših so opazili zmanjšano lokomotorično aktivnost. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih pri ravneh izpostavljenosti centralnega živčnega sistema, podobnih pričakovanim terapevtskim ravnam izpostavljenosti ali nižjih, niso opazili vpliva na vedenjske in/ali nevrološke parametre.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri podganah in psih so opazili zmanjšanje spermatogeneze pri stopnjah izpostavljenosti, nižjih od stopenj klinične izpostavljenosti. V veliki meri so bile reverzibilne v 4 tednih od prenehanja odmerjanja.

Genotoksičnost

Niraparib v preskusu bakterijske reverzne mutacije (Ames) ni bil mutagen, vendar pa je bil klastogen v *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij sesalcev ter v *in vivo* preskusu mikronukleusov v podganjem kostnem mozgu. Ta klastogenost je konsistentna z genomsko nestabilnostjo, ki izhaja iz primarne farmakologije nirapariba in kaže na potencial za genotoksičnost pri ljudeh.

Toksikologija vpliva na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj z niraparibom niso bile izvedene.

Karcinogenost

Študije karcinogenosti z niraparibom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

magnezijev stearat
laktoza monohidrat

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E 171)
želatina
briljantno modro FCF (E 133)
eritrozin (E 127)
tartrazin (E 102)

Tiskarsko črnilo

šelak (E 904)
propilenglikol (E 1520)
kalijev hidroksid (E 525)
črni železov oksid (E 172)
natrijev hidroksid (E 524)
povidon (E 1201)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz Aclar/PVC/aluminijaste folije, v škatlah s 84 × 1, 56 × 1 in 28 × 1 trdo kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zejula 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje niraparibijev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg nirapariba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 34,7 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Siva, ovalna (12 mm × 8 mm) filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »100« na eni strani in »Zejula« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zejula je indicirano:

- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredujočim (stadij III in IV po FIGO) visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov, rakom jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v (popolnem ali delnem) odzivu po dokončanju prve linije kemoterapije na osnovi platine.
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z relapsom na platino občutljivega seroznega epiteljskega raka jajčnika, raka jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki se (popolno ali delno) odzivajo na kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zejula mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v uporabi zdravil proti raku.

Odmerjanje

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja raka jajčnikov

Priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula je 200 mg (dve 100-miligramski tableti) enkrat na dan. Toda za bolnice, ki tehtajo ≥ 77 kg in imajo izhodiščno število trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$, je priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula 300 mg (tri 100-miligramske tablete) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje ponovitve raka jajčnikov

Odmerek so tri 100 mg tablete enkrat dnevno, kar ustreza skupnemu dnevni odmerku 300 mg.

Bolnice je treba spodbujati, da svoj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Jemanje

zdravila pred spanjem lahko pomagata obvladati navzeo.

Z zdravljenjem je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali toksičnosti.

Izpuščeni odmerki

Če bolnica izpusti odmerek, naj vzame svoj naslednji odmerek ob naslednjem času skladno z načrtom jemanja zdravila.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so navedene v preglednicah 1, 2 in 3.

Na splošno je priporočljivo, da se najprej prekine zdravljenje (vendar ne za več kot 28 dni), da lahko bolnica okreva po neželenem učinku, nato pa se zdravljenje ponovno začne z enakim odmerkom. Če se neželeni učinek ponovi, je priporočljivo uporabo zdravila prekiniti in ga nato znova začeti uporabljati v nižjem odmerku. Če je neželeni učinek prisoten tudi po 28-dnevni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti. Če neželenih učinkov ni mogoče obvladati z opisano strategijo prekinitve odmerjanja in zmanjševanja odmerka, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov		
Začetna raven odmerka	200 mg	300 mg
Prvo zmanjšanje odmerka	100 mg/dan	200 mg/dan (dve 100-miligramski tableti)
Drugo zmanjšanje odmerka	Prenehajte uporabljati zdravilo Zejula.	100 mg/dan* (ena 100-miligramska tableta)

*Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 100 mg/dan, prenehajte uporabljati zdravilo Zejula.

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka zaradi nehematoloških neželenih učinkov	
Z zdravljenjem povezan nehematološki neželeni učinek stopnje ≥ 3 po CTCAE*, pri katerem se smatra, da profilaksa ni možna ali pa neželeni učinek ostane kljub zdravljenju	Prvi pojav: <ul style="list-style-type: none">Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni oziroma do izzvenenja neželenega učinka.Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z nižjo ravno odmerka v skladu s preglednico 1.
	Drugi pojav: <ul style="list-style-type: none">Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni oziroma do izzvenenja neželenega učinka.Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z nižjo ravno odmerka ali zdravilo prenehajte uporabljati v skladu s preglednico 1.
Z zdravljenjem povezan neželeni učinek stopnje ≥ 3 po CTCAE, ki je prisoten več kot 28 dni, medtem ko bolnica prejema zdravilo Zejula 100 mg/dan	Ukinite zdravljenje.

*CTCAE = Terminološko poenoteni kriteriji za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Preglednica 3: Prilaganje odmerka zaradi hematoloških neželenih učinkov	
<p>Med zdravljenjem z zdravilom Zejula so opazili hematološke neželene učinke, zlasti v začetni fazi zdravljenja. Zato je priporočljivo, da prvi mesec zdravljenja vsak teden spremljate celotno krvno sliko (CKS) in po potrebi prilagodite odmerke. Po prvem mesecu je priporočljivo vsakomesečno spremljanje CKS, po tem pa periodično (glejte poglavje 4.4). Glede na posamezne laboratorijske vrednosti je lahko utemeljeno tedensko spremljanje v drugem mesecu zdravljenja.</p>	
<p>Hematološki neželeni učinki, zaradi katerih je potrebna podpora s transfuzijo ali hematopoetskimi rastnimi faktorji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pri bolnicah s številom trombocitov $\leq 10.000/\mu\text{l}$ je treba razmisliti o transfuziji trombocitov. Če so prisotni drugi dejavniki tveganja za krvavitev, kot je sočasno dajanje antikoagulacijskih ali antiagregacijskih zdravil, razmislite o prekinitvi dajanja teh zdravil in/ali transfuziji višjega števila trombocitov. • Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom.
<p>Število trombocitov $< 100.000/\mu\text{l}$</p>	<p>Prvi pojav:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število trombocitov ne povrne na $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z enakim ali zmanjšanim odmerkom, v skladu s preglednico 1 na osnovi klinične presoje. • Če je število trombocitov kadar koli $< 75.000/\mu\text{l}$, ponovno začnite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1.
	<p>Drugi pojav:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število trombocitov ne povrne na $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1. • Ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula, če se število trombocitov ne povrne na sprejemljivo raven v 28-dnevnem obdobju prekinitve odmerjanja ali če je odmerek, ki ga prejema bolnica, že bil zmanjšan na 100 mg enkrat dnevno.
<p>Nevtrofilci $< 1.000/\mu\text{l}$ ali hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje z zdravilom Zejula za največ 28 dni in tedensko spremljajte število krvnih celic, dokler se število nevtrofilcev ne povrne na $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oziroma se raven hemoglobina ne povrne na $\geq 9 \text{ g/dl}$. • Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Zejula z zmanjšanim odmerkom v skladu s preglednico 1. • Ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula, če se število nevtrofilcev in/ali raven hemoglobina ne povrne na sprejemljivo raven v 28-dnevnem obdobju prekinitve odmerjanja ali če je odmerek, ki ga prejema bolnica, že bil zmanjšan na 100 mg enkrat dnevno.
<p>Potrjena diagnoza mielodisplastičnega sindroma (MDS) ali akutne mieloične levkemije (AML)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Zejula.

Bolnice z majhno telesno maso v vzdrževalnem zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Približno 25 % bolnic v študiji NOVA je tehtalo manj kot 58 kg in približno 25 % bolnic je tehtalo več kot 77 kg. Pojavnost neželenih učinkov (NU) zdravila stopnje 3 ali 4 je bila višja pri bolnicah z majhno telesno maso (78 %) kot pri bolnicah z veliko telesno maso (53 %). Samo 13 % bolnic z majhno telesno maso je po 3. ciklu še vedno prejemale odmerke 300 mg. Pri bolnicah, ki tehtajo manj kot 58 kg, lahko razmislite o začetnem odmerku 200 mg.

Starejše bolnice

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnicah ni potrebna (≥ 65 let). Podatki za bolnice, starejše od 75 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov za bolnice s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo, ki prejemajo hemodializo, ni; pri teh bolnicah zdravilo uporabljajte previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago okvaro jeter (bodisi aspartat-aminotransferaza (AST) $>$ zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] in celokupni bilirubin (CB) \leq ZMN bodisi CB $>$ 1,0- do 1,5-kratnik ZMN ne glede na vrednost AST) prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnice z zmerno okvaro jeter (CB $>$ 1,5- do 3-kratnik ZMN ne glede na vrednost AST) je priporočeni začetni odmerek zdravila Zejula 200 mg enkrat na dan. Podatkov za bolnice s hudo okvaro jeter ni (CB $>$ 3-kratnik ZMN ne glede na AST); pri teh bolnicah zdravilo uporabljajte previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolnice z oceno zmogljivosti 2 do 4 po ECOG

Kliničnih podatkov za bolnice z oceno zmogljivosti 2 do 4 po ECOG ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nirapariba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zejula je za peroralno uporabo.

Priporočljivo je, da tablete Zejula vzamete brez hrane (vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku) ali z lahkim obrokom (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Zejula, so poročali o hematoloških neželenih učinkih (trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji) (glejte poglavje 4.8). Bolnice z manjšo telesno maso ali nižjim izhodiščnim številom trombocitov imajo lahko večje tveganje za trombocitopenijo stopnje 3+ (glejte poglavje 4.2).

Za spremljanje klinično pomembnih sprememb katerega koli hematološkega parametra med zdravljenjem je priporočljivo vsakotedensko preverjanje celotne krvne slike v prvem mesecu, čemur sledi vsakomesečno spremljanje naslednjih 10 mesecev, za tem pa periodično spremljanje (glejte poglavje 4.2).

Če se pri bolnici razvije huda dolgotrajna hematološka toksičnost vključno s pancitopenijo, ki ne izzveni v 28 dneh po prekinitvi zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Zaradi tveganja za trombocitopenijo je potrebna previdnost pri uporabi antikoagulantov in zdravil, za katera je znano, da zmanjšujejo število trombocitov (glejte poglavje 4.8).

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Pri bolnicah, ki so zdravilo Zejula prejemale kot monoterapijo ali v kombiniranem zdravljenju, so v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg opazili primere mielodisplastičnega sindroma/akutne mieloične levkemije (MDS/AML), vključno s primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih študijah je zdravljenje z zdravilom Zejula, preden so bolnice razvile MDS/AML, trajalo od 0,5 meseca do > 4,9 let. Primeri so bili značilni za sekundarna, z zdravljenjem proti raku povezana MDS/AML. Vse bolnice so prejele režime kemoterapije na osnovi platine in mnoge so prejele tudi druga zdravila, ki poškodujejo DNA, in radioterapijo. Nekatere bolnice so imele anamnezo supresije kostnega mozga. V preskušanju NOVA je bila incidenca MDS/AML višja v kohorti *gBRCAmut* (7,4 %), kot v kohorti *ne-gBRCAmut* (1,7 %).

