

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zejula 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparybu w ilości równoważnej 100 mg niraparybu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 254,5 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Każda kapsułka twarda zawiera również barwnik tartrazynę (E 102) [0,0172 mg].

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułka twarda o wymiarach około 22 × 8 mm; biały korpus z czarnym napisem „100 mg” i fioletowe wieczko z białym napisem „Niraparib”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania:

- w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.
- w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zejula powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.

Dawkowanie

Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, zalecana dawka

początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie podtrzymujące w nawrotowym raku jajnika

Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg.

Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zażyć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawione są w Tabelach 1, 2 i 3.

Na ogół w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia (lecz nie na dłużej niż 28 kolejnych dni), aby uzyskać ustąpienie działań niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, zaleca się przerwanie leczenia, a następnie wznowienie go w mniejszej dawce. Jeśli działania niepożądane nadal utrzymują się po 28-dniowej przerwie w leczeniu, zaleca się odstawienie produktu Zejula. Jeśli przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki nie pozwalają na ustąpienie działań niepożądanych, zaleca się odstawienie produktu Zejula.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych		
Dawka początkowa	200 mg	300 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg na dobę	200 mg na dobę (dwie kapsułki 100 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	Odstawienie leku	100 mg na dobę* (jedna kapsułka 100 mg)

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, do mniej niż 100 mg na dobę, produkt Zejula należy odstawić.

Tabela 2: Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych	
Niehematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE*, jeśli zastosowanie profilaktyki nie jest możliwe lub gdy działania niepożądane nie ustępują pomimo leczenia.	Pierwszy epizod: <ul style="list-style-type: none">Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego.Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1.
	Drugi epizod: <ul style="list-style-type: none">Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego.Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce lub odstawić lek, zgodnie z Tabelą 1.
Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE utrzymujące się przez ponad 28 dni stosowania produktu Zejula w dawce 100 mg na dobę.	Odstawić leczenie.

*CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tabela 3: Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych	
Podczas leczenia produktem Zejula, zwłaszcza w jego początkowym okresie, obserwowano hematologiczne działania niepożądane. Z tego powodu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się wykonywanie raz w tygodniu pełnej morfologii krwi i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się wykonywanie pełnej morfologii krwi raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.4). W zależności od wyników badań laboratoryjnych w indywidualnych przypadkach konieczna może być cotygodniowa kontrola morfologii krwi w drugim miesiącu leczenia.	
Hematologiczne działania niepożądane wymagające przetoczenia krwi lub podania krwiotwórczych czynników wzrostu.	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $\leq 10\,000/\mu\text{l}$, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. Jeśli istnieją inne czynniki ryzyka krwawienia, np. skojarzone leczenie przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe, należy rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego i (lub) przetoczenie płytek krwi w przypadku małopłytkowości o większej liczbie płytek. • Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce.
Liczba płytek krwi $< 100\,000/\mu\text{l}$	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwać stosowanie produktu Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. • Wznowić leczenie produktem Zejula w tej samej lub mniejszej dawce, zgodnie z Tabelą 1, w zależności od oceny klinicznej. • Jeśli liczba płytek w dowolnym momencie osiągnie wartość $< 75\,000/\mu\text{l}$, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1.
	<p>Drugi epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\,000/\mu\text{l}$. • Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. • Produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba płytek krwi nie powróci do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono już dawkę do 100 mg raz na dobę.
Liczba neutrofilów $< 1\,000/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny $< 8\text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$. • Wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce, zgodnie z Tabelą 1. • Produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i (lub) stężenie hemoglobiny nie powrócą do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę.
Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (ang. myelodysplastic syndrome, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML)	<ul style="list-style-type: none"> • Odstawić produkt Zejula.

Pacjentki z małą masą ciała w leczeniu podtrzymującym w nawrotowym raku jajnika

Około 25% uczestniczek badania NOVA miało masę ciała mniejszą niż 58 kg, zaś około 25% miało masę ciała ponad 77 kg. Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia była większa wśród pacjentek o małej masie ciała (78%) niż u pacjentek o dużej masie ciała (53%). Po 3 cyklach leczenia jedynie u 13% spośród pacjentek o małej masie ciała stosowano dawkę 300 mg na dobę. U pacjentek o masie ciała mniejszej niż 58 kg można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 200 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku 75 lat lub starszych.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentek hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ górnej granicy normy (GGN) i bilirubina całkowita (ang. total bilirubin (TB)) \leq GGN lub dowolne AspAT i TB $>1,0 \times - 1,5 \times$ GGN). U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (dowolne AspAT i TB $>1,5 \times - 3 \times$ GGN) zalecana dawka początkowa produktu Zejula wynosi 200 mg raz na dobę. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (dowolne AspAT i TB $>3 \times$ GGN). W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentki z wynikiem 2-4 w skali sprawności ECOG

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niraparybu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani kruszyć.

Produkt Zejula można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne działania niepożądane

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenię, patrz punkt 4.8). U pacjentek z mniejszą masą ciała lub mniejszą liczbą płytek krwi na początku leczenia ryzyko wystąpienia małopłytkowości stopnia 3+ może być większe (patrz punkt 4.2).

W celu monitorowania istotnych klinicznie zmian parametrów hematologicznych podczas leczenia, zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2).

Jeśli wystąpią ciężkie, utrzymujące się hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia, nieustępujące po przerwaniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula.

Ze względu na ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwpłytkowym (patrz punkt 4.8).

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

Przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) obserwowano u pacjentek stosujących produkt Zejula w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały produkt Zejula przez okres od 0,5 miesiąca do > 4,9 lat. Opisane przypadki miały charakter typowy dla wtórnej MDS/AML w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Wszystkie pacjentki w tej grupie otrzymywały schematy chemioterapii pochodnymi platyny i wiele z nich otrzymywało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio występowała dysplazja szpiku kostnego.

Jeśli podczas leczenia produktem Zejula zostanie rozpoznany MDS i (lub) AML, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię przeciwnowotworową.

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy (patrz punkt 4.8). Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii. U niektórych pacjentek można rozważyć kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować dawkę produktu Zejula (patrz punkt 4.2). W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (Day 1) 28-dniowego cyklu leczenia. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności dodatkowo dostosowywano dawkę produktu Zejula (patrz punkt 4.2). Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętniczego nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) u pacjentów przyjmujących produkt Zejula (patrz punkt 4.8). PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się szybko występującymi objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotą korową, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnoza PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI).

W razie wystąpienia PRES, zaleca się przerwanie stosowania produktu Zejula i leczenie poszczególnych objawów, w tym nadciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo ponownego wdrożenia leczenia produktem Zejula u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, nie zostało ustalone.

Ciąża, antykoncepcja

Produktu Zejula nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na niraparyb mogła być zwiększona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy ich uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Kapsułki twarde Zejula zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tartrazyna (E 102)

Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Nie badano skojarzonego stosowania niraparybu ze szczepionkami lub ze środkami immunosupresyjnymi.

Istnieją ograniczone dane dotyczące skojarzonego stosowania niraparybu i innych produktów leczniczych o działaniu cytotoksycznym. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu ze szczepionkami, lekami immunosupresyjnymi lub innymi produktami leczniczymi o działaniu cytotoksycznym.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie niraparybu

Niraparyb jako substrat izoenzymów CYP (CYP1A2 i CYP3A4)

Niraparyb jest substratem karboksyloesteraz (CE) i glukuronylotransferaz UDP (UGT) *in vivo*. W warunkach *in vivo* metabolizm tlenowy niraparybu jest minimalny. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego stosowania produktu Zejula z produktami leczniczymi hamującymi izoenzymy CYP (np. itakonazol, rytonawir, klarytromycyna) lub indukującymi izoenzymy CYP (np. ryfampicyna, karbamazepina i fenytoina).

Niraparyb jako substrat transporterów typu efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 i MATE1/2)

Niraparyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP). Jednak ze względu na wysoki współczynnik przenikalności i biodostępność leku, ryzyko klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi hamującymi transportery typu efflux jest małe. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas skojarzonego stosowania z lekami hamującymi P-gp (np. amiodaron, werapamil) lub BCRP (np. ozymertynib, welpataswir i eltrombopag).

Niraparyb nie jest substratem pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. bile salt export pump, BSEP) ani białka związanego z opornością wielolekową 2 (ang. multidrug resistance-associated protein 2, MRP 2). Główny metabolit leku (M1) nie jest substratem P-gp, BCRP, BSEP ani MRP 2. Sam niraparyb nie jest substratem białka odpowiedzialnego za usuwanie wielu leków i toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion protein MATE) 1 lub 2, natomiast M1 jest substratem obu transporterów.

