

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zejula 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης τον χρωστικό παράγοντα ταρτραζίνη (E 102) [0,0172 mg].

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Σκληρό καψάκιο περίπου 22 mm × 8 mm. Λευκό σώμα φέρον τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρού χρώματος καπάκι φέρον τη σήμανση «Niraparib» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zejula ενδείκνυται:

- για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Zejula πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 77 kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 150.000/\mu\text{L}$, η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Θεραπεία συντήρησης για υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών

Η δόση είναι τρία σκληρά καψάκια των 100 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα με συνολική ημερήσια δόση 300 mg.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η χορήγηση πριν από την κατάκλιση είναι μία πιθανή μέθοδος διαχείρισης της ναυτίας.

Συνιστάται όπως η θεραπεία συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τοξικότητας.

Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν την επόμενη δόση την κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

Γενικά, συνιστάται όπως εν πρώτοις διακόπτεται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να ανανήψει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχίσει στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας στη χαμηλότερη δόση. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες		
Αρχικό επίπεδο δόσης	200 mg	300 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	100 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg)
Δεύτερη μείωση της δόσης	Διακοπή φαρμακευτικής αγωγής.	100 mg/ημέρα* (ένα καψάκιο των 100 mg)

*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 100 mg/ημέρα, το Zejula θα πρέπει να διακόπτεται.

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Μη αιματολογικές CTCAE* \geq Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία.	Πρώτη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none">• Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

	<p>Δεύτερη εκδήλωση:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης; ενέργειας. • Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
CTCAE \geq Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

*CTCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
<p>Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.</p>	
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάγγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα	<ul style="list-style-type: none"> • Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 10.000/\mu\text{L}$, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. • Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	<p>Πρώτη εκδήλωση:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανάραξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση. • Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75.000/\mu\text{L}$ οποτεδήποτε, επανάραξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	<p>Δεύτερη εκδήλωση:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως
Ουδετερόφιλα $< 1.000/\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dL}$	<ul style="list-style-type: none"> • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
	<ul style="list-style-type: none"> στο $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ή της αιμοσφαιρίνης στο $\geq 9 \text{ g/dL}$. Επανάραξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)	<ul style="list-style-type: none"> Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.

Θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος

Περίπου 25 % των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25 % των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΦ Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78 %) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53 %). Μόνο 13 % των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξετάζεται δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένες ασθενείς (≥ 65 ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας.

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασιούνται ή να θρυμματίζονται.

Το Zejula μπορεί να λαμβάνεται είτε με τροφή είτε χωρίς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστώνται εξετάσεις πλήρους αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριάς μορφής εμμένουσα αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματίζεται.

Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά.

Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτυχθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαινόταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλατίνας και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούντες ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών.

Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης

Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ήμερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματίζεται στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιατρικώς σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή.

Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI).

Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή.

Κύηση/αντισύλληψη

Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Λακτόζη

Τα σκληρά καψάκια Zejula περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Ταρτραζίνη (E 102)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρτραζίνη (E 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο συνδυασμός νιραπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί.

Τα δεδομένα για τη νιραπαρίμπη σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίμπη

Η νιραπαρίμπη ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4)

Η νιραπαρίμπη είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστερασών (CE) και των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT) *in vivo*. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της νιραπαρίμπης είναι ελάχιστος *in vivo*. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή επάγουν τα ένζυμα CYP (π.χ. ριφαμπίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη).

Νιραπαρίμπη ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2)

Η νιραπαρίμπη είναι υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο

κίνδυνος κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον απίθανος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμιδοαρόνη, βεραπαμίλη) ή την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. οσιμερτινίμη, βελπατασβίρη και ελτρομβοπάγη).

Η νιραπαρίμητη δεν είναι υπόστρωμα της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυφαρμακευτική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεύων μεταβολίτης M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίμητη δεν είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα εξόδου φαρμάκων και τοξινών των (MATE) 1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο.

Νιραπαρίμητη ως υπόστρωμα μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1)
Ούτε η νιραπαρίμητη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ή μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτοχρόνως με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. γεμφιπροξίλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. ντολουτεγκραβίρη).

Νιραπαρίμητη ως υπόστρωμα των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2)
Ούτε η νιραπαρίμητη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτοχρόνως με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 (π.χ. προβενεκίδη) ή OAT3 (π.χ. προβενεκίδη, δικλοφαινάκη), ή OCT2 (π.χ. σιμετιδίνη, κινιδίνη).

Επίδραση της νιραπαρίμητης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4)
Ούτε η νιραπαρίμητη ούτε ο M1 είναι αναστολέας των όποιων ενζύμων CYP μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5.

Ακόμη κι αν και δεν αναμένεται η όποια αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυνητικότητα αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει εξακριβωθεί σε σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της νιραπαρίμητης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμητη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κικλοσπορίνη, τακρόλιμους, αλφεντανίλη, εργοταμίνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη και αλοφαντρίνη).

Αναστολή των UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφερασών (UGTs)

Η νιραπαρίμητη δεν εμφάνισε ανασταλτική δράση έναντι των ισομορφών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίμητη είναι ελάχιστη.

Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4)

Ούτε η νιραπαρίμητη ούτε ο M1 είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίμητη επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμητη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροπινιρόλη).

Αναστολή των μεταφορέων εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2)

Η νιραπαρίμητη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίμητη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$ και $5,8 \mu\text{M}$, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορέων εκροής, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμητη

συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (ιρινοτεκάνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και μεθοτρεξάτη).

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC_{50} 0,18 μ M και $\leq 0,14$ μ M, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μετφορμίνη).

Ο κύριος πρωτεύων μεταβολίτης M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gr, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2.

Αναστολή μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1)

Ούτε η νιραπαρίμπη ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3).

In vitro, η νιραπαρίμπη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με $IC_{50} = 34,4$ μ M. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμπη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετφορμίνη.

Αναστολή μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2)

Ούτε η νιραπαρίμπη ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2).

Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μένουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίμπη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργειών θανατηφόρων για το έμβρυο, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που

παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε $\geq 10\%$ των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία, αϋπνία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξάψεις.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες $> 1\%$ (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4).