Pri sumu na MDS/AML ali dolgotrajno hematološko toksičnost je treba bolnico napotiti k hematologu za nadaljnjo oceno. Če se MDS/AML potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Hipertenzija, vključno s hipertenzivno krizo

Pri uporabi zdravila Zejula so poročali o hipertenziji, vključno s hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zejula je treba ustrezno obvladati obstoječo hipertenzijo. Med zdravljenjem z zdravilom Zejula je treba prva dva meseca krvni tlak spremljati vsaj enkrat tedensko, nato enkrat mesečno prvo leto in nato periodično. Za ustrezne bolnice pride v poštev spremljanje krvnega tlaka doma; takšnim bolnicam je treba naročiti, da se morajo posvetovati z zdravnikom, če se jim krvni tlak zviša.

Hipertenzijo je treba medicinsko obvladati z zdravili proti hipertenziji in po potrebi tudi prilagoditvijo odmerka zdravila Zejula (glejte poglavje 4.2). V kliničnem programu so meritve krvnega tlaka izvajali 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla, dokler je bila bolnica zdravljena z zdravilom Zejula. V večini primerov je bila hipertenzija zadostno obvladana s standardnim zdravljenjem proti hipertenziji ob zmanjšanju odmerka ali brez zmanjšanja odmerka zdravila Zejula (glejte poglavje 4.2). Če nastopi hipertenzivna kriza ali pa medicinsko pomembne hipertenzije ni mogoče zadostno obvladati z zdravljenjem proti hipertenziji, je treba zdravljenje z zdravilom Zejula ukiniti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, so poročali o primerih PRES (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna nevrološka motnja, ki se lahko pokaže s hitro razvijajočimi se simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, spremenjenim duševnim stanjem, motnjami vida ali kortikalno slepoto, s spremljajočim visokim krvnim tlakom ali brez njega. Za postavitve diagnoze PRES je potrebno slikanje možganov, po možnosti magnetnoresonančno slikanje (MR).

V primeru PRES je priporočljivo prenehanje uporabe zdravila Zejula in zdravljenje specifičnih simptomov, vključno z visokim krvnim tlakom. Varnost ponovne uvedbe zdravila Zejula pri bolnicah, ki so imele PRES, ni znana.

Nosečnost/kontracepcija

Zdravila Zejula ne smete uporabljati pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Zejula niso pripravljene uporabljati visoko učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Pred zdravljenjem je treba pri vseh ženskah v rodni

dobi narediti test nosečnosti.

Okvara jeter

Na podlagi podatkov o bolnicah z zmerno okvaro jeter bi lahko bile bolnice s hudo okvaro jeter bolj izpostavljene niraparibu, zato jih je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Filmsko obložene tablete zdravila Zejula vsebujejo laktozo monohidrat. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Kombinacije nirapariba s cepivi ali imunosupresivi niso proučili.

Podatki o niraparibu v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili so omejeni. Zato je pri uporabi nirapariba v kombinaciji s cepivi, imunosupresivi ali drugimi citotoksičnimi zdravili potrebna previdnost.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Učinki drugih zdravil na niraparib

Niraparib kot substrat CYP (CYP1A2 in CYP3A4)

Niraparib je *in vivo* substrat karboksilesteraz (CE, carboxylesterases) in UDP-glukuronoziltransferaz (UGT). Oksidativna presnova nirapariba *in vivo* je minimalna. Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo (npr. itrakonazol, ritonavir in klaritromicin) ali spodbujajo (npr. rifampicin, karbamazepin in fenitoin) encime CYP, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib kot substrat izločevalnih prenašalcev (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 in MATE 1/2)

Niraparib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein). Zaradi njegove velike permeabilnosti in biološke uporabnosti pa je tveganje za klinično pomembna medsebojna delovanja z zdravili, ki zavirajo te prenašalce, malo verjetno. Zato pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo P-gp (npr. amiodaron, verapamil) ali BCRP (npr. osimertinib, velpatasvir in eltrombopag), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib ni substrat eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP, bile salt export pump) ali z odpornostjo proti več zdravilom povezanega proteina 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2). Glavni primarni presnovek M1 ni substrat P-gp, BCRP, BSEP, ali MRP2. Niraparib ni substrat prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE, multidrug and toxin extrusion) 1 ali 2, medtem ko je M1 substrat obeh.

Niraparib kot substrat jetrnih privzemnih prenašalcev (OATP1B1, OATP1B3 in OCT1)

Niraparib in M1 nista substrata organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ali organskega kationskega prenašalca 1 (OCT1). Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo privzemne prenašalce OATP1B1 ali 1B3 (npr. gemfibrozil, ritonavir) ali OCT1 (npr. dolutegravir), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Niraparib kot substrat ledvičnih privzemnih prenašalcev (OAT1, OAT3 in OCT2)

Niraparib in M1 nista substrata organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1), 3 (OAT3) in organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2). Pri sočasnem dajanju zdravila Zejula z zdravili, za katera je znano, da zavirajo privzemne prenašalce OAT1 (npr. probenecid) ali OAT3 (npr. probenecid, diklofenak) ali OCT2 (npr. cimetidin, kvinidin), prilagoditev odmerka ni potrebna.

Učinek nirapariba na druga zdravila

Zaviranje CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4)

Niraparib in M1 nista zaviralca nobenega encima CYP, ki sodeluje pri presnovi učinkovin, torej CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5.

Čeprav zaviranje CYP3A4 v jetrih ni pričakovano, potencial za zaviranje CYP3A4 na črevesni ravni pri relevantnih koncentracijah nirapariba še ni bil ugotovljen. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, katerih presnova je odvisna od CYP3A4, zlasti tistimi, ki imajo ozek terapevtski razpon (npr. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimoqid, kvetiapin in halofantrin).

Zaviranje UDP-glukuronozil transferaz (UGT)

Niraparib ni kazal zaviralnega učinka na UGT izooblike (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 in UGT2B7) do 200 μM *in vitro*. Zato je možnost za klinično pomembno zaviranje UGT z niraparibom minimalna.

Spodbujanje CYP (CYP1A2 in CYP3A4)

Niraparib in M1 *in vitro* nista induktorja CYP3A4. Niraparib *in vitro* v visokih koncentracijah šibko inducira CYP1A2 in kliničnega pomena tega ni mogoče povsem izključiti. M1 ni induktor CYP1A2. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, katerih presnova je odvisna od CYP1A2, zlasti tistimi, ki imajo ozek terapevtski razpon (npr. klozapin, teofilin in ropinirol).

Zaviranje izločevalnih prenašalcev (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 in MATE 1/2)

Niraparib ni zaviralec BSEP ali MRP2. Niraparib *in vitro* zavira BCRP in zelo šibko zavira P-gp, z $\text{IC}_{50} = 5,8 \mu\text{M}$ oziroma $161 \mu\text{M}$. Zato klinično pomembnega medsebojnega delovanja v povezavi z zaviranjem teh izlivnih prenašalcev ni mogoče izključiti, čeprav je malo verjetno. Zato je priporočljiva previdnost pri kombiniranju nirapariba s substrati BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin in metotreksat).

Niraparib je zaviralec MATE1 in MATE2 z $\text{IC}_{50} 0,18 \mu\text{M}$ oziroma $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Zvišanih plazemskih koncentracij sočasno danih zdravil, ki so substrati teh prenašalcev (npr. metformin), ni mogoče izključiti.

Za glavni primarni presnovek M1 kaže, da ni zaviralec P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ali MATE 1/2.

Zaviranje prenašalcev jetrnega privzema (OATP1B1, OATP1B3 in OCT1)

Niraparib in M1 nista zaviralca organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1) ali 1B3 (OATP1B3).

Niraparib *in vitro* šibko zavira organski kationski prenašalec 1 (OCT1) z $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Pri kombiniranju nirapariba z učinkovinami, ki so podvržene privzemnemu prenosu z OCT1, kot je na primer metformin, je potrebna previdnost.

Zaviranje prenašalcev ledvičnega privzema (OAT1, OAT3 in OCT2)

Niraparib in M1 ne zavirata organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1), 3 (OAT3) in organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2).

Vse klinične študije so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem ne smejo zanositi in ob začetku zdravljenja ne smejo biti noseče. Pred zdravljenjem je treba pri vseh ženskah v rodni dobi narediti test nosečnosti. Ženske v

rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Zejula uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nirapariba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj na živalih niso bile izvedene. Vendar bi lahko niraparib pri dajanju nosečnicam zaradi svojega mehanizma delovanja imel škodljiv učinek na zarodek ali plod, vključno s smrtjo zarodka in teratogenimi učinki. Zdravila Zejula ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se niraparib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Dojenje je kontraindicirano med dajanjem zdravila Zejula in še 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni. Pri podganah in psih so opazili reverzibilno zmanjšanje spermatogeneze (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zejula ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Zejula, se lahko pojavijo astenija, utrujenost, omotičnost ali težave s koncentracijo. Bolnice, ki imajo te simptome, morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdne.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

NU vseh stopenj, ki so se pojavili pri $\geq 10\%$ od 851 bolnic, ki so prejemale monoterapijo z zdravilom Zejula, v združenih podatkih preskušanj PRIMA (začetni odmerek 200 mg ali 300 mg) in NOVA so bili: navzea, anemija, trombocitopenija, utrujenost, zaprtje, bruhanje, glavobol, nespečnost, zmanjšano število trombocitov, nevtropenija, bolečina v trebuhu, zmanjšan apetit, driska, dispneja, hipertenzija, astenija, omotica, zmanjšano število nevtrofilcev, kašelj, artralgijska bolečina v hrbtu, zmanjšano število levkocitov in valovi vročine.