Niraparyb jako substrat transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Niraparyb ani M1 nie są substratami polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ani transportera kationów organicznych 1 (OCT1). Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas skojarzonego stosowania z produktami leczniczymi hamującymi transportery wychwyty OATP1B1 lub 1B3 (np. gemfibrozyl, rytonawir) lub OCT1 (np. dolutegrawir).

Niraparyb jako substrat transporterów wychwyty nerkowego (OAT1, OAT3 i OCT2)

Niraparyb ani M1 nie są substratami transportera anionów organicznych 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas skojarzonego stosowania z produktami leczniczymi hamującymi transportery wychwyty OAT1 (np. probenecyd) lub OAT3 (np. probenecyd, diklofenak) lub OCT2 (np. cymetydyna, chinidyna).

Wpływ niraparybu na działanie innych produktów leczniczych

Hamowanie aktywności izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4)

Niraparyb ani M1 nie działają hamująco na aktywne metabolicznie izoenzymy CYP, w tym CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5.

Pomimo że hamowanie izoenzymu CYP3A4 w wątrobie jest mało prawdopodobne, nie ustalono, czy hamowanie CYP3A4 występuje w jelitach przy odpowiednich stężeniach niraparybu. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez układ CYP3A4, zwłaszcza o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, alfentanył, ergotamina, pimozyd, kwetiapina i halofantryna).

Hamowanie UDP-glukuronylotransferaz (UGT)

Niraparyb nie wykazywał działania hamującego na izoformy UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 i UGT2B7) w stężeniach nie większych niż 200 μM *in vitro*. Z tego względu niraparyb wykazuje niewielką zdolność hamowania UGT mającą znaczenie kliniczne.

Indukcja izoenzymów CYP (CYP1A2 i CYP3A4)

Niraparyb ani M1 nie powodują indukcji izoenzymów CYP3A4 *in vitro*. W warunkach *in vitro* niraparyb w dużych stężeniach powoduje niewielką indukcję izoenzymu CYP1A2. Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego tego efektu. M1 nie powoduje indukcji izoenzymu CYP1A2. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez izoenzym CYP1A2, zwłaszcza o wąskim indeksie terapeutycznym (np. kłozapina, teofilina i ropinirol).

Hamowanie aktywności transporterów typu efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 i MATE1/2)

Niraparyb nie hamuje aktywności białka BSEP ani MRP2. W warunkach *in vitro* niraparyb wykazuje bardzo słabe działanie hamujące wobec P-gp ($\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$) i BCRP (5,8 μM). Istotne klinicznie interakcje związane z hamowaniem aktywności tych transporterów są mało prawdopodobne, jednak nie można ich wykluczyć. Zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania niraparybu z substratami BCRP (irynotekan, rozuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna i metotreksat).

Niraparyb hamuje aktywność transporterów MATE1 i MATE2 (IC_{50} odpowiednio 0,18 μM

$i \leq 0.14 \mu\text{M}$). Nie można wykluczyć zwiększenia stężenia osoczkowego stosowanych w skojarzeniu produktów leczniczych będących substratami tych transporterów (np. metformina).

Wydaje się, że główny metabolit leku (M1) nie powoduje hamowania aktywności P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ani MATE1/2.

Hamowanie aktywności transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)

Niraparyb ani M1 nie hamują aktywności polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (OATP1B1) ani 1B3 (OATP1B3).

W warunkach *in vitro* niraparyb wykazuje słabe działanie hamujące aktywność transportera kationów organicznych 1 (OCT1) ($\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania niraparybu z substancjami czynnymi transportowanymi przez OCT1 (np. metformina).

Hamowanie aktywności transporterów wychwyty nerkowego (OAT1, OAT3 i OCT2)

Niraparyb ani M1 nie powodują hamowania aktywności transportera anionów organicznych 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportera kationów organicznych 2 (OCT2).

Wszystkie badania kliniczne prowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i nie powinny być w ciąży w chwili jego rozpoczęcia. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania niraparybu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej na zwierzętach. Jednakże na podstawie mechanizmu działania niraparybu, można oczekiwać, że jego zastosowanie u kobiet w ciąży spowoduje działanie toksyczne na zarodki lub płody, w tym również działanie teratogenne lub letalne na zarodki. Produkt Zejula nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niraparyb bądź jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Zejula i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leczenia na płodność. W badaniach na szczurach i psach obserwowano odwracalne hamowanie spermatogenezy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zejula wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu Zejula może wystąpić osłabienie, zmęczenie, zawroty głowy lub problemy z koncentracją. W takim przypadku pacjentki powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działaniami niepożądanymi we wszystkich stopniach nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ z 851 pacjentek przyjmujących produkt Zejula jako jedyne leczenie w badaniach PRIMA (200 mg lub 300 mg) i NOVA były nudności, niedokrwistość, małopłytkowość, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek, neutropenia, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, zmniejszenie liczby neutrofili, kaszel, bóle stawów, ból pleców, zmniejszenie liczby białych krwinek i uderzenia gorąca.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $> 1\%$ leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie zbiorczych danych zebranych w badaniach klinicznych i podczas monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentek leczonych produktem Zejula w monoterapii stwierdzono następujące działania niepożądane (patrz Tabela 4). Częstość występowania działań niepożądanych jest określona na podstawie zbiorczych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych pochodzących z badań PRIMA i NOVA (ustalona dawka początkowa 300 mg na dobę), w których ekspozycja pacjenta jest znana. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zakażenie układu moczowego Często Zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	Niezbyt często Zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia Niezbyt często Pancytopenia, gorączka neutropeniczna	Bardzo często Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia Często Leukopenia Niezbyt często Pancytopenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Nadwrażliwość [†]	Niezbyt często Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia Często Hipokaliemia	Często Hipokaliemia Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Bezsennaś Często Lęk, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych ^{††} Niezbyt często Stan splątania	Niezbyt często Bezsennaś, lęk, depresja, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
	Ból głowy, zawroty głowy Często Zaburzenia smaku Rzadko Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)**	Ból głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często Kołatania serca Często Częstoskurcz	
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Nadciśnienie tętnicze Rzadko Przełom nadciśnieniowy	Często Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła Często Krwawienie z nosa Niezbyt często Zapalenie płuc	Niezbyt często Duszność, krwawienie z nosa, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność Często Suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zapalenie błon śluzowych, stany zapalne jamy ustnej	Często Nudności, wymioty, ból brzucha Niezbyt często Biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, stany zapalne jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Nadwrażliwość na światło, wysypka	Niezbyt często Nadwrażliwość na światło, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Bóle pleców, bóle stawów Często Bóle mięśni	Niezbyt często Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia, osłabienie Często Obrzęki obwodowe	Często Uczucie zmęczenia, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi,	Często Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności AlAT Niezbyt często Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
	zmniejszenie masy ciała	

* CTCAE = powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.02 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02).

** Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem niraparybu. Nie jest to ograniczone do głównego badania ENGOT-OV16 w monoterapii.

† W tym nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktoidalna, wykwity polekowe, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

†† W tym zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji.

W grupie pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej 200 mg ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, działania niepożądane obserwowano z częstością podobną lub mniejszą w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową 300 mg (Tabela 4).

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących częstości występowania małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii, patrz niżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia), w tym oparte na rozpoznaniu klinicznym i (lub) badaniach laboratoryjnych, na ogół częściej występowały we wczesnym okresie leczenia niraparybem, a ich częstość występowania zmniejszała się z czasem.

U pacjentek włączonych do terapii produktem Zejula w ramach badań NOVA i PRIMA, uzyskano przed rozpoczęciem leczenia następujące wartości parametrów hematologicznych: bezwzględna liczba neutrofili (ang. absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1\,500$ komórek/ μl ; płytki krwi $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ i hemoglobina ≥ 9 g/dl (NOVA) lub ≥ 10 g/dl (PRIMA). W badaniach klinicznych, postępowanie w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych polegało na kontroli parametrów laboratoryjnych oraz modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

W badaniu PRIMA u pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej ustalonej ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, obserwowano zmniejszenie częstości występowania małopłytkowości stopnia 3, niedokrwistości i neutropenii odpowiednio z 48% do 21%, z 36% do 23% i z 24% do 15%, w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową 300 mg. Odstawienie leczenia z powodu małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii nastąpiło u odpowiednio 3%, 3% i 2% pacjentek.