Οι συχνότητες εκδήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σταθερή αρχική δόση Zejula 300 mg/ημέρα (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών PRIMA και NOVA)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Λοίμωξη του ουροποιητικού Συχνές Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία Όχι συχνές Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία Συχνές Λευκοπενία Όχι συχνές Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Υπερευαισθησία [†]	Όχι συχνές Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη Συχνές Υποκαλιαιμία	Συχνές Υποκαλιαιμία Όχι συχνές Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές Αϋπνία Συχνές Άγχος, κατάθλιψη Όχι συχνές	Όχι συχνές Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
	Συγγυτική κατάσταση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Κεφαλαλγία, ζάλη Συχνές Δυσγευσία Σπάνιες Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)**	Όχι συχνές Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές Αίσθημα παλμών Συχνές Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές Υπέρταση Σπάνιες Υπερτασική κρίση	Συχνές Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα Συχνές Επίσταξη Όχι συχνές Πνευμονίτιδα	Όχι συχνές Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία Συχνές Ξηροστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	Συχνές Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος Όχι συχνές Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	Όχι συχνές Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Οσφυαλγία, αρθραλγία Συχνές Μυαλγία	Όχι συχνές Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση, εξασθένιση Συχνές Περιφερικό οίδημα	Συχνές Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους	Συχνές Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) Όχι συχνές Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 4.02

** Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίμπη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη

μονοθεραπείας ENGOT-OV16.

† Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιας ή χαμηλότερης συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4).

Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσά τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίμπη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλες για θεραπεία με Zejula είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) \geq 1.500 κύτταρα/ μ L, αιμοπετάλια \geq 100.000 κύτταρα/ μ L και αιμοσφαιρίνη \geq 9 g/dL (NOVA) ή \geq 10 g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού ≥ 3 η θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Θρομβοπενία

Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 34 % των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από $180 \times 10^9/L$, σημειώθηκε θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76 % και 45 % των ασθενών αντίστοιχως. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχως. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δοσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2 %. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών.

Στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13 %) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα,

εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πετέχειας και αιματώματος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν πανκυτταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $180 \times 10^9/L$. Περίπου το 76 % των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ($< 180 \times 10^9/L$) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 45 % των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε < 1 % των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Ανααιμία

Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ανααιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ανααιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 50 % των ασθενών εκδήλωσαν ανααιμία οποιουδήποτε βαθμού και 25 % εκδήλωσαν ανααιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ανααιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια ανααιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Ανααιμία οποιουδήποτε βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της ανααιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω ανααιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών.

Ουδετεροπενία

Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 30 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού και 20 % των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2 % των ασθενών.

Υπέρταση

Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών.

Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιουδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2 % των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε < 1 % των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX54.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των ενζύμων PARP (PARP-1 και PARP-2) της πολυμεράσης της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (ADP-ribose), τα οποία παίζουν ένα ρόλο στην αποκατάσταση του DNA. Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η κυτταροτοξικότητα η προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη μπορεί να συνεπάγεται την αναστολή της ενζυματικής δράσης των PARP και τον αυξανόμενο σχηματισμό συμπλόκων PARP-DNA με αποτέλεσμα ζημιά στο DNA, απόπτωση και το θάνατο κυττάρων. Παρατηρήθηκε αυξημένη κυτταροτοξικότητα προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη σε σειρές κυττάρων όγκων με ή χωρίς ανεπάρκεια στα κατασταλτικά γονίδια όγκων 1 και 2 του καρκίνου του μαστού (BRCA). Σε ορθότοπους όγκους ξеноμοσχέυματος (PDX) που προήλθαν από ασθενείς με υψηλού βαθμού ορώδη καρκίνο των ωοθηκών, που αναπτύχθηκαν σε ποντικούς η νιραπαρίμπη έχει επιδειχθεί να μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε μεταλλαγμένο BRCA 1 και 2, BRCA wild-type αλλά με ανεπάρκεια ομολόγου ανασυνδυασμού (HR) και σε όγκους που είναι BRCA wild-type και χωρίς ανιχνεύσιμη ανεπάρκεια HR.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών

Η PRIMA ήταν μία Φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία οι ασθενείς (n=733) που είχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη Zejula ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη PRIMA ξεκίνησε με αρχική δόση 300 mg QD σε 475 ασθενείς (εκ των οποίων 317 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της νιραπαρίμπης και 158 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Η αρχική δόση στη μελέτη PRIMA άλλαξε με την Τροποποίηση 2 του Πρωτοκόλλου. Από εκείνο το σημείο και πέρα, στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη ≥ 77 kg και αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη $\geq 150.000/\mu\text{L}$ χορηγήθηκε Zejula 300 mg (3 καψάκια των 100 mg) (n=34) ή εικονικό φάρμακο (3 καψάκια) ημερησίως (n=21), ενώ στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη < 77 kg ή αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη $< 150.000/\mu\text{L}$ χορηγήθηκε Zejula 200 mg (2 καψάκια των 100 mg) (n=122) ή εικονικό φάρμακο (2 καψάκια) ημερησίως (n=61).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα με/χωρίς χειρουργική επέμβαση. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν εντός 12 εβδομάδων από την πρώτη ημέρα του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας. Τα άτομα είχαν θεραπεία με ≥ 6 και ≤ 9 κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Μετά από μεσοδιαστήματα χειρουργικής επέμβασης, τα άτομα είχαν ≥ 2 μετεγχειρητικούς κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς που είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη μαζί με τη χημειοθεραπεία αλλά δεν μπορούσαν να λάβουν μπεβασιζουμάμπη ως θεραπεία συντήρησης δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αναστολέα PARP, συμπεριλαμβανομένου του Zejula. Οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε

δευτερογενή ενδιάμεση κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση μπορούσαν να έχουν ορατή υπολειμματική ή μη υπολειμματική νόσο. Οι ασθενείς με νόσο Σταδίου III που είχαν πλήρη κυτταρομείωση (δηλ., απουσία ορατής υπολειμματικής νόσου) μετά την πρωτογενή χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την καλύτερη ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής με πλατίνα (πλήρης ανταπόκριση έναντι μερικής ανταπόκρισης), τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT) (Ναι ή Όχι) και την κατάσταση ως προς την ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) [θετικότητα (ανεπάρκεια HR) ή αρνητικότητα (επάρκεια HR) ή απροσδιόριστη κατάσταση]. Ο έλεγχος για HRD διενεργήθηκε μέσω της δοκιμασίας HRD σε καρκινικό ιστό που είχε ληφθεί κατά το χρόνο της αρχικής διάγνωσης. Τα επίπεδα CA-125 πρέπει να βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος (ή μείωση του CA-125 κατά > 90%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής της ασθενούς και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Οι ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 (Κ1/Η1) με χορήγηση Zejula 200 ή 300 mg ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου QD σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Επισκέψεις στην κλινική πραγματοποιούνταν σε κάθε κύκλο (4 εβδομάδες ± 3 ημέρες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως προσδιορίστηκε βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1. Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν ένας κύριος δευτερεύων στόχος. Ο έλεγχος της PFS διεξήχθη ιεραρχικά: πρώτα στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στη συνέχεια στο συνολικό πληθυσμό. Το εύρος της διάμεσης ηλικίας των 62 ετών κυμαινόταν από 32 έως 85 έτη στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Zejula και από 33 έως 88 έτη στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Το 89% όλων των ασθενών ήταν λευκές. Το 69% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Zejula και το 71% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο είχαν ECOG 0 στην έναρξη της μελέτης. Στο συνολικό πληθυσμό, το 65% των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου III και το 35% είχαν νόσο Σταδίου IV. Στο συνολικό πληθυσμό, η κύρια θέση του όγκου στις περισσότερες ασθενείς (≥ 80%) ήταν η ωοθήκη. οι περισσότερες ασθενείς (> 90%) είχαν όγκους με ορολογική ιστολογία. Το 67% των ασθενών έλαβαν NACT. Το 69% των ασθενών είχαν πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Συνολικά, 6 ασθενείς υπό θεραπεία με νιραπαρίμπη είχαν λάβει μετρεβασιζουμάμπη ως προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Στη μελέτη PRIMA καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Zejula, έναντι του εικονικού φαρμάκου, στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στο συνολικό πληθυσμό (Πίνακας 5 και Σχήματα 1 και 2).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την PFS μετά την πρώτη επόμενη θεραπεία (PFS2) και την OS (Πίνακας 5).

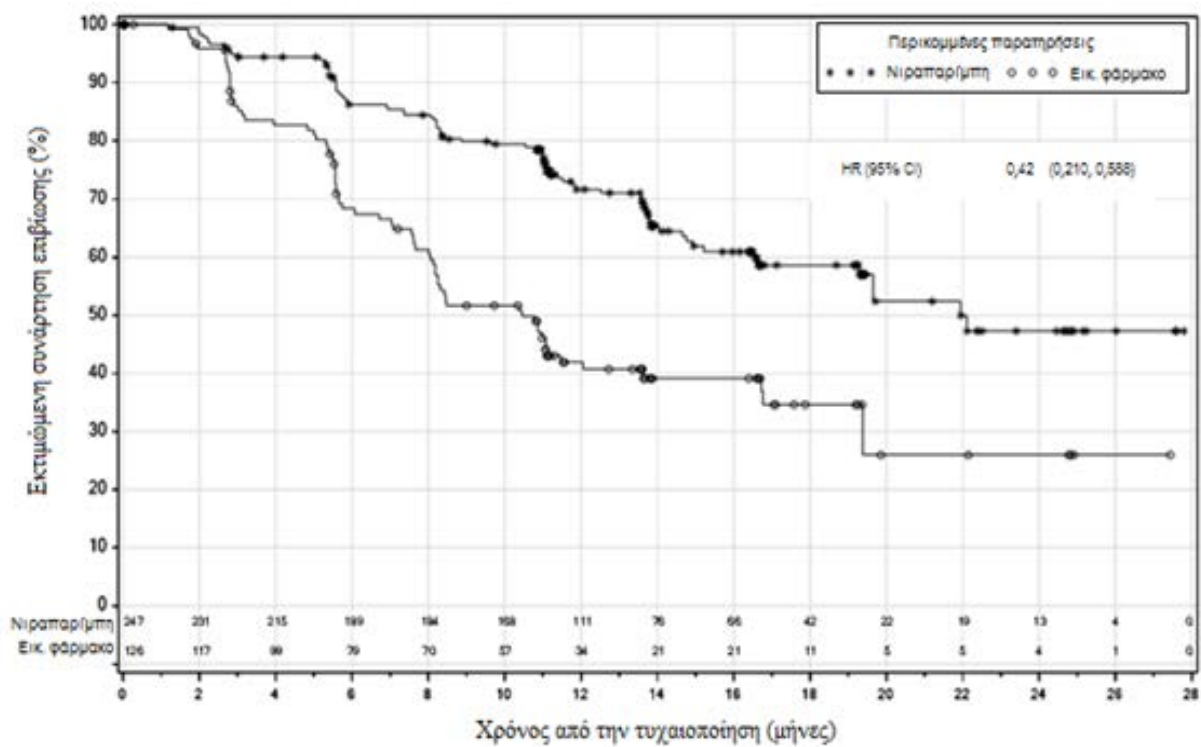
Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα – PRIMA (προσδιορίστηκαν βάσει BICR)

	Πληθυσμός με ανεπάρκεια HR		Συνολικός πληθυσμός	
	Zejula (N=247)	Εικονικό φάρμακο (N=126)	Zejula (N=487)	Εικονικό φάρμακο (N=246)
Διάμεση 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)
Αναλογία κινδύνου (HR) (95% CI)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
Τιμή p	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Αναλογία κινδύνου (HR) (95% CI)	0,84 (0,485, 1,453)		0,81 (0,577, 1,139)	
OS* Αναλογία κινδύνου (HR) (95% CI)	0,61 (0,265, 1,388)		0,70 (0,44, 1,11)	