Najpogostejša resna neželena učinka $> 1\%$ (pogostnosti pojavljanja med zdravljenjem) sta bila trombocitopenija in anemija.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednje neželene učinke so prepoznali na osnovi kliničnih preskušanj spremljanja po prihodu na trg pri bolnicah, ki so prejemale monoterapijo z zdravilom Zejula (glejte preglednico 4). Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je osnovana na združenih podatkih o neželenih učinkih dobljenih iz preskušanj PRIMA in NOVA (fiksni začetni odmerek 300 mg/dan), kjer je izpostavljenost bolnice poznana in je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov v tabeli

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE*	Pogostnost stopenj 3 ali 4 po CTCAE*
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti okužba sečil Pogosti bronhitis, konjunktivitis	Občasni okužba sečil, bronhitis

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE*	Pogostnost stopenj 3 ali 4 po CTCAE*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija**	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija, levkopenija Občasni pancitopenija, febrilna nevtropenija	Zelo pogosti trombocitopenija, anemija, nevtropenija Pogosti levkopenija Občasni pancitopenija, febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti preobčutljivost [†]	Občasni preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti zmanjšan apetit, Pogosti hipokaliemija	Pogosti hipokaliemija Občasni zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti nespečnost Pogosti anksioznost, depresija, kognitivna okvara ^{††} Občasni stanje zmedenosti	Občasni nespečnost, anksioznost, depresija, stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	Zelo pogosti glavobol, omotičnost Pogosti disgevizija Redki sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**	Občasni glavobol
Srčne bolezni	Zelo pogosti palpitacije Pogosti tahikardija	
Žilne bolezni	Zelo pogosti hipertenzija Redki hipertenzivna kriza	Pogosti hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti dispneja, kašelj, nazofaringitis Pogosti epistaksa Občasni pnevmonitis	Občasni Dispneja, epistaksa, pnevmonitis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti navzea, zaprtje, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija Pogosti suha usta, abdominalna distenzija, vnetje sluznic, stomatitis	Pogosti navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu Občasni driska, zaprtje, vnetje sluznic, stomatitis, suha usta

Organski sistem	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE*	Pogostnost stopenj 3 ali 4 po CTCAE*
Bolezni kože in podkožja	Pogosti fotosenzitivnost, izpuščaj	Občasni fotosenzitivnost, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti bolečina v hrbtu, artralgiya Pogosti mialgiya	Občasni bolečina v hrbtu, artralgiya, mialgiya
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti utrujenost, astenija Pogosti periferni edem	Pogosti utrujenost, astenija
Preiskave	Pogosti zvišana gama-glutamil transferaza, zvišana AST, zvišan kreatinin v krvi, zvišana ALT, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zmanjšana telesna masa	Pogosti zvišana gama-glutamil transferaza, zvišana ALT Občasni zvišana AST, zvišana alkalna fosfataza v krvi

*CTCAE = merila Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzija 4.02

**Na osnovi podatkov kliničnih študij za niraparib. Ni omejeno le na osrednjo študijo z monoterapijo ENGOT-OV16.

†Vključuje preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo, anafilaktoidno reakcijo, medikamentozni izpuščaj, angioedem in urtikarijo.

††Vključuje okvaro spomina, prizadetost koncentracije

Neželeni učinki, opaženi v skupini bolnic, ki so na osnovi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov prejemale začetni odmerek zdravila Zejula 200 mg, so bili podobno pogosti ali manj pogosti kot v skupini, ki je prejemale fiksen začetni odmerek 300 mg (preglednica 4).

Za specifične informacije o pogostnosti trombocitopenije, anemije in nevtropenije glejte spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki (trombocitopenija, anemija, nevtropenija), vključno s kliničnimi diagnozami in/ali laboratorijskimi izvidi, so se na splošno pojavljali zgodaj med zdravljenjem z niraparibom, njihova pojavnost pa je s časom upadala.

V študijah NOVA in PRIMA so imele bolnice, ki so bile primerne za zdravljenje z zdravilom Zejula, naslednje izhodiščne hematološke parametre: absolutno število nevtrofilcev (AŠN) ≥ 1.500 celic/ μ l, trombocite ≥ 100.000 celic/ μ l in hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) ali ≥ 10 g/dl (PRIMA) pred zdravljenjem. V kliničnem programu so hematološke neželene učinke vodili z laboratorijskim spremljanjem in prilagoditvami odmerka (glejte poglavje 4.2).

V študiji PRIMA so se pri bolnicah, ki so prejemale začetni odmerek zdravila Zejula na osnovi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov, trombocitopenija, anemija in nevtropenija stopnje ≥ 3 znižale z 48 % na 21 %, s 36 % na 23 % in s 24 % na 15 % bolnic, v primerjavi s skupino, ki je prejemale fiksen začetni odmerek 300 mg. Zaradi trombocitopenije je zdravljenje prenehalo 3 % bolnic, zaradi anemije 3 % bolnic in zaradi nevtropenije 2 % bolnic.

Trombocitopenija

V študiji PRIMA se je trombocitopenija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 39 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 0,4 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 22 dni (razpon: od 15 do 335 dni) in mediano trajanje je bilo 6 dni (razpon: od 1 do 374 dni). Zaradi trombocitopenije so zdravljenje prenehali 4 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 60 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Zejula, pojavila trombocitopenija katere koli stopnje, pri 34 % bolnic pa se je pojavila trombocitopenija 3. ali

4. stopnje. Pri bolnicah z izhodiščnim številom trombocitov manj kot $180 \times 10^9/l$ se je trombocitopenija katere koli stopnje oziroma 3. ali 4. stopnje pojavila pri 76 % oziroma 45 % bolnic. Mediani čas do nastopa trombocitopenije katere koli stopnje je bil 22 dni, do dogodka 3. ali 4. stopnje pa 23 dni. Stopnja novih incidenc trombocitopenije po intenzivnih prilagajanjih odmerkov, ki so bila izvedena v prvih dveh mesecih zdravljenja od 4. cikla, je bila 1,2 %. Mediani čas trajanja dogodkov trombocitopenije katere koli stopnje je bil 23 dni in mediani čas trajanja trombocitopenije 3. ali 4. stopnje je bil 10 dni. Bolnice, zdravljene z zdravilom Zejula, pri katerih se razvije trombocitopenija, so lahko izpostavljene višjemu tveganju krvavitve. V kliničnem programu so trombocitopenijo obvladovali z laboratorijskim spremljanjem, prilagajanjem odmerka in, če je bilo to primerno, s transfuzijo trombocitov (glejte poglavje 4.2). Do ukinitve zdravljenja zaradi dogodkov trombocitopenije (trombocitopenije in znižanega števila trombocitov) je prišlo pri približno 3 % bolnic.

V študiji NOVA se je pri 48 od 367 (13 %) bolnic pojavila krvavitev s sočasno trombocitopenijo; vsi dogodki krvavitve s sočasno trombocitopenijo so bili 1. ali 2. stopnje resnosti, z izjemo enega dogodka petehij in hematoma 3. stopnje, opaženega sočasno z resno neželeno reakcijo pancitopenijo. Trombocitopenija se je pogosteje pojavila pri bolnicah z izhodiščnim številom trombocitov manj kot $180 \times 10^9/l$. Pri približno 76 % bolnic z nižjim izhodiščnim številom trombocitov ($< 180 \times 10^9/l$), ki so prejele zdravilo Zejula, se je pojavila trombocitopenija katere koli stopnje, pri 45 % bolnic pa se je pojavila trombocitopenija 3./4. stopnje. Pancitopenijo so opazili pri < 1 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

Anemija

V študiji PRIMA se je anemija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 31 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 2 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 80 dni (razpon: od 15 do 533 dni) in mediano trajanje je bilo 7 dni (razpon: od 1 do 119 dni). Zaradi anemije sta zdravljenje prenehala 2 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 50 % bolnic pojavila anemija katere koli stopnje, pri 25 % bolnic pa se je pojavila anemija 3. ali 4. stopnje. Mediani čas do nastopa anemije katere koli stopnje je bil 42 dni, do dogodka 3. ali 4. stopnje pa 85 dni. Mediani čas trajanja anemije katere koli stopnje je bil 63 dni, dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 8 dni. Med zdravljenjem z zdravilom Zejula je lahko anemija katere koli stopnje dolgotrajna. V kliničnem programu so anemijo obvladovali z laboratorijskim spremljanjem, prilagajanjem odmerka (glejte poglavje 4.2) in, kjer je bilo primerno, s transfuzijami eritrocitov. Do ukinitve zdravljenja zaradi anemije je prišlo pri 1 % bolnic.

Nevtrogenija

V študiji PRIMA se je nevtrogenija 3/4. stopnje pojavila pri 21 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 1 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 29 dni (razpon: od 15 do 421 dni) in mediano trajanje je bilo 8 dni (razpon: od 1 do 42 dni). Zaradi nevtrogenije sta zdravljenje prenehala 2 % bolnic, ki so prejemale niraparib.

V študiji NOVA se je pri približno 30 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Zejula, pojavila nevtrogenija katere koli stopnje, pri 20 % bolnic pa se je pojavila nevtrogenija 3. ali 4. stopnje. Mediani čas do nastopa nevtrogenije katere koli stopnje je bil 27 dni, do dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 29 dni. Mediani čas trajanja nevtrogenije katere koli stopnje je bil 26 dni, dogodkov 3. ali 4. stopnje pa 13 dni. Poleg tega je približno 6 % bolnic, zdravljenih z niraparibom, prejelo rastne faktorje granulocitne vrste (G-CSF) kot sočasno terapijo za nevtrogenijo. Do ukinitve zdravljenja zaradi dogodkov nevtrogenije je prišlo pri 2 % bolnic.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

V kliničnih študijah se je MDS/AML pojavil(a) pri 1 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, pri čemer je bilo 41 % primerov s smrtnim izidom. Incidenca je bila večja pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, ki so prejele 2 ali več linij predhodne kemoterapije s platino in *gBRCAmut* po 75-mesečnem spremljanju preživetja. Vse bolnice so imele dejavnike, ki lahko prispevajo k razvoju MDS/AML, saj so predhodno prejemale kemoterapijo na osnovi platine. Mnoge so prejemale tudi druge učinkovine, ki poškodujejo DNK, in radioterapijo. Večina poročil je bila pri nosilkah *gBRCAmut*. Nekatere bolnice

so imele v preteklosti raka ali supresijo kostnega mozga.

V študiji PRIMA je bila incidenca MDS/AML 0,8 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 0,4 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

V študiji NOVA pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, ki so prejele vsaj dve predhodni liniji kemoterapije s platino, je bila skupna incidenca MDS/AML 3,8 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 1,7 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pri 75-mesečnem spremljanju. V kohortah *gBRCAmut* in kohortah *ne-gBRCAmut* je bila incidenca MDS/AML 7,4 % oziroma 1,7 % pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula, in 3,1 % oziroma 0,9 % pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

Hipertenzija

V študiji PRIMA se je hipertenzija 3. ali 4. stopnje pojavila pri 6 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula, in pri 1 % bolnic, ki so prejemale placebo; mediani čas od prvega odmerka do prvega pojava je bil 50 dni (razpon: od 1 do 589 dni) in mediano trajanje je bilo 12 dni (razpon: od 1 do 61 dni). Zaradi hipertenzije ni zdravljenja prenehala nobena bolnica (0 % bolnic).

V študiji NOVA se je hipertenzija katere koli stopnje pojavila pri 19,3 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Zejula. Hipertenzija 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 8,2 % bolnic. Hipertenzijo so brez težav obvladovali z zdravljenjem proti hipertenziji. Do ukinitve zdravljenja zaradi hipertenzije je prišlo pri < 1 % bolnic.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnicah niso izvedli.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Zejula ni, simptomi prevelikega odmerjanja pa še niso ugotovljeni. V primeru prevelikega odmerjanja morajo zdravniki uporabljati splošne podporne ukrepe in bolnico zdraviti simptomatično.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XK02.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Niraparib je zaviralec poli-(ADP-riboza) polimeraz (PARP), in sicer PARP1 in PARP2, ki imata vlogo pri popravljanju poškodb DNA. Študije *in vitro* so pokazale, da citotoksičnost, ki jo spodbuja niraparib, morda vključuje zaviranje encimske aktivnosti PARP in povečano tvorbo kompleksov PARP-DNA, ki privedejo do poškodb DNA, apoptoze in celične smrti. Povečano citotoksičnost, ki jo povzroča niraparib, so opazili v tumorskih celičnih linijah z okvarami tumorskih supresorskih genov raka dojke (*BRCA*, *BREast CAncer*) 1 in 2 ali brez njih. Na ksenotransplantiranih tumorjih, pridobljenih iz bolnic z ortotopskim seroznim rakom jajčnika visoke stopnje (PDX, patient-derived xenograft tumours), ki so jih gojili na miših, so za niraparib dokazali, da zmanjšuje rast tumorjev pri mutiranem *BRCA* 1 in 2, *BRCA* divjega tipa s pomanjkanjem homologe rekombinacije (HR) in pri

tumorjih divjega tipa BRCA brez zaznavnega pomanjkanja HR.