Małopłytkowość

W badaniu PRIMA małopłytkowość 3-4 stopnia nasilenia wystąpiła u 39% pacjentek leczonych produktem Zejula w porównaniu do 0,4% u pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia małopłytkowości wynosiła 22 dni (zakres: 15 do 335 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 6 dni (zakres: 1 do 374 dni). Leczenie z powodu małopłytkowości przerwano u 4% pacjentek stosujących niraparyb.

W badaniu NOVA, u około 60% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała małopłytkowość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 34% pacjentek małopłytkowość w 3-4 stopniu nasilenia. W grupie pacjentek z wyjściową liczbą trombocytów mniejszą niż $180 \times 10^9/\text{l}$, po leczeniu produktem Zejula u 76% uczestniczek występowała trombocytopenia w dowolnym stopniu nasilenia, a u 45% trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 22 dni, a do wystąpienia małopłytkowości w 3-4 stopniu nasilenia 23 dni. Częstość występowania nowych przypadków trombocytopenii po intensywnych modyfikacjach dawkowania przeprowadzonych w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, od 4. cyklu leczenia wynosiła 1,2%. Mediana czasu trwania małopłytkowości niezależnie od

stopnia wynosiła 23 dni, a mediana czasu trwania małopłytkowości w 3-4 stopniu nasilenia 10 dni. Małopłytkowość podczas leczenia produktem Zejula może zwiększać ryzyko krwotoku. W badaniu klinicznym w przypadku małopłytkowości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania i, w razie konieczności, przetoczenia płytek krwi (patrz punkt 4.2). Leczenie z powodu zaburzeń dotyczących trombocytów (małopłytkowości i zmniejszenie liczby trombocytów) przerwano u około 3% pacjentek.

W badaniu NOVA, u 48 z 367 (13%) pacjentek zaobserwowano krwawienia z jednocześnie występującą małopłytkowością; wszystkie przypadki krwawień z jednocześnie występującą małopłytkowością były 1-2 stopnia nasilenia poza jednym przypadkiem wybroczyn i krwiaka 3 stopnia nasilenia z jednocześnie zaobserwowanym ciężkim działaniem niepożądanym, pancytopenią. Małopłytkowość występowała częściej u pacjentek liczbą płytek przed rozpoczęciem leczenia mniejszą niż $180 \times 10^9/l$. U około 76% pacjentek z mniejszą liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia ($< 180 \times 10^9/l$) otrzymujących produkt Zejula wystąpiła małopłytkowość dowolnego stopnia nasilenia, a u 45% małopłytkowość 3-4 stopnia nasilenia. Pancytopenia wystąpiła u <1% pacjentek stosujących niraparyb.

Niedokrwistość

W badaniu PRIMA, u 31% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 2% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia niedokrwistości wynosiła 80 dni (zakres: 15 do 533 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 7 dni (zakres: 1 do 119 dni). Leczenie z powodu niedokrwistości przerwano u 2% pacjentek stosujących niraparyb.

W badaniu NOVA, u około 50% pacjentek wystąpiła niedokrwistość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 25% pacjentek niedokrwistość w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości w niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 42 dni, a do wystąpienia niedokrwistości w 3-4 stopniu nasilenia 85 dni. Mediana czasu trwania niedokrwistości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 63 dni, a czasu trwania niedokrwistości w 3-4 stopniu nasilenia 8 dni. Podczas leczenia produktem Zejula może utrzymywać się niedokrwistość niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniu klinicznym w przypadku niedokrwistości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2) i, w razie konieczności, przetoczenia krwinek czerwonych. Leczenie z powodu niedokrwistości przerwano u 1% pacjentek.

Neutropenia

W badaniu PRIMA, u 21% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła neutropenia 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia neutropenii wynosiła 29 dni (zakres: 15 do 421 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 42 dni). Leczenie z powodu neutropenii przerwano u 2% pacjentek stosujących niraparyb.

U około 30% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała neutropenia w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 20% pacjentek neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 27 dni, a do wystąpienia neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia 29 dni. Mediana czasu trwania neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 26 dni, a neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia 13 dni. Z powodu neutropenii około 6% pacjentek leczonych niraparybem podawano dodatkowo G-CSF (ang. Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Leczenie z powodu neutropenii przerwano u 2% pacjentek.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniu PRIMA, u 6% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiło nadciśnienie tętnicze 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiła 50 dni (zakres: 1 do 589 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 12 dni (zakres: 1 do 61 dni). Leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego przerwano u 0% pacjentek.

W badaniu NOVA nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiło u 19,3% pacjentek.

Nadciśnienie tętnicze w 3-4 stopniu nasilenia u 8,2% pacjentek leczonych produktem Zejula. Nadciśnienie tętnicze skutecznie leczono produktami hipotensyjnymi. Z powodu nadciśnienia tętniczego leczenie przerwano u < 1% pacjentek.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Zejula. Nie opisano objawów przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX54.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek. Nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (*BRCA 1* i *BRCA 2*). Przeprowadzono badania surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania przeszczepianego ortotopowo i hodowanego u myszy po pobraniu ksenograftu nowotworu od dawcy ludzkiego (PDX). Wykazano, że niraparyb hamuje wzrost nowotworów z mutacją *BRCA 1* i *BRCA 2*, z mutacją *BRCA* typu „dzikiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach *BRCA* typu „dzikiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika

PRIMA było kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem 3 fazy, w którym pacjentki (n=733) z częściową lub pełną odpowiedzią po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy przyjmujących produkt Zejula lub grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Badanie PRIMA zainicjowano podaniem dawki początkowej 300 mg raz na dobę u 475 pacjentów (z których 317 zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmujących niraparyb, a 158 do grupy przyjmujących placebo) w ciągłych, trwających 28 dni cyklach. Dawka początkowa w badaniu PRIMA uległa zmianie poprzez Zmianę 2 do Protokołu. Od tego momentu, pacjentkom o masie ciała ≥ 77 kg i liczbie płytek $\geq 150,000/\mu\text{l}$ przed rozpoczęciem leczenia, podawano produkt Zejula w dawce 300 mg (3×kapsułki 100 mg) (n=34) lub placebo (3 kapsułki) raz na dobę (n=21), podczas gdy pacjentkom o masie ciała <77 kg lub liczbie płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia <150 000/ μl podawano produkt Zejula w dawce 200 mg (2×kapsułki 100 mg) (n=122) lub placebo (2 kapsułki) raz na dobę (n=61).

Pacjentki zostały losowo przydzielone do grup badanych po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, z leczeniem chirurgicznego lub bez. Pacjentki zostały losowo przydzielone do grup badanych w ciągu 12 tygodni od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii. Pacjentki odbyły ≥ 6 i ≤ 9 cykli leczenia opartego na pochodnych platyny. Po wykonaniu zabiegu cytoredukcji odroczonej pacjentki poddawano ≥ 2 cyklom pooperacyjnego leczenia opartego na pochodnych platyny. Pacjentki, które otrzymywały bewacyzumab z chemioterapią, ale nie mogły stosować bewacyzumabu jako leczenia podtrzymującego nie były wyłączone z badania. Pacjentki nie mogły być wcześniej leczone inhibitorami PARP, w tym produktem Zejula. U pacjentek poddanych chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie zabiegowi cytoredukcji odroczonej, choroba resztkowa mogła być obecna lub nie. Pacjentki z chorobą w III stadium zaawansowania, które przeszły pełną cytoredukcję (tzn. bez obecności choroby resztkowej) po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym były wyłączone z badania. Randomizację stratyfikowano według najlepszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu oparte na pochodnych platyny (odpowiedź pełna lub odpowiedź częściowa), chemioterapia neoadjuwantowa (ang. neoadjuvant chemotherapy, NACT) (tak lub nie) i status pod względem deficytu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD) [dodatni (z deficytem HR) lub ujemny (z prawidłową HR), lub nieokreślony]. Badanie statusu HRD przeprowadzono z wykorzystaniem testu HRD na tkance guza uzyskanej w momencie wstępnej diagnozy. Stężenia CA-125 powinny być prawidłowe (bądź zmniejszenie stężenia CA-125 o $> 90\%$ od wartości początkowych) podczas leczenia pierwszego rzutu, a stan kliniczny powinien być stabilny przez co najmniej 7 dni