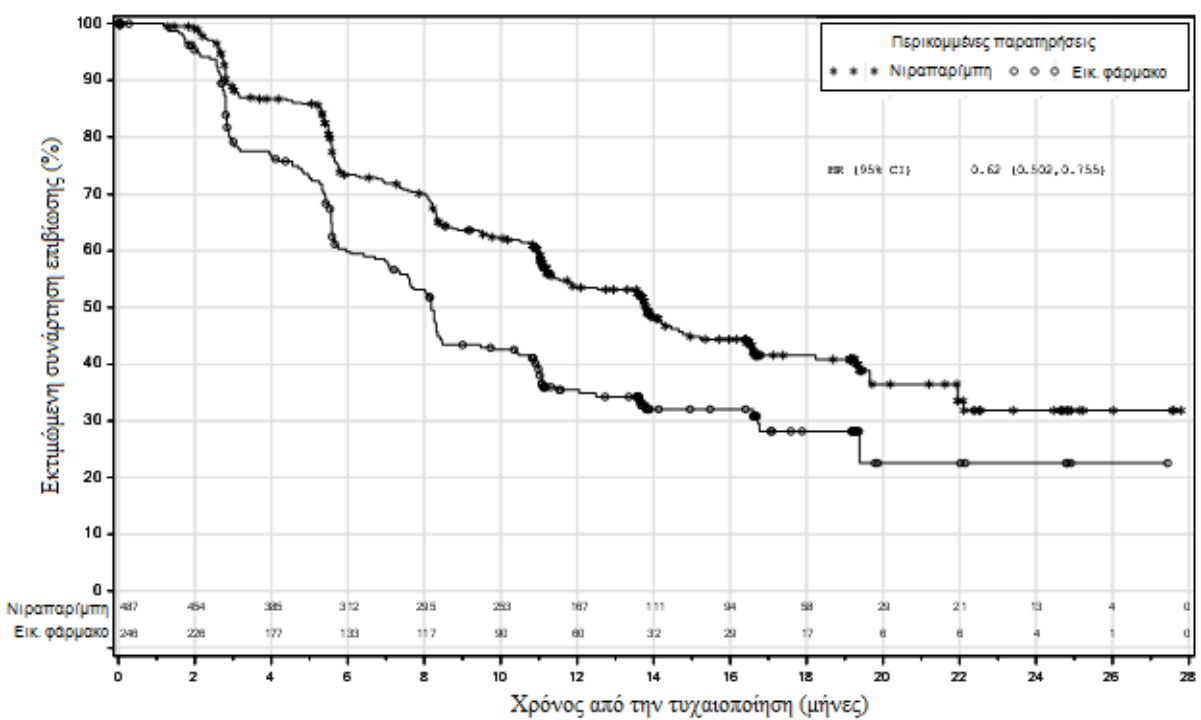
*Κατά το χρόνο της κύριας ανάλυσης της PFS, εκτιμώμενη επιβίωση στα δύο έτη μετά την τυχαιοποίηση 84% για τις ασθενείς που λάμβαναν Zejula, έναντι 77% για τις ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο συνολικό πληθυσμό.

Τα δεδομένα για την PFS2 και την OS δεν είναι ώριμα επί του παρόντος.

Σχήμα 1: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με όγκο με ανεπάρκεια HR (πληθυσμός ITT, N=373)



Σχήμα 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό (πληθυσμός ITT, N=733)



Αναλύσεις υποομάδων

Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR, παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,40 (95% CI [0,27, 0,62]) στην υποομάδα ασθενών με *BRCAmut* καρκίνο των ωοθηκών (N = 223). Στην υποομάδα ασθενών με ανεπάρκεια HR χωρίς μετάλλαξη *BRCA* (N = 150), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,50 (95% CI [0,31, 0,83]). Στον πληθυσμό με επάρκεια HR (N= 249), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI [0,49, 0,94]).

Σε διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων στις ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε δόση Zejula 200 ή 300 mg με βάση το βάρος σώματος ή τον αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (PFS αξιολογηθείσα από τον ερευνητή) με αναλογία κινδύνου 0,54 (95% CI [0,33, 0,91]) στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI [0,49, 0,94]) στο συνολικό πληθυσμό. Στην υποομάδα με επάρκεια HR, η δόση των 200 mg φάνηκε ότι παρέχει χαμηλότερη θεραπευτική επίδραση σε σύγκριση με τη δόση των 300 mg.

Θεραπεία συντήρησης για τον υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) διεθνή δοκιμή Φάσης 3 (NOVA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κυρίως υψηλού βαθμού ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες είχαν ευαισθησία στην πλατίνα, που προσδιορίστηκε με πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική (PR) για περισσότερους από έξι μήνες στην προτελευταία (προηγούμενη από την τελευταία) θεραπεία τους με βάση την πλατίνα. Για να είναι επιλέξιμες για θεραπεία με τη νιραπαρίμπη, οι ασθενείς έπρεπε να είχαν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά τη συμπλήρωση της τελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Τα επίπεδα CA-125 έπρεπε να είναι φυσιολογικά (ή α > 90 % μείωση στο CA-125 από την έναρξη της μελέτης) μετά την τελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 μέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη ανασταλτική θεραπεία PARP, συμπεριλαμβανομένου και του Zejula. Επιλέξιμες ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από δύο κοόρτες με βάση τα αποτελέσματα τεστ γαμετικής μετάλλαξης (germline mutation) *BRCA*. Μέσα στην κάθε κοόρτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν κάνοντας χρήση κατανομής 2:1 νιραπαρίμπης και εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν στην κοόρτη *gBRCAmut* με βάση δείγματα αίματος για ανάλυση *gBRCA* που είχαν ληφθεί πριν την τυχαιοποίηση. Η εξέταση για μετάλλαξη *tBRCA* και HRD έγινε με τη χρήση του τεστ HRD σε ιστούς όγκου που λήφθηκαν κατά τον χρόνο της αρχικής διάγνωσης ή κατά τον χρόνο της υποτροπής.

Η τυχαιοποίηση εντός της κάθε κοόρτης διαστρωματοποιήθηκε κατά τον χρόνο έως την εξέλιξη μετά την προτελευταία θεραπεία πλατίνας πριν την εγγραφή στη μελέτη (6 έως < 12 μήνες και ≥ 12 μήνες), τη χρήση ή μη μπερσισουμάμπης σε συνδυασμό με το προτελευταίο ή τελευταίο σχήμα πλατίνας και την καλύτερη ανταπόκριση κατά το πιο πρόσφατο σχήμα πλατίνας (πλήρης και μερική ανταπόκριση).

Οι ασθενείς άρχισαν θεραπεία στον Κύκλο 1/Ημέρα 1 (C1/D1) με νιραπαρίμπη 300 mg ή με ανάλογο εικονικό φάρμακο χορηγούμενων μία φορά την ημέρα σε συνεχείς 28ήμερους κύκλους. Πραγματοποιήθηκαν επισκέψεις στην κλινική στον κάθε κύκλο (4 εβδομάδες ± 3 ημέρες).

Στη μελέτη NOVA, 48 % των ασθενών είχαν διακοπή της δόσης στον Κύκλο 1. Περίπου 47 % των ασθενών ξανάρχισαν με μειωμένη δόση στον Κύκλο 2.