Klinična učinkovitost in varnost

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja raka jajčnikov

Preskušanje PRIMA je bilo dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje 3. faze, v kateri so bolnice (n = 733) s popolnim ali delnim odzivom na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine v razmerju 2:1 randomizirali na niraparib ali na usklajen placebo. Preskušanje PRIMA so začeli z začetnim odmerkom 300 mg enkrat na dan pri 475 bolnicah (od katerih jih je bilo 317 randomiziranih v skupino z niraparibom in 158 v skupino s placebom) v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Začetni odmerek v preskušanju PRIMA je bil spremenjen z 2. spremembo protokola. Od tedaj naprej so bolnice z izhodiščno telesno maso ≥ 77 kg in izhodiščnim številom trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$ prejemale 300 mg nirapariba (n = 34) ali placebo na dan (n = 21), bolnice z izhodiščno telesno maso < 77 kg ali izhodiščnim številom trombocitov $< 150.000/\mu\text{l}$ pa so prejemale 200 mg nirapariba (n = 122) ali placebo na dan (n = 61).

Bolnice so randomizirali po dokončanju prve linije kemoterapije na osnovi platine, s kirurškim posegom ali brez. Bolnice so randomizirali v 12 tednih od prvega dne zadnjega cikla kemoterapije. Bolnice so imele ≥ 6 in ≤ 9 ciklov zdravljenja na osnovi platine. Po intervalnem kirurškem posegu za zmanjšanje tumorja so imele bolnice ≥ 2 cikla zdravljenja na osnovi platine po kirurškem posegu. Bolnice, ki so prejemale bevacizumab s kemoterapijo, a bevacizumaba niso mogle prejeti kot vzdrževalno zdravljenje, niso bile izključene iz študije. Bolnice niso mogle prejeti predhodnega zdravljenja z zaviralcem PARP (PARPi), vključno z niraparibom. Bolnice, ki so prejemale neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji je sledil intervalni kirurški poseg za zmanjšanje tumorja, so lahko imele vidno rezidualno bolezen ali pa so bile lahko brez rezidualne bolezni. Bolnice z boleznijo v III. stadiju, ki so imele po primarnem kirurškem posegu za zmanjšanje tumorja popolno citoredukcijo (tj. brez vidne rezidualne bolezni), so bile izključene. Randomizacija je bila stratificirana po najboljšem odzivu v prvi liniji zdravljenja s platino (popoln odziv v primerjavi z delnim odzivom), neoadjuvantni kemoterapiji (NAKT) ("da" ali "ne") in stanju pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD - homologous recombination deficiency) ["pozitivno (pomanjkanje HR)", "negativno (ustrezna HR)" ali "ni določeno"]. Testiranje za homologno rekombinacijsko pomanjkljivost je bilo opravljeno s testom HRD na tumorskem tkivu, dobljenem v času začetne diagnoze. Ravni CA-125 morajo biti v normalnem območju (ali zmanjšanje CA-125 za > 90 %) tekom prve linije zdravljenja in morajo biti stabilne vsaj 7 dni.

Bolnice so začele zdravljenje v 1. ciklu/1. dnevu z 200 ali 300 mg nirapariba ali ujemajočim se placebom, danim enkrat dnevno v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Klinične obiske so izvajali v vsakem ciklu (4 tedne \pm 3 dni).

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), ugotovljeno s slepljenim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review) na podlagi meril RECIST, verzija 1.1. Ključni sekundarni cilj je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival). Testiranje PFS je bilo izvedeno hierarhično: najprej v populaciji s pomanjkanjem HR, potem v celotni populaciji. Mediana starost je bila 62 let; pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, je bila v razponu od 32 do 85 let, in pri bolnicah, randomiziranih na placebo, od 33 do 88 let. Devetinosemdeset odstotkov vseh bolnic je bilo belk. Devetinšestdeset odstotkov bolnic, randomiziranih na niraparib, in 71 % bolnic, randomiziranih na placebo, je imelo v študiji izhodiščno stanje zmogljivosti 0 po ECOG. V celotni populaciji je imelo bolezen v III. stadiju 65 % bolnic in v IV. stadiju 35 % bolnic. V celotni populaciji je bilo primarno mesto tumorja pri večini bolnic jajčnik (≥ 80 %), večina bolnic (> 90 %) je imela tumorje s serozno histologijo. Sedeminsšestdeset odstotkov bolnic je prejemale NAKT. Devetinšestdeset odstotkov bolnic je imelo popoln odziv na prvo linijo kemoterapije na osnovi platine. Skupno 6 bolnic na niraparibu je kot predhodno zdravljenje raka jajčnikov prejemale bevacizumab.

Preskušanje PRIMA je pri bolnicah, randomiziranih na niraparib, pokazala statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi z bolnicami, randomiziranimi na placebo, in sicer tako v populaciji s pomanjkanjem HR kot v celotni populaciji (preglednica 5 in sliki 1 in 2).

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni po prvem nadaljnem zdravljenju (PFS2) in celokupno preživetje (preglednica 5).

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti – preskušanje PRIMA (ugotovljeni z BICR)

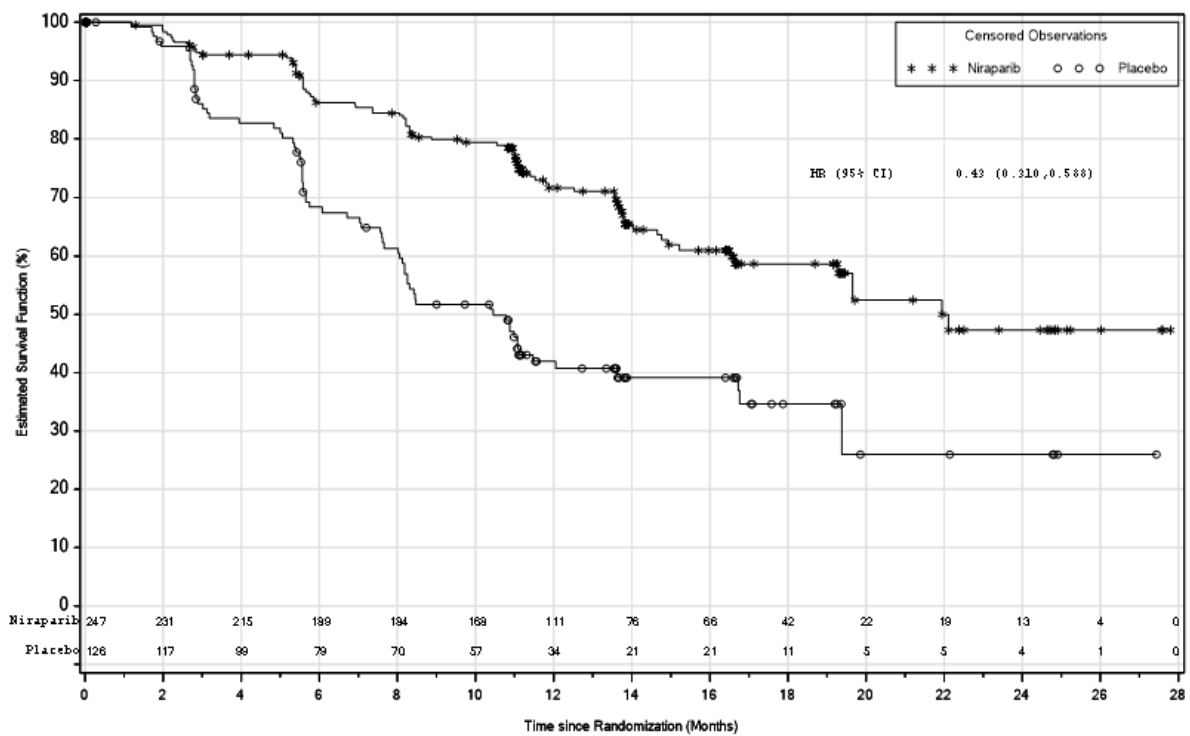
	Populacija s pomanjkanjem HR		Celotna populacija	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
Mediano PFS (95 % IZ)	21,9 (19,3; NO)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Vrednost p	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2 Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; IZ = interval zaupanja; NO = ni mogoče oceniti; OS = splošno preživetje; PFS2 = PFS po prvem naslednjem zdravljenju.

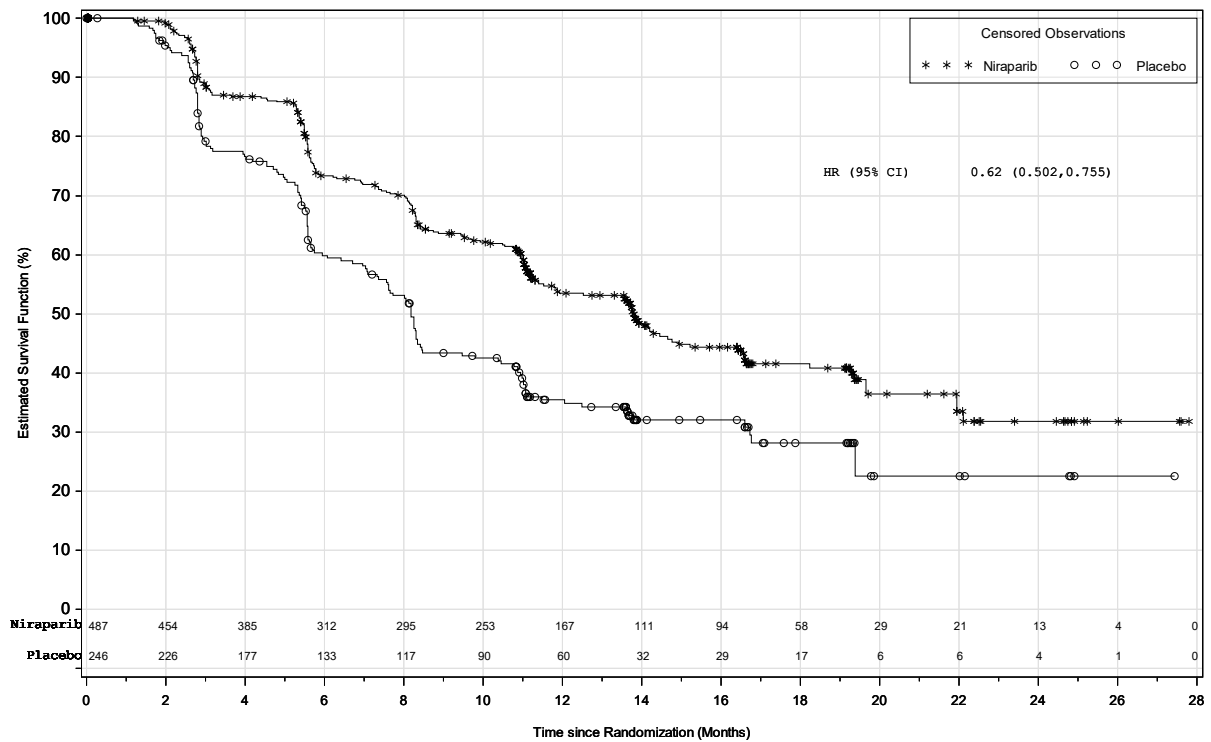
*Ob času primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni je bilo ocenjeno preživetje dve leti po randomizaciji v celotni populaciji 84-odstotno pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zejula in 77-odstotno pri prejemnicah placeba.