Pacjentki rozpoczęły leczenie w 1. dniu 1. cyklu (C1/D1) z zastosowaniem produktu Zejula w dawce 200 mg lub 300 mg, lub kontroli placebo podawanych raz na dobę w ciągłych, trwających 28 dni cyklach. Wizyty kontrolne odbywały się raz w ciągu każdego cyklu (co 4 tygodnie ± 3 dni).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) było kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. Ocenę PFS prowadzono hierarchicznie: najpierw w populacji z deficytem HR, a następnie w populacji ogólnej. Mediana wieku wynosiła 62 lata i mieściła się w zakresie od 32 lat do 85 lat u pacjentek losowo przydzielonych do grupy leczonych produktem Zejula i w zakresie od 33 lat do 88 lat u pacjentek losowo przydzielonych do grupy placebo. 89 procent wszystkich pacjentek należało do rasy białej. 69 procent pacjentek losowo przydzielonych do grupy leczonych produktem Zejula i 71 procent pacjentek losowo przydzielonych do grupy placebo uzyskało na początku badania wynik 0 w skali ECOG. W populacji ogólnej, 65% pacjentek miało chorobę w III stadium zaawansowania, a 35% w IV stadium zaawansowania. W populacji ogólnej u większości pacjentek ($\geq 80\%$) pierwotną lokalizacją guza był jajnik; u większości pacjentek ($> 90\%$) guz był surowiczy. 67 procent pacjentek otrzymywało NACT. U 69 procent pacjentek uzyskano pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. W sumie u 6 pacjentek leczonych niraparybem stosowano wcześniej bewacyzumab w terapii raka jajnika.

W badaniu PRIMA wykazano statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosujących produkt Zejula w porównaniu do placebo w populacji z deficytem HR i populacji ogólnej (Tabela 5 oraz Ryc. 1 i 2).

Drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były PFS oceniony po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) i OS (Tabela 5).

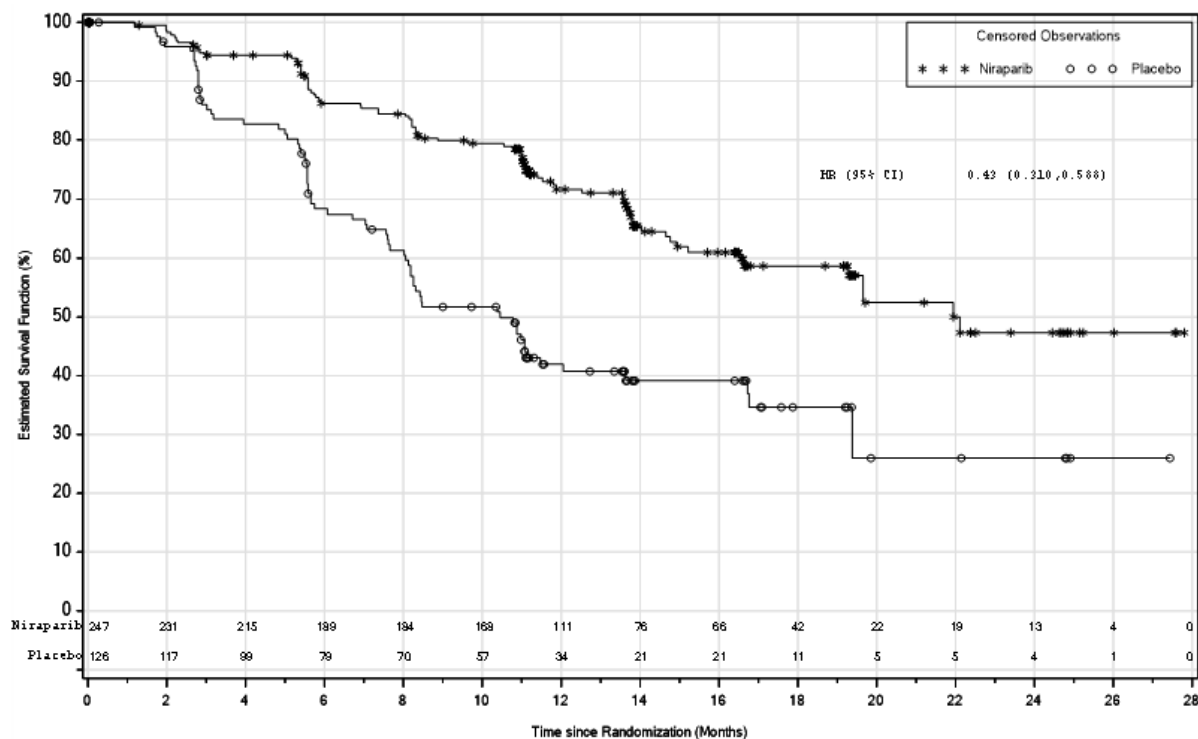
Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności – PRIMA (na podstawie BICR)

	Populacja z deficytem HR		Populacja ogólna	
	Zejula (N=247)	placebo (N=126)	Zejula (N=487)	placebo (N=246)
Mediana PFS (95% CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

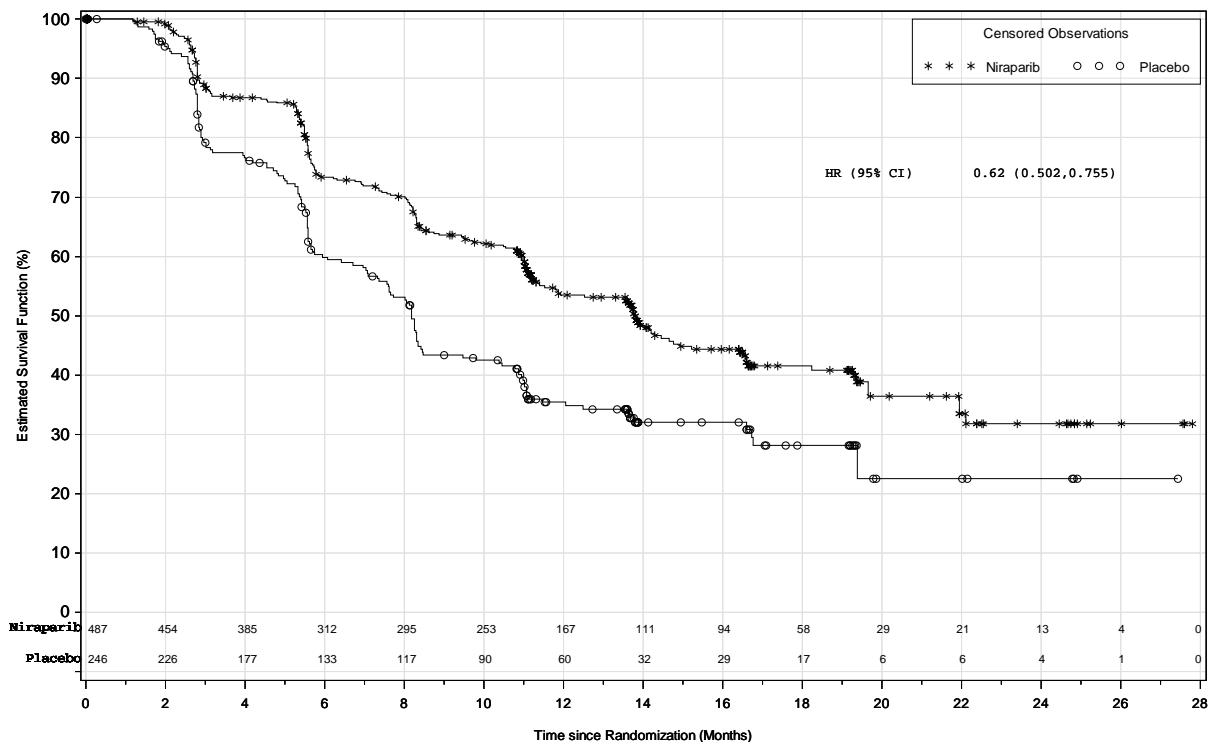
* W momencie pierwotnej oceny PFS, przewidywane dwuletnie przeżycie po randomizacji wynosiło w populacji ogólnej 84% u pacjentów przyjmujących produkt Zejula w porównaniu do 77% u pacjentów przyjmujących placebo

Dane dotyczące PFS2 i OS nie są obecnie wystarczająco dojrzałe.

Ryc. 1: czas przeżycia wolny od progresji choroby u pacjentów z guzami wykazującymi deficyt HR (populacja ITT, N=373)



Ryc. 2: czas przeżycia wolny od progresji choroby w populacji ogólnej (populacja ITT, N=733)



Analiza w podgrupach

W populacji z deficytem HR, w podgrupie pacjentek z rakiem jajnika będących nosicielkami mutacji genu BRCA (N=223), zaobserwowano współczynnik ryzyka wynoszący 0,40 (95% CI [0,27; 0,62]). W podgrupie pacjentek z deficytem HR niebędących nosicielkami mutacji genu BRCA (N=150), zaobserwowano współczynnik ryzyka wynoszący 0,50 (95% CI [0,31; 0,83]). W populacji pacjentek z prawidłową HR (N=249), zaobserwowano współczynnik ryzyka wynoszący 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]).