Η πιο συνήθης δόση που χρησιμοποιήθηκε στις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη στη μελέτη NOVA ήταν 200 mg.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη, καθορίστηκε ανά κριτήρια RECIST (κριτήρια αξιολόγησης απόκρισης για συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1) ή κλινικά σημεία και συμπτώματα και άνοδο του CA-125. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετρήθηκε από τον χρόνο τυχαιοποίησης (που σημειώθηκε έως 8 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση του σχήματος χημειοθεραπείας) έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο.

Η ανάλυση πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας για επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) προσδιορίστηκε με τυφλή κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση και καθορίστηκε προοπτικά και αξιολογήθηκε χωριστά για την κοόρτη *gBRCAmut* και την κοόρτη μη-*gBRCAmut*.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν διάστημα χωρίς χημειοθεραπεία (CFI), χρόνο έως την πρώτη επόμενη θεραπεία (TFST), επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετά την πρώτη επόμενη θεραπεία (PFS2), χρόνο έως την δεύτερη επόμενη θεραπεία (TSST) και συνολική επιβίωση (OS).

Δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης και ιστορικό προηγούμενης θεραπείας ήταν γενικά καλά ισοσταθμισμένα μεταξύ των σκελών της νιραπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου στην κοόρτη gBRCAmut (n = 203) και την κοόρτη μη-gBRCAmut (n = 350). Η μέση ηλικία κυμαινόταν από 57 έως 63 έτη στις θεραπείες και κοόρτες. Η περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου στις περισσότερες ασθενείς (> 80 %) εντός της κάθε κοόρτης ήταν η ωοθήκη. Οι περισσότερες ασθενείς (> 84 %) είχαν όγκους με ορώδη ιστολογία. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών και στα δύο σκέλη θεραπείας και στις δυο κοόρτες είχαν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και 49 % και 34 % των ασθενών που έλαβαν νιραπαρίμπη στην κοόρτη gBRCAmut και μη-gBRCAmut κοόρτη, αντιστοίχως. Οι περισσότερες ασθενείς ήταν ηλικίας 18 έως 64 ετών (78 %), καυκάσιες (86 %) και είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (68 %).

Στην κοόρτη gBRCAmut, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (14 και 7 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (54,4 % και 16,9 % αντιστοίχως).

Στη συνολική κοόρτη μη-gBRCAmut, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (8 και 5 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (34,2 % και 21,1 %, αντιστοίχως).

Η μελέτη εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της στατιστικώς σημαντικής επιβίωσης χωρίς εξέλιξη για τη μονοθεραπεία συντήρησης με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην κοόρτη gBRCAmut (HR 0,27, 95 % CI* 0,173, 0,410, p < 0,0001) καθώς επίσης και στη συνολική μη-gBRCAmut κοόρτη (HR 0,45, 95 % CI* 0,338, 0,607, p < 0,0001). Στον Πίνακα 6 και στα Σχήματα 3 και 4 αναφέρονται τα αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) για τους πληθυσμούς πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας (gBRCAmut κοόρτη και συνολική μη-gBRCAmut κοόρτη). Ανάλυση ευαισθησίας της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογημένη από τους ερευνητές επέδειξε τα παρακάτω αποτελέσματα για την κοόρτη gBRCAmut: (HR 0,27 (95 % CI*, 0,182, 0,401, p < 0,0001). Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) 14,8 μήνες (95 % CI*, 12,0, 16,6) για τη νιραπαρίμπη και μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) 5,5 μήνες (95 % CI*, 4,9, 7,2) για το εικονικό φάρμακο και για την κοόρτη μη-gBRCAmut: (HR 0,53 (95 % CI*, 0,405, 0,683, p < 0,0001). Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) 8,7 μήνες (95 % CI*, 7,3, 10,0) για τη νιραπαρίμπη και μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) 4,3 μήνες (95 % CI*, 3,7, 5,5) για το εικονικό φάρμακο,

Πίνακας 6: Περίληψη αποτελεσμάτων των πρωτευόντων στόχων στη μελέτη NOVA

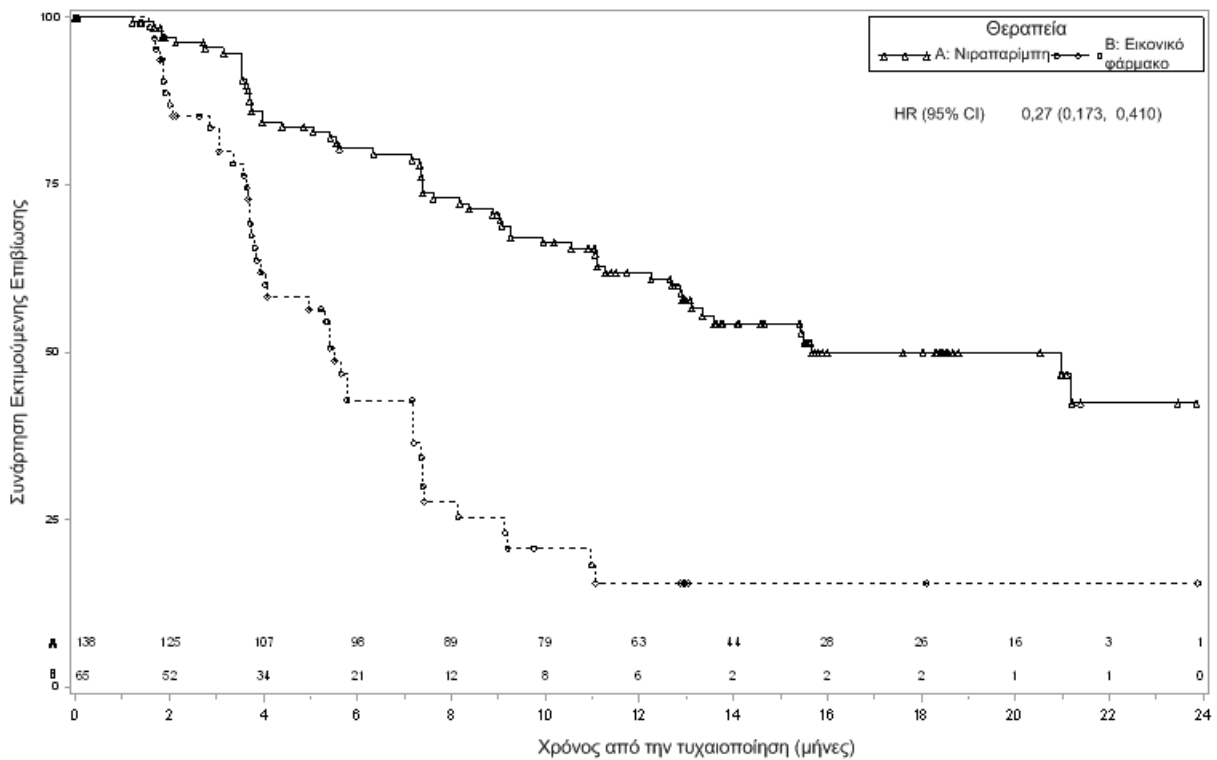
	gBRCAmut κοόρτη		Μη-gBRCAmut κοόρτη	
	νιραπαρίμπη (N = 138)	εικονικό (N = 65)	νιραπαρίμπη (N = 234)	εικονικό (N = 116)
Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) (95 % CI*)	21,0 (12,9, NR)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (HR) (Nir:plac) (95 % CI*)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)	