Podatki o PFS2 in OS trenutno niso zreli.

Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah s tumorji s pomanjkanjem HR – PRIMA (populacija ITT, N = 373)



Slika 2: Preživetje brez napredovanja bolezni v celotni populaciji – PRIMA (populacija ITT, N = 733)



Analize podskupin

Znotraj populacije s pomanjkanjem HR so v podskupini bolnic z *BRCA*-mutiranim rakom jajčnikov (N = 223) ugotovili razmerje ogroženosti 0,40 (95 % IZ: 0,27; 0,62). V podskupini bolnic s pomanjkanjem HR, a brez mutacije *BRCA* (N = 150), so ugotovili razmerje ogroženosti 0,50 (95 % IZ: 0,31; 0,83). V populaciji z ustrežno HR (N = 249) je bilo razmerje ogroženosti 0,68 (95 % IZ: 0,49; 0,94).

V eksplorativni analizi podskupin bolnic, ki so na podlagi izhodiščne telesne mase ali števila trombocitov prejemale 200- ali 300-miligramski odmerek zdravila Zejula, so opažali primerljivo učinkovitost (PFS po raziskovalčevi oceni); razmerje ogroženosti v populaciji s pomanjkanjem HR je bilo 0,54 (95 % IZ: 0,33; 0,91) in v celotni populaciji 0,68 (95 % IZ: 0,49; 0,94). V podskupini z ustrežno HR je odmerek 200 mg dosegel manjši terapevtski učinek kot odmerek 300 mg.

Vzdrževalno zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, občutljivega na platino

Varnost in učinkovitost nirapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so proučevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim mednarodnem preskušanju 3. faze (NOVA) pri bolnicah z relapsom v glavnem na platino občutljivega seroznega epiteljskega karcinoma jajčnika, jajcevoda ali primarnega peritonealnega raka visoke stopnje, ki je bil občutljiv na platino, kar je bilo opredeljeno kot popoln odziv (PO) ali delni odziv (DO) na njihovo predzadnje zdravljenje na osnovi platine, ki je trajal več kot šest mesecev. Da so bile primerne za zdravljenje z niraparibom, so bolnice morale imeti odziv (PO ali DO) po zaključku zadnje kemoterapije na osnovi platine. Ravni CA-125 so morale biti normalne (oziroma je morala biti raven CA-125 za > 90 % znižana glede na izhodišče) po zadnjem zdravljenju na osnovi platine in morale so biti stabilne vsaj 7 dni. Bolnice niso smele prejeti predhodnega zdravljenja sPARPi, vključno z zdravilom Zejula. Primerne bolnice so bile razporejene v eno od dveh kohort na osnovi rezultatov testa zarodne mutacije *BRCA* (*gBRCA* - germline *BRCA* mutation). V vsaki kohorti so bile bolnice randomizirane v skupino z niraparibom ali placebom v razmerju 2 : 1. Bolnice so bile razporejene v kohorto *gBRCA*mut na osnovi vzorcev krvi za analizo, odvzetih pred randomizacijo. Testiranje za mutacije tumorja *BRCA* (*tBRCA*) in HRD so izvedli s testom HRD na tumorskih tkivih, odvzetih ob času prvotne diagnoze ali ob času relapsa.

Randomizacija znotraj vsake kohorte je bila stratificirana po času do napredovanja po predzadnji terapiji s platino pred vključitvijo v študijo (6 do < 12 mesecev in ≥ 12 mesecev), uporabi ali neuporabi bevacizumaba v povezavi s predzadnjim ali zadnjim režimom s platino ter najboljšem odzivu med zadnjim režimom s platino (popoln odziv in delni odziv).

Bolnice so začele zdravljenje v 1. ciklu/1. dnevu s 300 mg nirapariba ali ujemajočim se placebom, danim enkrat dnevno v kontinuiranih 28-dnevnih ciklih. Obiski na kliniki so se odvijali v vsakem ciklu (4 tedni ± 3 dnevi).

V študiji NOVA je pri 48 % bolnic prišlo do prekinitve odmerjanja v 1. ciklu. Približno 47 % bolnic je v 2. ciklu ponovno začelo zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.

Najpogosteje uporabljen odmerek pri bolnicah, zdravljenih z niraparibom v študiji NOVA, je bil 200 mg.

Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) je bilo ugotovljeno po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, različica 1.1) ali na osnovi kliničnih znakov in simptomov in zvišanega CA125. PFS je bilo merjeno od časa randomizacije (ki je nastopil do 8 tednov po zaključku režima kemoterapije) do napredovanja bolezni ali smrti.

Analiza primarne učinkovitosti za PFS je bila ugotovljena s slepim centralnim neodvisnim ocenjevanjem ter prospektivno opredeljena in ločeno ocenjena za kohorto *gBRCA*mut in kohorto *ne-gBRCA*mut. Analize skupnega preživetja (OS) so bile meritve sekundarnega izida.

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali interval brez kemoterapije (CFI - chemotherapy-free interval), čas do prve naslednje terapije (TFST - time to first subsequent therapy), PFS po prvi naslednji terapiji (PFS2) in OS.

Demografske značilnosti, izhodiščne lastnosti bolezni in anamneza predhodnih zdravljenj so bile na splošno dobro uravnotežene med krakoma z niraparibom in placebom v kohortah *gBRCAmut* (n = 203) in *ne-gBRCAmut* (n = 350). Mediane starosti so se v skupinah zdravljenja in kohortah gibale od 57 do 63 let. Primarno mesto tumorja pri večini bolnic (> 80 %) v vsaki kohorti je bil jajčnik. Večina bolnic (> 84 %) je imela tumorje s serozno histologijo. Velik delež bolnic v obeh krakih zdravljenja v obeh kohortah je predhodno prejel 3 ali več linij kemoterapije, vključno z 49 % in 34 % odstotki bolnic, zdravljenih z niraparibom v kohortah *gBRCAmut* oziroma *ne-gBRCAmut*. Večina bolnic je bila starih od 18 do 64 let (78 %), belk (86 %) in je imela oceno zmogljivosti 0 po ECOG (68 %).

V kohorti *gBRCAmut* je bilo mediano število ciklov zdravljenja višje v kraku z niraparibom kot v kraku s placebom (14 oziroma 7 ciklov). Več bolnic iz skupine z niraparibom kot bolnic iz skupine s placebom je nadaljevalo zdravljenje več kot 12 mesecev (54,4 % oziroma 16,9 %).

V celotni kohorti *ne-gBRCAmut* je bilo mediano število ciklov zdravljenja višje v kraku z niraparibom kot v kraku s placebom (8 oziroma 5 ciklov). Več bolnic v skupini z niraparibom kot v skupini s placebom je nadaljevalo zdravljenje več kot 12 mesecev (34,2 % oziroma 21,1 %).

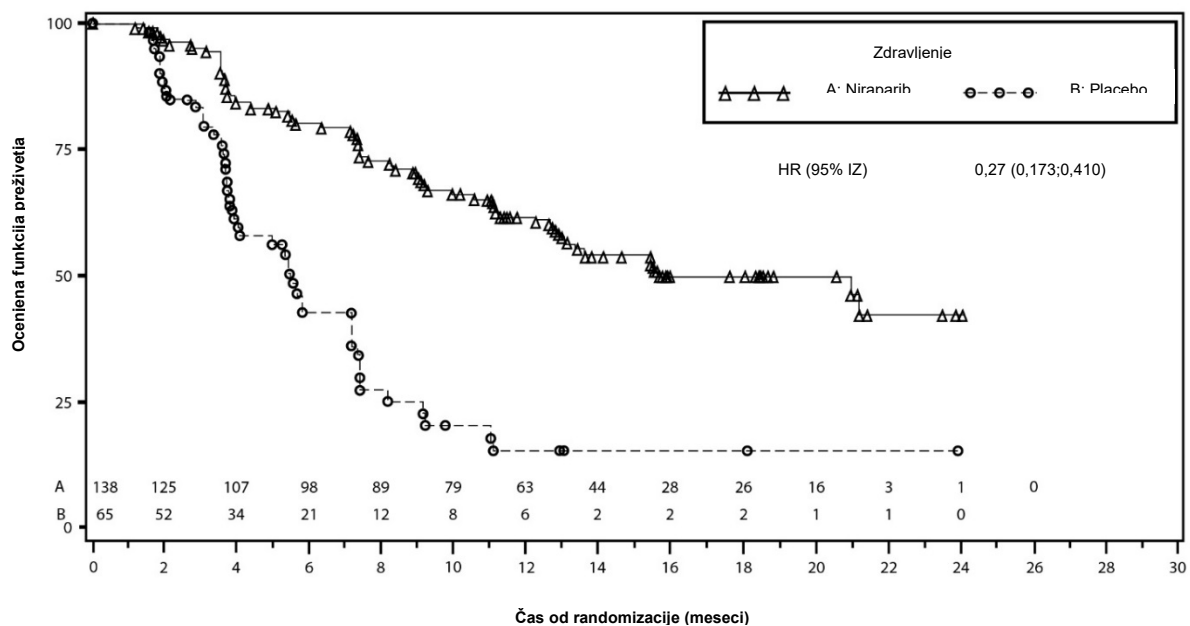
Študija je dosegla svoj primarni cilj statistično značilnega izboljšanja PFS za vzdrževalno monoterapijo z niraparibom v primerjavi s placebom v kohorti *gBRCAmut* in v celotni kohorti *ne-gBRCAmut*. V preglednici 6 in na slikah 3 in 4 so prikazani rezultati za primarni opazovani dogodek PFS pri populacijah za oceno primarne učinkovitosti (kohorta *gBRCAmut* in celotna kohorta *ne-gBRCAmut*).