W podgrupie analiz eksploracyjnych, u pacjentek, które przyjmowały produkt Zejula w dawkach 200 mg lub 300 mg w zależności od wartości masy ciała i liczby płytek krwi na początku badania, wykazano porównywalną skuteczność (PFS oceniany przez badacza) z wartościami współczynnika ryzyka wynoszącymi 0,54 (95% CI [0,33; 0,91]) w populacji z deficytem HR i 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]) w populacji ogólnej. W podgrupie pacjentek z prawidłowym HR zastosowanie dawki 200 mg wydaje się mieć mniejsze działanie terapeutyczne w porównaniu do zastosowania dawki 300 mg.

Leczenie podtrzymujące w nawrotowym raku jajnika

Bezpieczeństwo i skuteczność niraparybu w leczeniu podtrzymującym oceniano w międzynarodowym badaniu fazy III prowadzonym z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (NOVA) u pacjentek z nawrotem głównie słabo (nisko) zróżnicowanego raka surowiczego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które były platynowrażliwe, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) przez okres ponad 6 miesięcy, licząc od przedostatniego cyklu leczenia platyną. Kryteria kwalifikacji do leczenia niraparybem obejmowały: odpowiedź (CR lub PR) na leczenie po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Stężenia CA-125 powinny być prawidłowe (bądź zmniejszenie stężenia CA-125 o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną, a stan kliniczny powinien być stabilny przez co najmniej 7 dni. Pacjentki nie mogły być uprzednio leczone inhibitorem PARP, w tym produktem Zejula. Pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA. W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparybem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1. Pacjentki włączano do grupy gBRCAmut na podstawie analizy

mutacji *gBRCA* w próbkach krwi pobranych przed randomizacją. Badanie mutacji *tBRCA* oraz HRD wykonano za pomocą testu HRD na skrawkach tkankowych pobranych podczas diagnostyki pierwotnej lub podczas wznowy.

Randomizacja w obrębie każdej z kohort uwzględniała: czas do progresji po przedostatnim cyklu chemioterapii platyną przed włączeniem do badania (od 6 do < 12 miesięcy lub \geq 12 miesięcy), stosowanie lub niestosowanie bewacyzumabu podczas przedostatniego lub ostatniego cyklu chemioterapii pochodnymi platyny i ze względu na najlepszą odpowiedź na ostatni cykl chemioterapii pochodnymi platyny (częściowa i pełna odpowiedź na leczenie).

W 1. dniu 1. cyklu (C1/D1) rozpoczynano leczenie niraparybem w dawce 300 mg lub podawaniem placebo raz na dobę trwających 28-dni cyklach. Wizyty kliniczne odbywały się w każdym cyklu raz na 4 tygodnie \pm 3 dni.

W badaniu NOVA u 48% pacjentek w 1. cyklu przerwano leczenie. U około 47% w 2. cyklu leczenie wznowiono w mniejszej dawce.

W badaniu NOVA najczęściej stosowano niraparyb w dawce 200 mg.

Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), bądź na podstawie objawów klinicznych i zwiększenia stężenia CA-125. PFS mierzono od czasu randomizacji do badania (do 8 tygodni po zakończeniu schematu chemioterapii) do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Główny parametr oceny skuteczności w odniesieniu do PFS zdefiniowano na podstawie niezależnej, scentralizowanej oceny metodą ślepej próby i prospektywnie zdefiniowano i oceniano oddzielnie dla kohorty z mutacją *gBRCA* (*gBRCAmut*) i kohorty bez mutacji *gBRCA* (*non-gBRCAmut*).

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały okres bez chemioterapii (ang. chemotherapy-free interval, CFI), czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy, TFST), PFS po pierwszej kolejnej terapii (PFS2), czas do drugiej kolejnej terapii (ang. time to second subsequent therapy, TSST) i całkowity okres przeżycia (ang. overall survival, OS).

W poszczególnych ramionach badania, w kohortach *gBRCAmut* (n = 203) oraz *non-gBRCAmut* (n = 350) w grupach leczonych niraparybem i otrzymujących placebo, uwzględniono i zbalansowano cechy demograficzne, podstawowe parametry kontroli choroby w chwili rozpoczęcia badania oraz wcześniejszą historię leczenia. Mediana wieku wynosiła 57-63 lata w grupach terapeutycznych i kohortach *gBRCA*. U większości uczestniczek w obu kohortach nowotwór był pierwotnie zlokalizowany w jajniku (> 80%). Najczęściej rozpoznawano surowiczy typ histologiczny (> 84%). Znaczny odsetek pacjentek w obu ramionach badania, w obrębie obu kohort otrzymał uprzednio co najmniej 3 linie chemioterapii: 49 % pacjentek leczonych niraparybem w kohorcie *gBRCAmut* i 34 % w kohorcie *non-gBRCAmut*. Większość pacjentek była w wieku od 18 do 64 lat (78 %), należała do rasy białej (86 %) i uzyskała wynik 0 w skali ECOG (68 %).

W kohorcie *gBRCAmut* mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparybem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 14 i 7 cykli). Pacjentki leczone niraparybem częściej kontynuowały leczenie przez ponad 12 miesięcy (54,4 %) niż pacjentki otrzymujące placebo (16,9 %).

W całej kohorcie *non-gBRCAmut* mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparybem (8 cykli) niż w grupie otrzymującej placebo (5 cykli). W grupie otrzymujących niraparyb więcej pacjentek kontynuowało leczenie dłużej niż 12 miesięcy (34,2 %) w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo w okresie dłuższym niż 12 miesięcy (21,1 %).

Wyniki badania potwierdziły główny cel badania – statystycznie istotną poprawę PFS w grupie otrzymującej niraparyb w monoterapii podtrzymującej w porównaniu z grupą placebo w kohorcie *gBRCAmut* (HR: 0,27; 95 % CI* 0,173; 0,410; $p < 0,0001$) oraz łącznie w kohorcie *non-gBRCAmut* (HR 0,45; 95 % CI* 0,338, 0,607; $p < 0,0001$). W Tabeli 6 oraz Ryc. 3 i 4 przedstawiono wyniki dla

głównego punktu końcowego (PFS) w głównej populacji oceny skuteczności leczenia (kohorta gBRCAmut i łącznie kohorty non-gBRCAmut). W analizie czułości PFS przeprowadzonej przez badacza uzyskano następujące wyniki: w kohorcie gBRCAmut (HR 0,27 [95 % CI* 0,182-0,401; $p < 0,0001$]), mediana PFS 14,8 miesiąca (95 % CI* 12,0-16,6) dla grupy leczonej niraparybem i 5,5 miesiąca (95 % CI* 4,9-7,2) dla grupy otrzymującej placebo, natomiast w kohorcie non-gBRCAmut (HR 0,53 [95 % CI* 0,405-0,683; $p < 0,0001$]) – odpowiednio mediana PFS 8,7 miesiąca (95 % CI* 7,3-10,0) dla grupy leczonej niraparybem oraz 4,3 miesiąca (95 % CI* 3,7-5,5) dla grupy otrzymującej placebo.