*CI σημαίνει διάστημα εμπιστοσύνης.

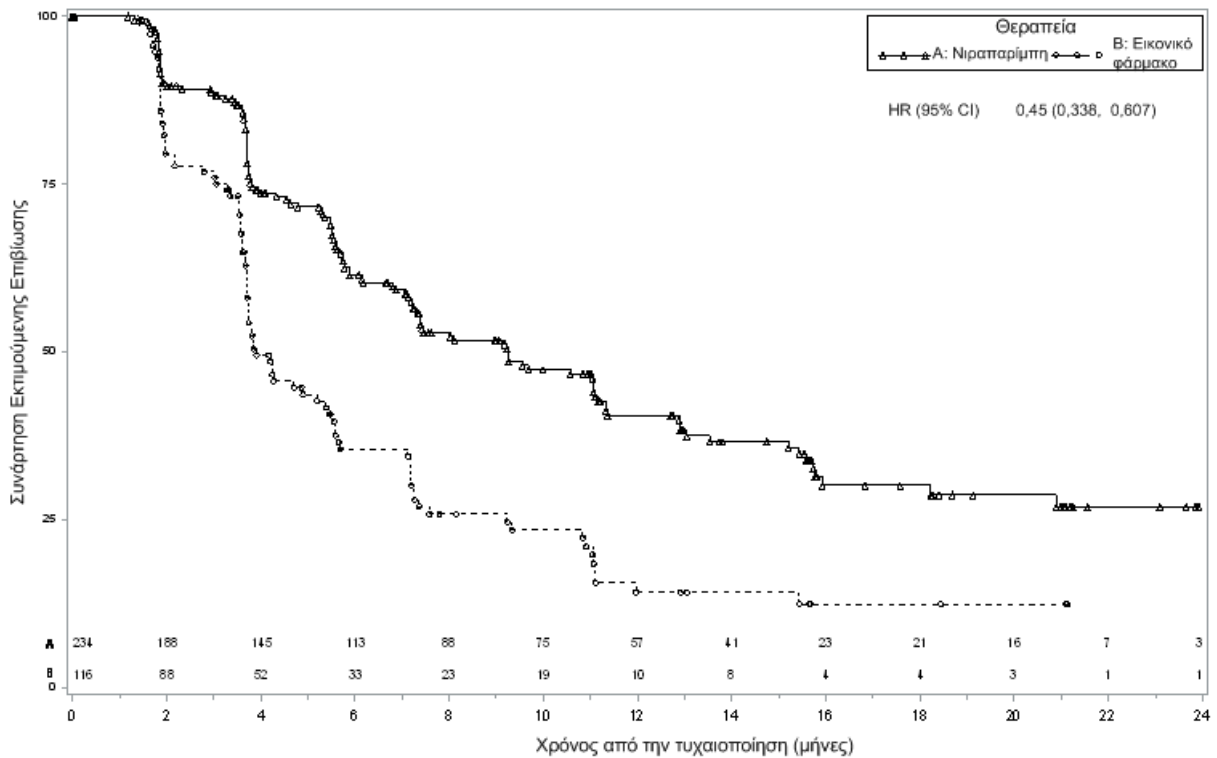
Πριν την άρση της τυφλοποίησης της μελέτης, όγκοι των ασθενών υποβλήθηκαν σε εξετάσεις για την παρουσία ανεπάρκειας ομολόγου ανασυνδυασμού (HRD) κάνοντας χρήση ενός πειραματικού τεστ

HRD, το οποίο αξιολογεί τρία διαφορετικά μέτρα αστάθειας του γονιδιώματος του όγκου: απώλεια ετεροζυγωτίας, τελομερική αλληλόμορφη ανισορροπία (TAI) και μεγάλης κλίμακας χρωμοσωμικές μεταβολές (LST). Στην ομάδα με ανεπάρκεια HR, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,38 (95 % CI, 0,243, 0,586 $p < 0,0001$). Στην ομάδα με επάρκεια HR, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,58 (95 % CI, 0,361, 0,922 $p = 0,0226$). Το πειραματικό τεστ δεν ήταν ικανό να διακρίνει ποιες ασθενείς θα είχαν ή όχι όφελος από τη θεραπεία συντήρησης με νιραπαρίμπη.

Σχήμα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη *gBRCAmut* με βάση εκτίμηση της IRC (ITT πληθυσμός, N = 203)



Σχήμα 4: Διάγραμμα Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη μη-*gBRCAmut* συνολικά με βάση εκτίμηση της IRC (ITT πληθυσμός, N = 350)



Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία CFI, TFST και PFS2 επέδειξαν στατιστικώς σημαντικό και παραμένον θεραπευτικό αποτέλεσμα υπέρ του σκέλους θεραπείας με νιραπαρίμπη στην κοόρτη *gBRCAmut* και τη συνολική κοόρτη μη-*gBRCAmut* (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία*

Καταληκτικό σημείο	gBRCAmut		μη-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Εικονικό φάρμακο N = 65	Zejula N = 234	Εικονικό φάρμακο N = 116
Διάστημα χωρίς χημειοθεραπεία				
Διάμεσος (95 % CI) – mo	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
Τιμή P	< 0,001		< 0,001	
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Χρόνος έως την πρώτη επόμενη θεραπεία				
Διάμεσος (95 % CI) – mo	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
Τιμή P	< 0,001		< 0,001	
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη 2				
Διάμεσος (95 % CI) – mo	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
Τιμή P	0,006		0,03	
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