Preglednica 6: Povzetek izidov primarnega cilja v študiji NOVA

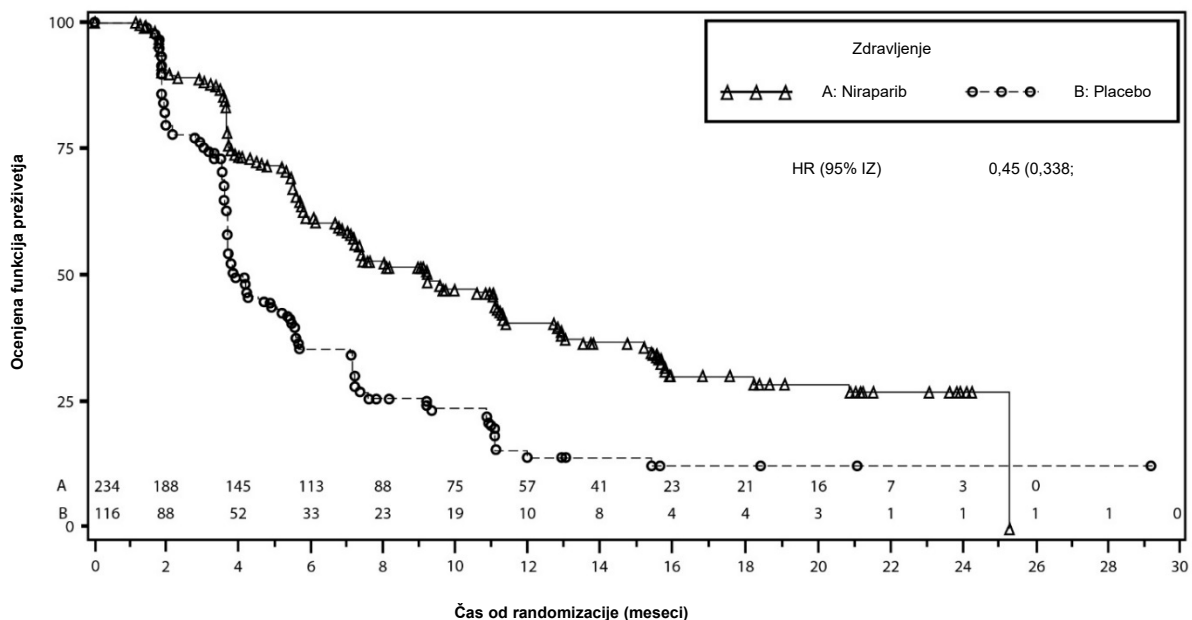
	Kohorta <i>gBRCAmut</i>		Kohorta <i>ne-gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
mediano PFS (95-% IZ)	21,0 (12,9; NO)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001	
razmerje tveganja (nir : plac) (95-% IZ)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; IZ pomeni interval zaupanja; NO= ni mogoče oceniti.

Slika 3: Kaplan-Meierjev grafikon za preživetje brez napredovanja bolezni v kohorti gBRCAmut na osnovi ocene IRC - NOVA (populacija ITT, N = 203)



Slika 4: Kaplan-Meierjev grafikon za preživetje brez napredovanja bolezni v celotni kohorti ne-gBRCAmut na osnovi ocene IRC - NOVA (populacija ITT, N = 350)



Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti v študiji NOVA

Pri končni analizi je bila mediana PFS2 v kohorti gBRCAmut 29,9 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi z 22,7 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,70; 95 % IZ: 0,50; 0,97). Mediana PFS2 v kohorti ne-gBRCAmut je bila 19,5 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi s 16,1 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,80; 95 % IZ: 0,63; 1,02).

Pri končni analizi skupnega preživetja je bilo mediano skupno preživetje v kohorti gBRCAmut (n = 03) 40,9 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi z 38,1 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 0,85; 95 % IZ: 0,61; 1,20). Zrelost kohorte za kohorto gBRCAmut je bila 76 %. Mediano skupno preživetje v kohorti ne-gBRCAmut (n = 350) je bilo 31,0 mesecev za bolnice, zdravljene z niraparibom, v primerjavi s 34,8 mesecev za bolnice, ki so prejemale placebo (HR = 1,06; 95 % IZ: 0,81; 1,37). Zrelost kohorte za kohorto ne-gBRCAmut je bila 79 %.

Podatki o izidih, ki so jih poročale bolnice (PRO - patient-reported outcome), pridobljeni s potrjenimi raziskovalnimi orodji (FOSI in EQ5D), kažejo, da bolnice, zdravljene z niraparibom, niso poročale o razlikah v primerjavi s placebom pri merilih, povezanih s kakovostjo življenja (QoL - quality of life).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zejula za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu jajčnika (izvzeti so rabdiosarkom in tumorji germinalnih celic).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju enkratnega odmerka 300 mg nirapariba na tešče je bil niraparib v 30 minutah merljiv v plazmi, povprečna najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) za niraparib pa je bila dosežena v približno 3 urah [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Po večkratnih peroralnih odmerkih od 30 mg do 400 mg nirapariba enkrat dnevno je bilo kopičenje nirapariba približno 2- do 3-kratno.

Sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC) niraparibu so se pri povečevanju odmerka nirapariba od 30 mg do 400 mg povečevale v sorazmerju z odmerkom. Absolutna biološka uporabnost nirapariba je približno 73 %, kar kaže na minimalen učinek prvega prehoda. V analizi populacijske farmakokinetike nirapariba, sta bili interindividualna variabilnost in biološka uporabnost ocenjeni na koeficient variacije (KV) 31 %.

Po obroku z visoko vsebnostjo maščob pri bolnikih s trdnimi tumorji sta se C_{max} in AUC_{inf} tablet nirapariba povečala za 11 % oziroma 28 % v primerjavi z jemanjem na tešče (glejte poglavje 4.2).

Dokazano je bilo, da sta farmacevtski obliki tableta in kapsula bioekvivalentni. Po uporabi ene 300 mg tablete ali treh 100 mg kapsul nirapariba pri 108 bolnicah s trdnimi tumorji na tešče sta bila 90 % intervala zaupanja razmerij geometričnih sredin za tableto v primerjavi s kapsulo za C_{max} , AUC_{last} in AUC_{∞} znotraj mej za bioekvivalenco (0,80 in 1,25).

Porazdelitev

Niraparib se je v človeški plazmi zmerno vezal na beljakovine (83 %), v glavnem na serumski albumin. V analizi populacijske farmakokinetike nirapariba je bil pri bolnicah z rakom navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) 1,311 l (na podlagi bolnice s telesno maso 70 kg) (KV 116 %), kar kaže na obsežno porazdelitev nirapariba po tkivih.

Biotransformacija

Niraparib primarno presnavljajo karboksilesteraze (CE), pri čemer nastaja glavni neaktivni presnovek, M1. V študiji masnega ravnovesja sta bila glavna presnovka v obtoku M1 in M10 (pozneje nastali glukuronidi M1).

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg nirapariba se je povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) nirapariba gibal od 48 do 51 ur (približno 2 dni). V analizi populacijske farmakokinetike je bil navidezni celotni očistek (CL/F) nirapariba pri bolnicah z rakom 16,5 l/h (KV 23,4 %).

Niraparib se primarno izloča prek jeter, žolčnika in žolčevodov ter ledvic. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 300 mg [^{14}C] nirapariba je bilo v 21 dneh iz urina in blata v povprečju pridobljenega 86,2 % (razpon od 71 % do 91 %) odmerka. Iz urina pridobljeni radioaktivni material je predstavljal 47,5 % (razpon od 33,4 % do 60,2 %) odmerka, iz blata pridobljeni pa 38,8 % (razpon od 28,3 % do 47 %) odmerka. Iz združenih vzorcev, zbranih v 6 dneh, je bilo iz urina pridobljenega 40 % odmerka primarno v obliki presnovkov, 31,6 % odmerka pa je bilo pridobljenega iz blata, primarno v obliki nespremenjenega nirapariba.

Posebne populacije

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike so imele bolnice z blago (očistek kreatinina 60–90 ml/min) in zmerno (30–60 ml/min) okvaro ledvic blago zmanjšan očistek nirapariba v primerjavi z bolnicami z normalno ledvično funkcijo (7–17 % večja izpostavljenost pri blagi in 17–38 % večja izpostavljenost pri zmerni okvari ledvic). Smatra se, da zaradi razlike v izpostavljenosti prilagoditev odmerka ni potrebna. V kliničnih študijah niso zabeležili bolnic s predhodno obstoječo hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki so prejemale hemodializo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

V analizi populacijske farmakokinetike podatkov iz kliničnih študij pri bolnicah predhodno obstoječa blaga okvara jeter (n = 155) ni vplivala na očistek nirapariba. V klinični študiji onkoloških bolnic, v kateri so za opredelitev stopnje okvare jeter uporabljali merila NCI-ODWG, je bila po uporabi enkratnega odmerka 300 mg AUC_{inf} nirapariba pri bolnicah z zmerno okvaro jeter (n = 8) 1,56-kratnik (90% IZ: 1,06, 2,30) vrednosti AUC_{inf} nirapariba pri bolnicah z normalnim delovanjem jeter (n = 9). Pri bolnicah z zmerno okvaro jeter je priporočljiva prilagoditev odmerka nirapariba (glejte poglavje 4.2). Zmerna okvara jeter ni vplivala na C_{max} nirapariba ali njegovo vezavo na beljakovine. Farmakokinetike nirapariba niso ocenili pri bolnicah s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa, starost in rasa

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da se s povečanjem telesne mase poveča volumen porazdelitve nirapariba. Niso ugotovili nobenega vpliva telesne mase na očistek nirapariba ali celokupno izpostavljenost. S farmakokinetičnega vidika prilagoditev odmerka glede na telesno maso ni potrebna.

V analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se z naraščajočo starostjo zniža očistek nirapariba. Povprečna izpostavljenost pri 91 let stari bolnici je bila za 23 % večja kot pri 30 let stari bolnici. Smatra se, da vpliv starosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

Podatkov za različne rase ni dovolj, da bi lahko sklepali o vplivu rase na farmakokinetiko nirapariba.

Pediatrična populacija

Študije za raziskavo farmakokinetike nirapariba pri pediatričnih bolnicah niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

Niraparib je *in vitro* zaviral dopaminski prenašalec DAT pri koncentracijah, nižjih od ravni izpostavljenosti pri človeku. Pri miših so enkratni odmerki nirapariba zvišali medcelične ravni dopamina in presnovkov v korteksu. V eni od dveh študij z enkratnim odmerkom pri miših so opazili zmanjšano lokomotorično aktivnost. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih pri ravneh izpostavljenosti centralnega živčnega sistema, podobnih pričakovanim terapevtskim ravnam izpostavljenosti ali nižjih, niso opazili vpliva na vedenjske in/ali nevrološke parametre.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri podganah in psih so opazili zmanjšanje spermatogeneze pri stopnjah izpostavljenosti, nižjih od stopenj klinične izpostavljenosti. V veliki meri so bile reverzibilne v 4 tednih od prenehanja odmerjanja.

Genotoksičnost

Niraparib v preskusu bakterijske reverzne mutacije (Ames) ni bil mutagen, vendar pa je bil klastogen v *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij sesalcev ter v *in vivo* preskusu mikronukleusov v podganjem kostnem mozgu. Ta klastogenost je konsistentna z genomsko nestabilnostjo, ki izhaja iz primarne farmakologije nirapariba in kaže na potencial za genotoksičnost pri ljudeh.

Toksikologija vpliva na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj z niraparibom niso bile izvedene.