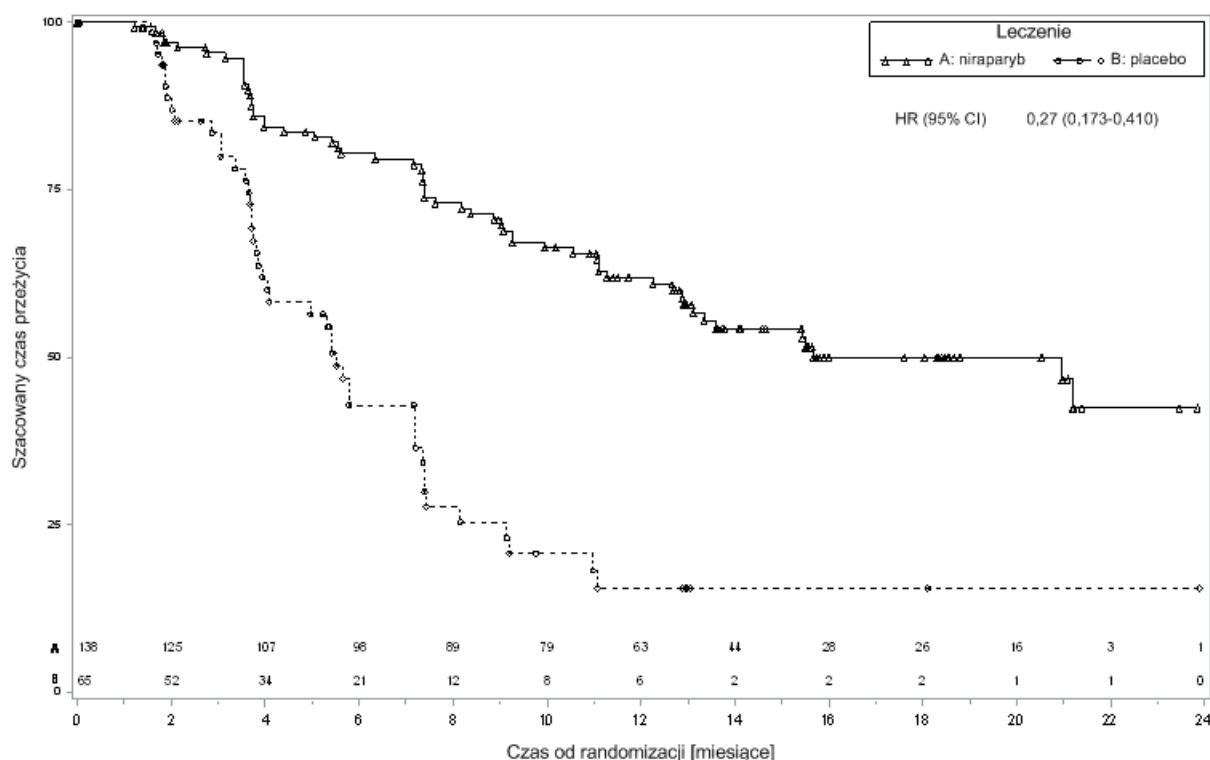
Tabela 6. Podsumowanie podstawowych obiektywnych punktów końcowych badania NOVA

	Kohorta gBRCAmut		Kohorta non-gBRCAmut	
	niraparyb (n = 138)	placebo (n = 65)	niraparyb (n = 234)	placebo (n = 116)
Mediana PFS (95 % CI*)	21,0 (12,9;NR)	5,5 (3,8;7,2)	9,3 (7,2;11,2)	3,9 (3,7;5,5)
Wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (HR) (Nir:placebo) (95 % CI*)	0,27 (0,173;0,410)		0,45 (0,338;0,607)	

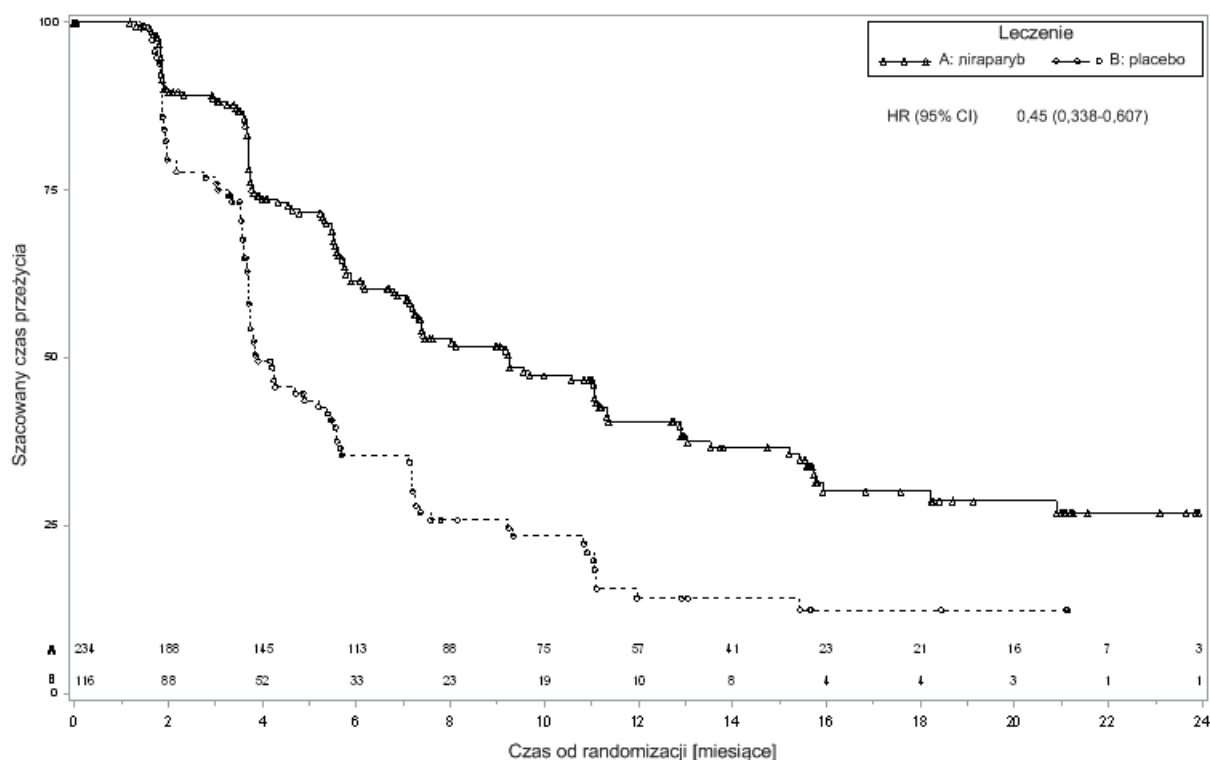
*CI – przedział ufności

Przed ujawnieniem zaślepionych danych badania w produktach tkanki nowotworowej oceniano obecność HRD za pomocą eksperymentalnego testu HRD uwzględniającego trzy pośrednie pomiary niestabilności genomu komórek nowotworowych: utratę heterozygotyczności, zaburzenia równowagi telomerów alleli (ang. *Telomeric allelic imbalance*, TAI) i znaczne uszkodzenia struktury chromosomów (ang. *Large scale state transitions*). W grupie z deficytem HR współczynnik ryzyka wynosił 0,38 (95 % CI: 0,243;0,586, $p < 0,0001$). W grupie z prawidłową HR współczynnik ryzyka wynosił 0,58 (95 % CI: 0,361;0,922, $p = 0,0226$). Zastosowany eksperymentalny test nie pozwalał na ustalenie, dla których pacjentek leczenie podtrzymujące niraparybem będzie korzystne.

Ryc. 3: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji dla kohorty gBRCAmut na podstawie oceny IRC (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, n = 203)



Ryc. 4: Krzywa Kaplana Meiera przeżycia bez progresji dla kohorty non-*gBRCA*mut na podstawie oceny IRC (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, n = 350)



Ocena drugorzędowych punktów końcowych, CFI, TFST i PFS2, wykazała statystycznie istotne i trwale działanie lecznicze w grupie leczonej niraparybem w kohorcie *gBRCA*mut i ogólnie w kohorcie non-*gBRCA*mut (Tabela 7).

Tabela 7. Drugorzędowe punkty końcowe*

Punkt końcowy	Kohorta <i>gBRCA</i> mut		Kohorta <i>gBRCA</i> non-mut	
	Zejula n = 138	placebo n = 65	Zejula n = 234	placebo n = 116
Interwał bez chemioterapii				
Mediana (95 % CI) [m-ce]	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
Wartość p	< 0,001		< 0,001	
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia				
Mediana (95 % CI) [m-ce]	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
Wartość p	< 0,001		< 0,001	
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Okres przeżycia bez progresji 2				
Mediana (95 % CI) [m-ce]	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)

Punkt końcowy	Kohorta gBRCAmut		Kohorta gBRCAnon-mut	
	Zejula n = 138	placebo n = 65	Zejula n = 234	placebo n = 116
Wartość p	0,006		0,03	
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

* CI – przedział ufności, g BRCAmut – mutacja germinalna BRCA i NR – nie osiągnięto wyniku

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanych kwestionariuszy (FOSI i EQ-5D) wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparybem nie zgłaszały różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Zejula we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z rozpoznaniem raka jajnika (z wyjątkiem mięsakomięśniaka prążkowanokomórkowego i nowotworów germinalnych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu niraparybu w pojedynczej dawce 300 mg na czczo u zdrowych osób niraparyb w osoczu wykrywano po 30 minutach od podania, a średnie stężenie maksymalne (C_{max}) wynoszące 804 ng/ml (%CV:50,2%) występowało po około 3 godzinach od podania. Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek niraparybu od 30 mg do 400 mg raz na dobę, obserwowano 2-3 krotną kumulację leku.