Karcinogenost

Študije karcinogenosti z niraparibom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

krospovidon
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E 460)
povidon (E 1201)
koloidni hidratirani silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
smukec (E 553b)
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite tablet pred absorpcijo vode v pogojih z visoko vlažnostjo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/aluminijevi/PVC/aluminijevi/vinilni/akrilni pretisni omoti v škatlah s 84 in 56 tabletami ali OPA/aluminijevi/PVC/aluminijevi/vinilni/akrilni/papirnati za otroke varni pretisni omoti v škatlah s 84 in 56 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Trde kapsule in filmsko obložene tablete:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Filmsko obložene tablete:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Irska

ALI

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Z namenom nadaljnega raziskovanja učinkovitosti nirapariba v vzdrževalnem zdravljenju odraslih bolnic z napredujočim (stadij III in IV po FIGO) visokostopenjskim epitelijem rakom jajčnikov, rakom jajcevodov in primarnim peritonealnim rakom, ki so v (popolnem ali delnem) odzivu po dokončanju prve linije kemoterapije na osnovi platine, mora MAH predati končne analize celokupnega preživetja (OS) in posodobljene analize za TFST, PFS-2 in izide naslednjih zdravljenj proti raku iz študije PRIMA.	31. december 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S KAPSULAMI****1. IME ZDRAVILA**

Zejula 100 mg trde kapsule
niraparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje niraparibjev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg nirapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in tartrazin (E 102). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula
84 × 1 trda kapsula
56 × 1 trda kapsula
28 × 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1235/001 84 trdih kapsul
EU/1/17/1235/002 56 trdih kapsul
EU/1/17/1235/003 28 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zejula

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT S KAPSULAMI

1. IME ZDRAVILA

Zejula 100 mg kapsule
niraparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Zejula 100 mg filmsko obložene tablete
niraparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje niraparibjev tosilat monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg nirapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1235/004 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1235/005 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1235/006 56 filmsko obloženih tablet v za otroke varnih pretisnih omotih
EU/1/17/1235/007 84 filmsko obloženih tablet v za otroke varnih pretisnih omotih

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zejula tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT S TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Zejula 100 mg tablete
niraparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zejula 100 mg trde kapsule niraparib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zejula in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zejula
3. Kako jemati zdravilo Zejula
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zejula
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zejula in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zejula in kako deluje

Zdravilo Zejula vsebuje učinkovino niraparib. Niraparib je vrsta zdravila proti raku, ki mu pravimo zaviralec PARP. Zaviralci PARP blokirajo encim, ki mu pravimo poli-[adenozin-difosfat-riboza] polimeraza (PARP). Ker PARP pomaga celicam popraviti poškodovano DNA, z njegovim blokiranjem dosežemo, da se DNA rakavih celic ne more popraviti. To privede do smrti tumorskih celic, kar pomaga obvladati raka.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zejula

Zdravilo Zejula se uporablja pri odraslih ženskah za zdravljenje raka jajčnika, jajcevoda (dela ženskih spolnih organov, ki povezuje jajčnike z maternico) ali peritoneja (membrane, ki obdaja trebušno votlino).

Zdravilo Zejula se uporablja za zdravljenje raka, če se je rak:

- odzval na prvo zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, ali
- se je rak ponovil, potem ko se je odzval na predhodno zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zejula

Ne jemljite zdravila Zejula

- če ste alergični na niraparib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojdete.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja ali med jemanjem tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če bi za vas lahko veljalo kar koli od naslednjega:

Nizka števila krvnih celic

Zdravilo Zejula zniža števila vaših krvnih celic, kot so število rdečih krvničk (anemija), število belih

krvničk (nevtropenija) ali število krvnih ploščic (trombocitopenija). Znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni, vključujejo vročino ali okužbo ter nenormalne modrice ali krvavitev (za več informacij glejte poglavje 4). Med zdravljenjem bo zdravnik redno izvajal preiskave vaše kri.

Mielodisplastični sindrom (MDS) ali akutna mieloična levkemija

V redkih primerih so lahko nizka števila krvnih celic znak resnejših težav s kostnim mozgom, kot sta »mielodisplastični sindrom« (MDS) ali »akutna mieloična levkemija« (AML). Zdravnik bo morda opravil preiskave vašega kostnega mozga, da preveri, ali so pri vas prisotne te težave.

Visok krvni tlak

Zdravilo Zejula lahko povzroči visok krvni tlak, zvišanje je lahko v nekaterih primerih hudo. Med zdravljenjem bo zdravnik redno meril vaš krvni tlak. Morda vam bo tudi dal zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in po potrebi prilagodil vaš odmerek zdravila Zejula. Zdravnik vam bo morda svetoval spremljanje krvnega tlaka doma in vam bo razložil, kdaj se morate posvetovati z njim, če se vam krvni tlak zviša.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Z uporabo zdravila Zejula je bil povezan redek nevrološki neželeni učinek, imenovan PRES. Če imate glavobol, spremembe vida, zmedenost ali napad krčev (z visokim krvnim tlakom ali brez njega), se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ne smejo prejeti zdravila Zejula. Tega zdravila pri tej starostni skupini niso proučili.

Druga zdravila in zdravilo Zejula

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Zejula ne smete jemati med nosečnostjo, saj bi lahko škodilo vašemu otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, dokler jemljete zdravilo Zejula in še 6 mesecev po tem, ko ste vzeli zadnji odmerek. Pred začetkom zdravljenja vas bo zdravnik prosil, da s testom nosečnosti potrdite, da niste noseči. Če zanosite med jemanjem zdravila Zejula, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje

Zdravila Zejula ne smete jemati med dojenjem, saj ni znano, ali se izloča v materino mleko. Če dojite, morate prenehati z dojenjem, preden začnete jemati zdravilo Zejula, in ne smete ponovno dojiti, dokler ne preteče 1 mesec od tega, ko ste vzeli svoj zadnji odmerek. Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko jemljete zdravilo Zejula, lahko to pri vas povzroči občutek slabotnosti, neosredotočenosti, utrujenosti ali omotičnosti in s tem vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

Zdravilo Zejula vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih vrst sladkorja, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z njim.

Zdravilo Zejula vsebuje tartrazin (E 102)

Lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Zejula

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za raka jajčnikov, ki se je odzval na prvo zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine

Priporočeni začetni odmerek je 200 mg (dve 100 miligramski kapsuli); kapsuli vzamete obe skupaj enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Če pred začetkom zdravljenja tehtate ≥ 77 kg in imate število trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$, je priporočeni začetni odmerek 300 mg (tri 100 miligramske kapsule); kapsule vzamete vse skupaj enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Za raka jajčnikov, ki se je ponovil

Priporočeni začetni odmerek je 300 mg (tri 100 miligramske kapsule), ki jih vzamete naenkrat, in sicer enkrat dnevno, s hrano ali brez nje.

Zdravilo Zejula vedno vzemite ob približno istem času dneva. Če zdravilo Zejula jemljete pred spanjem, vam to lahko pomaga obvladati siljenje na bruhanje.

Če imate težave z jetri, vam bo zdravnik morda prilagodil začetni odmerek.

Kapsule pogoltnite cele, z nekaj vode. Kapsul ne smete žvečiti ali zdrobiti. To bo zagotovilo, da bo zdravilo delovalo čim bolje.

Če se pri vas pojavijo neželeni učinki (kot so siljenje na bruhanje (navzea), utrujenost, nenormalna krvavitev/modrice, anemija), bo zdravnik morda priporočil manjši odmerek.

Zdravnik bo redno preverjal vaše stanje in običajno boste lahko jemali zdravilo Zejula, dokler vam koristi in se pri vas ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zejula, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če ste vzeli več kot svoj običajni odmerek zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zejula

Ne vzemite dodatnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek ali če ste bruhali po jemanju zdravila Zejula. Vzemite naslednji odmerek po običajnem razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- Modrica ali krvavitev, ki je prisotna dlje kot običajno, če se poškodujete – to je lahko znak nizkega števila krvnih ploščic (trombocitopenija).
- Pomanjkanje sape, občutek hude utrujenosti, bleda koža ali hiter srčni utrip – to je lahko znak nizkega števila rdečih krvničk (anemija).
- Vročina ali okužba – nizko število belih krvničk (nevtropenija) lahko poveča vaše tveganje za okužbo. Znaki lahko vključujejo vročino, mrzlico, občutek slabotnosti ali zmedenosti, kašelj, bolečino ali pekoč občutek pri uriniranju. Nekatere okužbe so lahko resne in lahko povzročijo

smrt.

- Zmanjšano število belih krvnih celic v krvi (levkopenija).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- Alergijska reakcija (vključno z resno alergijsko reakcijo, ki je lahko življenje ogrožujoča). Znaki vključujejo izbočen in srbeč izpuščaj (koprivnica) in otekanje – včasih obraza in ust (angioedem), kar povzroča težave pri dihanju in kolaps ali izgubo zavesti.
- Majhno število krvnih celic zaradi težave s kostnim mozgom ali krvnim rakom, ki se začne z mielodisplastičnim sindromom kostnega mozga (MDS) ali akutno mieloično levkemijo (AML).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- vročina z nizkim številom belih krvničk (febrilna nevtropenija)
- znižanje števila rdečih krvničk, belih krvničk in krvnih ploščic (pancitopenija)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnic):

- Nenadno zvišanje krvnega tlaka, ki je lahko nujno zdravstveno stanje ter lahko povzroči okvaro organov ali je življenjsko nevarno.
- Možganska motnja s simptomi, ki vključujejo napade krčev (konvulzije), glavobol, zmedenost in spremembe vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije; PRES); PRES je nujno zdravstveno stanje, ki lahko povzroči okvaro organov ali je življenjsko nevarno.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- slabost (siljenje na bruhanje),
- zmanjšano število belih krvnih celic v krvi,
- zmanjšano število trombocitov v krvi,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic v krvi (anemija)
- občutek utrujenosti,
- občutek slabotnosti,
- zaprtje,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- nespečnost,
- glavobol,
- zmanjšan apetit,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos,
- driska,
- pomanjkanje sape,
- bolečina v hrbtu
- bolečine v sklepih
- visok krvni tlak,
- prebavne motnje (dispepsija),
- omotičnost,
- kašelj,
- okužba sečil,
- palpitacije (občutek, da srce preskakuje utripe ali da bije močneje kot ponavadi).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- sončnim opeklinam podobne reakcije, ki se pojavijo po izpostavljenosti svetlobi,
- otekanje stopal, gležnjev, nog in/ali dlani,
- nizka raven kalija v krvi,
- vnetje ali oteklost dihalnih poti med usti, nosom in pljuči, bronhitis,
- napihnjenost trebuha,
- občutek zaskrbljenosti, živčnosti ali nelagodja,
- občutek žalosti, depresivnosti,
- krvavitev iz nosu,
- zmanjšanje telesne mase,

- bolečina v mišicah,
- prizadetost koncentracije, razumevanja, spomina in razmišljanja (kognitivna okvara)
- rdeče oči (konjunktivitis),
- hitro bitje srca lahko povzroči omotičnost, bolečino v prsih ali pomanjkanje sape,
- suha usta,
- vnetje v ustih in/ali prebavilih,
- izpuščaji,
- zvišani rezultati krvnih preiskav,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav,
- nenormalen okus v ustih.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- stanje zmedenosti,
- vnetje pljuč, ki lahko povzroči zasoplost in težave z dihanjem (neinfekcijski pnevmonitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zejula

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zejula

- Učinkovina je niraparib. Ena trda kapsula vsebuje niraparibjev tosilat monohidrat, ki ustreza 100 mg nirapariba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:
Vsebina kapsule: magnezijev stearat, laktoza monohidrat;
Ovojnica kapsule: titanov dioksid (E 171), želatina, barvilo modro FCF (E 133), eritrozin (E 127), tartrazin (E 102);
Tiskarsko črnilo: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), kalijev hidroksid (E 525), črni železov oksid (E 172), natrijev hidroksid (E 524), povidon (E 1201) in titanov dioksid (E171).