Ekspozycja ogólnoustrojowa (C_{max} i AUC) dla niraparybu zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie 30-400 mg. Biodostępność bezwzględna niraparybu wynosi około 73%, co wskazuje na minimalny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej niraparybu, zmienność osobniczą biodostępności oszacowano współczynnikiem zmienności (ang. coefficient of variation, CV) wynoszącym 31%.

Po podaniu z pokarmem wysokotłuszczowym nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki niraparybu w dawce 300 mg.

Dystrybucja

Niraparyb wiąże się w umiarkowanym stopniu (83,0%) z białkami ludzkiego osocza, głównie z albuminą. Na podstawie analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych ocenia się, że pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) niraparybu u pacjentek z chorobą nowotworową (CV 116%) wynosił 1311 l (u pacjenta o masie ciała 70 kg), wskazując na rozległą dystrybucję leku w tkankach.

Metabolizm

Niraparyb jest metabolizowany głównie przez karboksyloesterazy (CE) do głównego nieaktywnego metabolitu M1. W badaniu bilansu leku w organizmie ustalono, że główne metabolity leku w krążeniu ustrojowym to M1 (który powstaje po glukuronidacji M1) i M10.

Eliminacja

Po podaniu doustnym niraparybu w pojedynczej dawce 300 mg średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 48-51 godzin (około 2 dni). Na podstawie analizy farmakokinetycznych danych populacyjnych u pacjentek z chorobą nowotworową szacuje się, że pozorny całkowity klirens

(CL/F) niraparybu wynosi 16,5 l/godzinę (CV 23,4%).

Niraparyb jest głównie wydalany z żółcią i moczem. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg niraparybu znakowanego ^{14}C , w ciągu 21 dni w moczu i stolcu odzyskano średnio 86,2% (zakres 71-91%) podanej dawki. W moczu odzyskano 47,5% (zakres 33,4-60,2%) a w stolcu 38,8% (zakres 28,3-47,0%) całkowitej radioaktywności dawki. W łącznej analizie próbek z 6-dniowej zbiórki w moczu odzyskano 40,0% dawki (głównie w postaci metabolitów), a w stolcu 31,6 % dawki (głównie w postaci niezmienionego niraparybu).

Szczególne grupy pacjentek

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że u pacjentek z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaburzenia czynności nerek wystąpiło nieznaczne zmniejszenie klirensu niraparybu, w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek (7%-17% większa ekspozycja u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 17%-38% większa ekspozycja u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek). Przyjęto że różnice w ekspozycji nie wymagają dostosowania dawki. W badaniach klinicznych nie uczestniczyły pacjentki z występującymi przed rozpoczęciem leczenia ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub hemodializowane z powodu schyłkowej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie danych z prób klinicznych nie stwierdzono wpływu na klirens niraparybu u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n=155) rozpoznanymi przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem, w którym zaburzenia czynności wątroby klasyfikowano z zastosowaniem kryteriów NCI-ODWG, wartość AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8) była 1,56 (90% CI: 1,06 do 2,30) razy większa niż AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n = 9) po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki niraparybu (patrz punkt 4.2). Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na C_{max} niraparybu ani na wiązanie niraparybu z białkami. Farmakokinetyka niraparybu nie była oceniana u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała, wiek i rasa

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że zwiększenie masy ciała powoduje zwiększenie objętości dystrybucji. Nie zaobserwowano wpływu masy ciała na klirens niraparybu i ekspozycję całkowitą. Z farmakokinetycznego punktu widzenia nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała,

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że klirens niraparybu zmniejsza się z wiekiem. Przewiduje się, że przeciętna ekspozycja u pacjentki w wieku 91 lat będzie 23% większa, niż u pacjentki w wieku 30 lat. Nie uważa się, by konieczne było dostosowanie dawki ze względu na wiek.

Dane w obrębie różnych ras są niewystarczające, aby określić wpływ rasy na farmakokinetykę niraparybu

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań farmakokinetyki niraparybu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania

W warunkach *in vitro* stwierdzono, że niraparyb powoduje hamowanie aktywności transportera dopaminy DAT w stężeniach niższych niż terapeutyczne stosowane u ludzi. U myszy po podaniu pojedynczych dawek niraparybu stwierdzono zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy

i jej metabolitów w korze mózgowej. W jednym z dwóch badań dawek pojedynczych stwierdzono ograniczenie aktywności ruchowej u myszy. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów i psów otrzymujących dawki analogiczne lub niższe od stosowanych u ludzi nie stwierdzono zmian behawioralnych i (lub) zaburzeń parametrów neurologicznych.

Toksyczność dawek wielokrotnych

U szczurów i psów obserwowano hamowanie spermatogenezy po podaniu dawek mniejszych niż terapeutyczne. Zjawisko to było to w znacznym stopniu odwracalne w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia.

Genotoksyczność

Nie wykazano działania mutagennego niraparybu w teście bakteryjnej mutacji odwrotnej (Amesa). Stwierdzono natomiast działanie klastogenne *in vitro* w teście aberracji chromosomowych u ssaków oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym komórek szpiku kostnego szczurów. Działanie klastogenne jest następstwem zaburzenia stabilności genomu wskutek zamierzonego działania farmakologicznego niraparybu i wskazuje na ryzyko działania genotoksycznego u ludzi.

Działanie toksyczne na rozród

Nie prowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej niraparybu.

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań rakotwórczości niraparybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki

Magnezu stearynian

Laktoza jednowodna

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Erytrozyna (E 127)

Tartrazyna (E 102)

Barwnik nadruku

Szelak (E 904)

Glikol propylenowy (E 1520)

Potasu wodorotlenek (E 525)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Sodu wodorotlenek (E 524)

Powidon (E 1201)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister perforowany podzielny na dawki pojedyncze Aclar/PCV/Aluminium w pudełkach zawierających po 84 × 1, 56 × 1 i 28 × 1 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badania dotyczące skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation efficacy studies, PAES): w celu dalszej oceny skuteczności niraparybu w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high	31 grudnia 2025

grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć pochodzące z badania PRIMA: końcową analizę OS, zaktualizowane analizy TEST, PFS-2 i wyniki kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	
---	--

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zejula 100 mg kapsułki twarde
niraparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparybu, co odpowiada 100 mg niraparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i tartrazynę (E 102). Dodatkowe informacje zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułka twarda

84 × 1 kapsułek twardych

56 × 1 kapsułek twardych

28 × 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE' A
--

ZEJULA

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zejula 100 mg kapsułki twarde
niraparyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zejula 100 mg kapsułki twarde niraparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zejula i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zejula
3. Jak przyjmować lek Zejula
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zejula
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zejula i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zejula i jakie ma działanie

Zejula zawiera substancję czynną o nazwie niraparyb. Niraparyb to lek przeciwnowotworowy należący do grupy określanej jako inhibitory PARP. Inhibitory PARP blokują enzym nazywany polimerazą poli(adenozynodisfosforbozy) (PARP). PARP ułatwia naprawę uszkodzonego DNA w komórkach i dlatego zablokowanie działania tego enzymu uniemożliwia naprawę DNA w komórkach nowotworu. Powoduje to śmierć komórek nowotworu i w ten sposób pomaga opanować chorobę.

W jakim celu stosuje się lek Zejula

Lek Zejula stosuje się u dorosłych kobiet w leczeniu raka jajnika, jajowodu (część układu rozrodczego kobiety łącząca jajniki i macicę) lub otrzewnej (błona wyściełająca jamę brzuszną).

Lek jest stosowany:

- po pierwszej skutecznej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny lub
- gdy wystąpił nawrót nowotworu po wcześniejszej skutecznej standardowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zejula

Kiedy nie przyjmować leku Zejula:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na niraparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli u pacjentki wystąpi jeden z poniższych objawów przed rozpoczęciem leczenia albo w jego trakcie, należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

Mała liczba komórek krwi

Lek Zejula zmniejsza liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość), białych krwinek (neutropenia) lub płytek krwi (małopłytkowość). Należy zwrócić uwagę na takie objawy i dolegliwości jak gorączka, zakażenie, nieprawidłowe, trwające dłużej niż zwykle krwawienia lub siniaki (więcej informacji – patrz punkt 4). Podczas leczenia lekarz zleci regularne kontrolne badania krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

Rzadko, niedobór krwinek może być oznaką ciężkiej choroby szpiku określanej jako „zespół mielodysplastyczny” (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub „ostra białaczka szpikowa” (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML). Lekarz może zlecić badanie szpiku kostnego w celu wykrycia tych chorób.