To zdravilo vsebuje laktozo in tartrazin – za več informacij glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Zejula in vsebina pakiranja

Zdravilo Zejula trde kapsule imajo belo neprosojno telo in vijoličast neprosojen pokrovček. Na belem neprosojnem telesu kapsule je s črnim črnilom natisnjen napis »100 mg«, na vijoličastem pokrovčku

kapsule pa je z belim črnilom natisnjen napis »Niraparib«. Kapsule vsebujejo bel do umazano bel prašek.

Trde kapsule so pakirane v deljive pretisne omote s posameznimi odmerki po

- 84 × 1 trdo kapsulo
- 56 × 1 trdo kapsulo
- 28 × 1 trdo kapsulo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Zejula 100 mg filmsko obložene tablete niraparib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zejula in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zejula
3. Kako jemati zdravilo Zejula
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zejula
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zejula in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zejula in kako deluje

Zdravilo Zejula vsebuje učinkovino niraparib. Niraparib je vrsta zdravila proti raku, ki mu pravimo zaviralec PARP. Zaviralci PARP blokirajo encim, ki mu pravimo poli-[adenozin-difosfat-riboza] polimeraza (PARP). Ker PARP pomaga celicam popraviti poškodovano DNA, z njegovim blokiranjem dosežemo, da se DNA rakavih celic ne more popraviti. To privede do smrti tumorskih celic, kar pomaga obvladati raka.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zejula

Zdravilo Zejula se uporablja pri odraslih ženskah za zdravljenje raka jajčnika, jajcevoda (dela ženskih spolnih organov, ki povezuje jajčnike z maternico) ali peritoneja (membrane, ki obdaja trebušno votlino).

Zdravilo Zejula se uporablja za zdravljenje raka, če se je rak:

- odzval na prvo zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, ali
- se je rak ponovil, potem ko se je odzval na predhodno zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zejula

Ne jemljite zdravila Zejula

- če ste alergični na niraparib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojdite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja ali med jemanjem tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če bi za vas lahko veljalo kar koli od naslednjega:

Nizka števila krvnih celic

Zdravilo Zejula zniža števila vaših krvnih celic, kot so število rdečih krvničk (anemija), število belih krvničk (nevtropenija) ali število krvnih ploščic (trombocitopenija). Znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni, vključujejo vročino ali okužbo ter nenormalne modrice ali krvavitev (za več informacij glejte poglavje 4). Med zdravljenjem bo zdravnik redno izvajal preiskave vaše kri.

Mielodisplastični sindrom (MDS) ali akutna mieloična levkemija

V redkih primerih so lahko nizka števila krvnih celic znak resnejših težav s kostnim mozgom, kot sta »mielodisplastični sindrom« (MDS) ali »akutna mieloična levkemija« (AML). Zdravnik bo morda opravil preiskave vašega kostnega mozga, da preveri, ali so pri vas prisotne te težave.

Visok krvni tlak

Zdravilo Zejula lahko povzroči visok krvni tlak, zvišanje je lahko v nekaterih primerih hudo. Med zdravljenjem bo zdravnik redno meril vaš krvni tlak. Morda vam bo tudi dal zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in po potrebi prilagodil vaš odmerek zdravila Zejula. Zdravnik vam bo morda svetoval spremljanje krvnega tlaka doma in vam bo razložil, kdaj se morate posvetovati z njim, če se vam krvni tlak zviša.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Z uporabo zdravila Zejula je bil povezan redek nevrološki neželeni učinek, imenovan PRES. Če imate glavobol, spremembe vida, zmedenost ali napad krčev (z visokim krvnim tlakom ali brez njega), se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ne smejo prejeti zdravila Zejula. Tega zdravila pri tej starostni skupini niso proučili.

Druga zdravila in zdravilo Zejula

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Zejula ne smete jemati med nosečnostjo, saj bi lahko škodilo vašemu otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, dokler jemljete zdravilo Zejula in še 6 mesecev po tem, ko ste vzeli zadnji odmerek. Pred začetkom zdravljenja vas bo zdravnik prosil, da s testom nosečnosti potrdite, da niste noseči. Če zanosite med jemanjem zdravila Zejula, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje

Zdravila Zejula ne smete jemati med dojenjem, saj ni znano, ali se izloča v materino mleko. Če dojite, morate prenehati z dojenjem, preden začnete jemati zdravilo Zejula, in ne smete ponovno dojit, dokler ne preteče 1 mesec od tega, ko ste vzeli svoj zadnji odmerek. Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko jemljete zdravilo Zejula, lahko to pri vas povzroči občutek slabotnosti, neosredotočenosti, utrujenosti ali omotičnosti in s tem vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev bodite previdni.

Zdravilo Zejula vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih vrst sladkorja, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z njim.

3. Kako jemati zdravilo Zejula

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za raka jajčnikov, ki se je odzval na prvo zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine

Priporočeni začetni odmerek je 200 mg (dve 100 miligramski tableti); tableti vzamete obe skupaj enkrat na dan, brez hrane (vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku) ali z lahkim obrokom. Če pred začetkom zdravljenja tehtate ≥ 77 kg in imate število trombocitov $\geq 150.000/\mu\text{l}$, je priporočeni začetni odmerek 300 mg (tri 100-miligramske tablete); tablete vzamete vse skupaj enkrat na dan, brez hrane (vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku) ali z lahkim obrokom.

Za raka jajčnikov, ki se je ponovil

Priporočeni začetni odmerek je 300 mg (tri 100 miligramske tablete), ki jih vzamete naenkrat, in sicer enkrat dnevno, brez hrane (vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku) ali z lahkim obrokom.

Zdravilo Zejula vedno vzemite ob približno istem času dneva. Če zdravilo Zejula jemljete pred spanjem, vam to lahko pomaga obvladati siljenje na bruhanje.

Če imate težave z jetri, vam bo zdravnik morda prilagodil začetni odmerek.

Če se pri vas pojavijo neželeni učinki (kot so siljenje na bruhanje (navzea), utrujenost, nenormalna krvavitev/modrice, anemija), bo zdravnik morda priporočil manjši odmerek.

Zdravnik bo redno preverjal vaše stanje in običajno boste lahko jemali zdravilo Zejula, dokler vam koristi in se pri vas ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zejula, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če ste vzeli več kot svoj običajni odmerek zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zejula

Ne vzemite dodatnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek ali če ste bruhal po jemanju zdravila Zejula. Vzemite naslednji odmerek po običajnem razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- Modrica ali krvavitev, ki je prisotna dlje kot običajno, če se poškodujete – to je lahko znak nizkega števila krvnih ploščic (trombocitopenija).
- Pomanjkanje sape, občutek hude utrujenosti, bleda koža ali hiter srčni utrip – to je lahko znak nizkega števila rdečih krvničk (anemija).
- Vročina ali okužba – nizko število belih krvničk (nevtropenija) lahko poveča vaše tveganje za okužbo. Znaki lahko vključujejo vročino, mrzlico, občutek slabotnosti ali zmedenosti, kašelj, bolečino ali pekoč občutek pri uriniranju. Nekatere okužbe so lahko resne in lahko povzročijo smrt.
- Zmanjšano število belih krvnih celic v krvi (levkopenija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- Alergijska reakcija (vključno z resno alergijsko reakcijo, ki je lahko življenje ogrožujoča). Znaki vključujejo izbočen in srbeč izpuščaj (koprivnica) in otekanje – včasih obraza in ust (angioedem), kar povzroča težave pri dihanju in kolaps ali izgubo zavesti.
- Majhno število krvnih celic zaradi težave s kostnim mozgom ali krvnim rakom, ki se začne z mielodisplastičnim sindromom kostnega mozga (MDS) ali akutno mieloično levkemijo (AML).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- vročina z nizkim številom belih krvničk (febrilna nevtropenija)
- znižanje števila rdečih krvničk, belih krvničk in krvnih ploščic (pancitopenija)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnic):

- Nenadno zvišanje krvnega tlaka, ki je lahko nujno zdravstveno stanje ter lahko povzroči okvaro organov ali je življenjsko nevarno.
- Možganska motnja s simptomi, ki vključujejo napade krčev (konvulzije), glavobol, zmedenost in spremembe vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije; PRES); PRES je nujno zdravstveno stanje, ki lahko povzroči okvaro organov ali je življenjsko nevarno.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- slabost (siljenje na bruhanje),
- zmanjšano število belih krvnih celic v krvi,
- zmanjšano število trombocitov v krvi,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic v krvi (anemija)
- občutek utrujenosti,
- občutek slabotnosti,
- zaprtje,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- nespečnost,
- glavobol,
- zmanjšan apetit,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos,
- driska,
- pomanjkanje sape,
- bolečina v hrbtu
- bolečine v sklepih
- visok krvni tlak,
- prebavne motnje (dispepsija),
- omotičnost,
- kašelj,
- okužba sečil,
- palpitacije (občutek, da srce preskakuje utripe ali da bije močnejše kot ponavadi).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- sončnim opeklinam podobne reakcije, ki se pojavijo po izpostavljenosti svetlobi,
- otekanje stopal, gležnjev, nog in/ali dlani,
- nizka raven kalija v krvi,
- vnetje ali oteklost dihalnih poti med usti, nosom in pljuči, bronhitis,
- napihnjenost trebuha,
- občutek zaskrbljenosti, živčnosti ali nelagodja,
- občutek žalosti, depresivnosti,
- krvavitev iz nosu,
- zmanjšanje telesne mase,
- bolečina v mišicah,
- prizadetost koncentracije, razumevanja, spomina in razmišljanja (kognitivna okvara)

- rdeče oči (konjunktivitis),
- hitro bitje srca lahko povzroči omotičnost, bolečino v prsih ali pomanjkanje sape,
- suha usta,
- vnetje v ustih in/ali prebavilih,
- izpuščaji,
- zvišani rezultati krvnih preiskav,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav,
- nenormalen okus v ustih.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- stanje zmedenosti,
- vnetje pljuč, ki lahko povzroči zasoplost in težave z dihanjem (neinfekcijski pnevmonitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zejula

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje.

Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito tablet pred absorpcijo vode v pogojih z visoko vlažnostjo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zejula

- Učinkovina je niraparib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje niraparibijev tosilat monohidrat, ki ustreza 100 mg nirapariba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

Jedro tablete: krospovidon, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza (E 460), povidon (E 1201), koloidni hidratizirani silicijev dioksid.

Obloga tablete: polivinilalkohol (E 1203), titanov dioksid (E 171), makrogol (E 1521), smukec (E 553b), črni železov oksid (E 172).

To zdravilo vsebuje laktozo – za več informacij glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Zejula in vsebina pakiranja

Zdravilo Zejula 100 mg filmsko obložene tablete so sive, ovalne, filmsko obložene tablete, z vtisnjanim »100« na eni strani in »Zejula« na drugi.

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote ali za otroke varne pretisne omote s

- 84 filmsko obloženimi tabletami
- 56 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.