Nadciśnienie tętnicze

Lek Zejula może powodować wysokie ciśnienie krwi, które w niektórych przypadkach może być ciężkie. Podczas leczenia lekarz będzie regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Może również przepisać lek na nadciśnienie oraz w razie konieczności dostosować dawkę leku Zejula. Lekarz może zalecić kontrolowanie ciśnienia tętniczego w domu i poinstruować o konieczności kontaktu z nim w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Rzadko występujące neurologiczne działanie niepożądane, znane jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) było związane z zastosowaniem leku Zejula. Jeśli u pacjenta występują ból głowy, zaburzenia widzenia, dezorientacja lub napad drgawkowy z towarzyszącym wysokim ciśnieniem krwi lub bez, powinien on skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku Zejula nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie tego leku nie było badane w tej grupie wiekowej.

Zejula a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Zejula podczas ciąży, ponieważ może to być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Zejula i przez 1 miesiąc od zażycia ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz poprosi o poddanie się testowi ciążowemu, aby potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Zejula, powinna o tym natychmiast poinformować lekarza.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku Zejula, jeśli pacjentka karmi piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, musi przerwać karmienie przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zejula. Karmienie piersią można wznowić nie wcześniej niż po 1 miesiącu po przyjęciu ostatniej dawki leku. Przed zastosowaniem leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Zejula może występować osłabienie, brak koncentracji, zmęczenie lub zawroty głowy. Z tego powodu lek Zejula może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i

obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Zejula zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Zejula zawiera tartrazynę (E 102)

Substancja ta może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Zejula

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu raka jajnika, gdy skuteczna była pierwsza chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny

Zalecana dawka początkowa to 200 mg (dwie kapsułki po 100 mg), przyjmowane jednocześnie, raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia masa ciała pacjentki ≥ 77 kg, a liczba płytek krwi $\geq 150,000/\mu\text{l}$, zalecana dawka to 300 mg (trzy kapsułki po 100 mg), przyjmowane jednocześnie, raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

W leczeniu nawrotowego raka jajnika

Zalecana dawka początkowa to 300 mg (trzy kapsułki po 100 mg) przyjmowane jednocześnie, raz na dobę. Lek można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Lek Zejula należy przyjmować w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Przyjmowanie leku przed snem może złagodzić uczucie nudności.

Lekarz może dostosować dawkę początkową w przypadku problemów dotyczących wątroby.

Należy połykać kapsułki w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać ani nie kruszyć kapsułek.

Lekarz może zalecić mniejszą dawkę, jeśli wystąpią działania niepożądane (np. nudności, zmęczenie, nieprawidłowe, trwające dłużej niż zwykle krwawienia/siniaki, niedokrwistość).

Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjentki. Lek Zejula będzie stosowany, jeśli leczenie będzie korzystne dla pacjentki i nie wystąpią niedopuszczalne działania niepożądane.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zejula

Jeśli pacjentka zażyje dawkę większą niż zalecana, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Zejula

Jeśli pacjentka pominęła dawkę lub wymiotowała po przyjęciu leku, nie powinna przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy bezzwłocznie powiadomić lekarza, jeśli pacjentka zauważy którekolwiek z poniższych

CIEŻKICH działań niepożądanych – pacjentka może wymagać pilnego leczenia:

Bardzo często (mogą występować u 1 na 10 osób lub częściej)

- Siniaki lub krwawienie po urazach trwające dłużej niż zwykle – objawy te mogą świadczyć o zmniejszonej liczbie płytek krwi (małopłytkowości).
- Dusznosc, uczucie silnego zmęczenia, bledosc skóry lub szybkie bicie serca – objawy te mogą świadczyć o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistości).
- Gorączka lub zakażenie – zmniejszona liczba białych krwinek (neutropenia) może zwiększyć ryzyko zakażenia. Objawy mogą obejmować gorączkę, dreszcze, uczucie osłabienia lub splątanie, kaszel, ból lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu.
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia).

Często (mogą występować u 1 na 10 osób lub rzadziej)

- Reakcje alergiczne (w tym ciężka reakcja alergiczna mogąca zagrażać życiu). Do objawów należą uwypuklona i swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk – czasem twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w oddychaniu oraz omdlenia lub utratę przytomności.

Rzadko (mogą występować 1 na 1000 osób lub rzadziej)

- Nagłe zwiększenie ciśnienia krwi, które może wymagać pilnej interwencji medycznej, może prowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych i które może zagrażać życiu.
- Stan mózgu z objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, dezorientacja i zaburzenia widzenia (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii lub PRES), który wymaga pilnej interwencji medycznej, może prowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych i który może zagrażać życiu.

Jeśli wystąpią inne działania niepożądane, należy omówić to z lekarzem. Mogą wystąpić:

Bardzo często (mogą występować u 1 na 10 osób lub częściej)

- Nudności
- Zgaga (niestrawność)
- Zmniejszenie liczby białych krwinek
- Zmniejszenie liczby płytek krwi
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Uczucie zmęczenia
- Uczucie osłabienia
- Zaparcia
- Wymioty
- Ból brzucha
- Bezsenność
- Ból głowy
- Zmniejszenie apetytu
- Katar lub uczucie zatkanego nosa
- Biegunka
- Dusznosc
- Ból pleców
- Ból mięśni
- Nadciśnienie tętnicze
- Niestrawność
- Zawroty głowy
- Kaszel
- Zakażenie układu moczowego
- Kołatania serca (uczucie przerywanego lub silniejszego niż zwykle bicia serca)

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób lub rzadziej)

- Wysypka skórna występująca pod wpływem światła, podobna do oparzeń słonecznych
- Opuchnięcie stóp, kostek, nóg i (lub) rąk
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- Zapalenie lub obrzęk dróg oddechowych znajdujących się między nosem i jamą ustną a płucami, zapalenie oskrzeli.
- Wzdęcia
- Uczucie lęku, nerwowość lub niepokój
- Uczucie smutku, przygnębienia
- Krwawienie z nosa
- Zmniejszenie masy ciała
- Bóle mięśni
- Zaburzenia koncentracji, rozumienia, pamięci i myślenia (zaburzenia poznawcze)
- Zaczerwienienie oczu
- Szybkie bicie serca, mogące powodować zawroty głowy, bóle w klatce piersiowej lub duszność
- Suchość w jamie ustnej
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) przewodu pokarmowego
- Wysypka
- Zwiększone wyniki niektórych parametrów dotyczących krwi
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi
- Zaburzenia smaku

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób lub rzadziej)

- Zmniejszenie liczby krwinek białych, czerwonych i płytek krwi,
- Stan dezorientacji,
- Zapalenie płuc, które może powodować, duszność i trudności w oddychaniu (niezakaźne zapalenie płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjentki wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zejula

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie lub oznaki świadczące o próbach otwarcia opakowania przez osoby niepowołane.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Zejula

- Substancją czynną leku jest niraparyb. Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparybu w ilości równoważnej 100 mg niraparybu.
- Pozostałe składniki:
Zawartość kapsułki: magnezu stearynian, laktoza jednowodna
Otoczka kapsułki: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, błękit brylantowy FCF (E 133), erytrozyna (E 127), tartrazyna (E 102)
Tusz nadruku: szelak (E 904), glikol propylenowy (E 1520), wodorotlenek potasu (E 525), czarny tlenek żelaza (E 172), wodorotlenek sodu (E 524), powidon (E 1201) i tytanu dwutlenek (E171).

Lek zawiera laktozę i tartrazynę - patrz punkt 2.

Jak wygląda Zejula i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Zejula mają biały, nieprzezroczysty korpus i fioletowe, nieprzezroczyste wieczko. Na białym nieprzezroczystym korpusie kapsułki widnieje czarny nadruk „100 mg”, a na fioletowym wieczku biały nadruk „Niraparib”. Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.

Kapsułki twarde są pakowane w blistry zawierające po:

- 84 × 1 kapsułek twardych
- 56 × 1 kapsułek twardych
- 28 × 1 kapsułek twardych

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксосмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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 Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

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 d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

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 (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji niraparyb, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zaburzeń poznawczych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, badań klinicznych i monitorowania po wprowadzeniu do obrotu, w tym w dziewięciu przypadkach bliski związek czasowy, a w dwóch przypadkach nawrót objawów po odstawieniu i ponownym podaniu leku, PRAC uważa, że związek przyczynowy między niraparybem a zaburzeniami poznawczymi jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających niraparyb powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji niraparyb komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną niraparyb pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.