*CI είναι ενδεικτικό διαστήματος εμπιστοσύνης, gBRCAmut γαμετική μετάλλαξη (germline mutation) BRCA και NR δεν έχει επιτευχθεί

Από δεδομένα έκβασης αναφερόμενα από ασθενείς από επικυρωμένα εργαλεία επισκόπησης (FOSI και EQ-5D) προκύπτει ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη νιραπαρίμπη δεν ανέφεραν καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο σε μετρήσεις σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής (QoL).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zejula σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών (εξαιρουμένου του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων γεννητικών κυττάρων).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από τη χορήγηση μίας δόσης 300 mg νιραπαρίμπης υπό συνθήκες νηστείας, η νιραπαρίμπη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μέσα σε 30 λεπτά και η μέση κορυφαία συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) για τη νιραπαρίμπη επιτεύχθηκε σε περίπου 3 ώρες [804 ng/ml (% CV:50,2 %)]. Μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις της νιραπαρίμπης από 30 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως, η συσσώρευση της νιραπαρίμπης ήταν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια.

Οι συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC) στη νιραπαρίμπη αυξήθηκαν με τρόπο αναλογικό με τις δόσεις όταν η δόση της νιραπαρίμπης αυξήθηκε από 30 mg έως 400 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νιραπαρίμπης είναι περίπου 73 %, υποδηλώνοντας ελάχιστο φαινόμενο πρώτης διόδου. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων θα προς τη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε σε συντελεστή διακύμανσης (CV) 31%.

Ένα ταυτόχρονο γεύμα υψηλό σε λίπος δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης μετά από χορήγηση 300 mg νιραπαρίμπης.

Κατανομή

Η νιραπαρίμπη ήταν μετρίως δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα (83,0 %), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού. Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_d/F) ήταν 1.311 L (βάσει ενός ασθενούς 70 kg) σε καρκινοπαθείς (CV 116%), ενδεικτικό εκτεταμένης κατανομής της νιραπαρίμπης στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Η νιραπαρίμπη μεταβολίζεται πρωτίστως από τις καρβοξυλεστεράσες (CE) για να σχηματίσει μείζονα ανενεργό μεταβολίτη, τον M1. Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας, οι M1 και M10 (τα μεταγενέστερα σχηματιζόμενα M1 γλυκουρονίδια) ήταν οι μείζονες κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ από το στόμα δόση 300-mg της νιραπαρίμπης, η μέση τερματική ημιζωή ($t_{1/2}$) της νιραπαρίμπης κυμαινόταν από 48 έως 51 ώρες (περίπου 2 ημέρες). Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η εμφανής ολική κάθαρση (CL/F) της νιραπαρίμπης ήταν 16,5 L/h σε καρκινοπαθείς (CV 23,4%).

Η νιραπαρίμπη αποβάλλεται πρωτίστως μέσω της ηπατοχολικής και νεφρικής οδού. Μετά από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300-mg [^{14}C]-νιραπαρίμπης, κατά μέσον όρο 86,2 % (εύρος 71 % έως 91 %) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 21 ημερών. Ραδιενεργός ανάκτηση στα ούρα ανήλθε στο 47,5 % (εύρος 33,4 % έως 60,2 %) και στα κόπρανα 38,8 % (εύρος 28,3 % έως 47,0 %) της δόσης. Σε ανάμικτα δείγματα που συνελέγησαν κατά τη διάρκεια 6 ημερών, 40,0 % της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα κυρίως ως μεταβολίτες και 31,6 % της δόσης στα κόπρανα κυρίως ως αναλλοίωτη νιραπαρίμπη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς, με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 60- 90 ml/min) και μέτρια (30-60 mL/min) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είχε ελάχιστη επίδραση στην κάθαρση της νιραπαρίμπης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (7-17% υψηλότερη έκθεση σε ήπια και 17-38% υψηλότερη έκθεση σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία). Η διαφορά στην έκθεση δεν δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης. Στις κλινικές μελέτες δεν εντοπίστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, προϋπάρχουσα ήπια και μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν επηρέασαν την κάθαρση της νιραπαρίμπης. Η φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Βάρος, ηλικία και φυλή

Το αυξανόμενο βάρος βρέθηκε να αυξάνει τον όγκο κατανομής της νιραπαρίμπης σε ανάλυση

φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν εντοπίστηκε επίδραση βάρους στην κάθαρση της νιραπαρίμπης ή στη συνολική έκθεση. Η προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το σωματικό βάρος δεν δικαιολογείται από φαρμακοκινητική άποψη.

Η αυξανόμενη ηλικία βρέθηκε να μειώνει την κάθαρση της νιραπαρίμπης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η μέση έκθεση σε έναν ασθενή ηλικίας 91 ετών προβλεπόταν να είναι 23% υψηλότερη από ότι σε έναν ασθενή ηλικίας 30 ετών. Η επίδραση της ηλικίας δεν θεωρείται ότι δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της νιραπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογία ασφάλειας

In vitro, η νιραπαρίμπη ανέστειλε τον μεταφορέα της ντοπαμίνης DAT σε επίπεδα συγκέντρωσης κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Στους ποντικούς, εφάπαξ δόσεις της νιραπαρίμπης αύξησαν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών στον φλοιό. Παρατηρήθηκε μειωμένη κινητική δραστηριότητα στη μία από δύο μελέτες μίας εφάπαξ δόσης σε ποντικούς. Η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στη συμπεριφορά ή/και τις νευρολογικές παραμέτρους σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε επίμυες και σκύλους σε υπολογιζόμενα επίπεδα έκθεσης του ΚΝΣ παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης ή κάτω από αυτά.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μειωμένη σπερματογένεση παρατηρήθηκε σε επίμυες και σκύλους σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν κλινικά και ήταν σε μεγάλο μέρος αναστρέψιμα εντός 4 εβδομάδων από τον τερματισμό της χορήγησης των δόσεων.

Γονοτοξικότητα

Η νιραπαρίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε τεστ δοκιμασίας βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames) αλλά ήταν κλαστογόνος σε *in vitro* δοκιμασία εκτροπής χρωμοσωμάτων σε θηλαστικά και σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών επίμυων. Αυτή η κλαστογονικότητα συμβαδίζει με τη γονιδιωματική αστάθεια που είναι το αποτέλεσμα της πρωτεύουσας φαρμακολογίας της νιραπαρίμπης και είναι ενδεικτική δυνατότητας γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη με τη νιραπαρίμπη.

Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με τη νιραπαρίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Στεαρικό μαγνήσιο

Μονοϋδρική λακτόζη

Κέλυφος καψακίου

Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)
Ζελατίνη
Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133)
Ερυθροσίνη (E 127)
Ταρτραζίνη (E 102)

Μελάνι εκτύπωσης

Σελάκ (E 904)
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Υδροξείδιο του καλίου (E 525)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Υδροξείδιο του νατρίου (E 524)
Ποβιδόνη (E 1201)
Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε πάνω από 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aclar/PVC/φύλλο αλουμινίου διάτρητο blister, μονάδων δόσης σε κουτιά των 84 × 1, 56 × 1 και 28 × 1 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας (Post Authorisation Efficacy Study-	31

<p>PAES): Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης στη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (FIGO Στάδια III και IV) υψηλού βαθμού καρκίνο των ωθηκών, των σαλπίνγων ή του πρωτογενούς περιτοναϊκού καρκίνου που είναι σε απόκριση (πλήρης ή μερική) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει την τελική ανάλυση για OS και ενημερωμένες αναλύσεις για TFST, PFS-2 και των εκβάσεων της επόμενης αντικαρκινικής θεραπείας από τη μελέτη PRIMA.</p>	<p>Δεκεμβρίου 2025</p>
--	----------------------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zejula 100 mg σκληρά καψάκια
νιραπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη και ταρτραζίνη (E 102). Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

84 × 1 σκληρά καψάκια

56 × 1 σκληρά καψάκια

28 × 1 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ZEJULA

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zejula 100 mg καψάκια
νιραπαρίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zejula 100 mg σκληρά καψάκια νιραπαρίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula
3. Πώς να πάρετε το Zejula
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zejula και πώς λειτουργεί

Το Zejula περιέχει τη δραστική ουσία νιραπαρίμπη. Η νιραπαρίμπη είναι ένα είδος αντικαρκινικού φαρμάκου γνωστού ως αναστολέας PARP. Οι αναστολείς PARP μπλοκάρουν ένα ένζυμο γνωστό ως πολυμεράση της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (PARP). Η PARP βοηθάει τα κύτταρα να αποκαταστήσουν το κατεστραμμένο DNA, επομένως, η αναστολή της σημαίνει ότι δεν μπορεί να επιδιορθωθεί το DNA των καρκινικών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι ο θάνατος των ογκογόνων κυττάρων, πράγμα που βοηθάει στον έλεγχο του καρκίνου.

Ποια είναι η χρήση του Zejula

Το Zejula χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας (μέρος του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες που συνδέει τις ωοθήκες με τη μήτρα), ή του περιτοναίου (η μεμβράνη στο εσωτερικό τοίχωμα της κοιλίας).

Χρησιμοποιείται αφότου ο καρκίνος έχει:

- ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ή
- επανεμφανιστεί (υποτροπή) μετά από ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula

Μην πάρετε το Zejula

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιραπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- εάν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε ή ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν οποιαδήποτε από τα παρακάτω ισχύουν για σας:

Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων

Το Zejula χαμηλώνει τον αριθμό αιμοσφαιρίων σας, όπως τον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), ή τον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Θα πρέπει να προσέχετε για σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό ή λοίμωξη και ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Σε σπάνιες περιπτώσεις, χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι σημείο σοβαρότερων προβλημάτων με τον μυελό των οστών όπως «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνει εξέταση του μυελού των οστών σας για να ελέγξει γι' αυτά τα προβλήματα.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Το Zejula μπορεί να προκαλέσει υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να είναι σοβαρή. Ο γιατρός σας θα μετράει την πίεσή σας σε τακτά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας. Μπορεί επίσης να σας δώσει φάρμακο για αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και να προσαρμόσει τη δόση του Zejula που παίρνετε, εάν αυτό χρειάζεται. Ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευσει να παρακολουθείτε την αρτηριακή πίεση στο σπίτι και να σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να επικοινωνήσετε μαζί του/της σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με Zejula. Εάν έχετε πονοκέφαλο, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zejula δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και το Zejula

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Το Zejula δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη καθώς μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του Zejula και θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να επιβεβαιώσετε ότι δεν είστε έγκυος με τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε τη θεραπεία σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zejula.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να παίρνετε το Zejula εάν θηλάζετε καθώς δεν είναι γνωστό εάν περνάει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, θα πρέπει να σταματήσετε πριν αρχίσετε να παίρνετε το Zejula και δεν θα πρέπει να αρχίσετε το θηλασμό εκ νέου έως 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Όταν παίρνετε το Zejula μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδυναμία, κούραση ή ζάλη και επομένως μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Zejula περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Zejula περιέχει ταρτραζίνη (E 102)

Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Zejula

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς. Εάν έχετε βάρος σώματος ≥ 77 kg και αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 150.000/\mu\text{L}$ πριν από την έναρξη της θεραπείας, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς.

Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει επανεμφανιστεί (υποτροπή)

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς.

Παίρνετε το Zejula περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η λήψη του Zejula πριν την κατάκλιση μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση της ναυτίας.

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με λίγο νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασιούνται ή να θρυμματίζονται.

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει χαμηλότερη δόση εάν εκδηλώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ναυτία, κούραση, ασυνήθιστη αιμορραγία/μελάνιασμα, αναιμία).

Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει σε τακτική βάση και κανονικά θα συνεχίσετε να παίρνετε το Zejula για όσο διάστημα έχετε όφελος και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Zejula από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zejula

Μην πάρετε επιπρόσθετη δόση εάν δεν πήρατε μια δόση ή αν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Zejula. Πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε όποιες από τις παρακάτω ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπευτική αγωγή:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μελάνιασμα ή αιμορραγία για περισσότερο από το συνηθισμένο αν κτυπήσετε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- Λαχάνιασμα, αισθάνεστε πολύ κουρασμένη, έχετε χλωμό δέρμα, ή γρήγορο καρδιακό κτύπο – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πυρετός ή λοίμωξη – χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετοροπενία) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης για σας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο.
- Μείωση στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). Τα σημεία περιλαμβάνουν φουσκωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση) και πρήξιμο - μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή και κατάρρευση ή απώλεια συνείδησης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- Μια κατάσταση του εγκεφάλου με συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), πονοκέφαλο, σύγχυση και αλλαγές στην όραση (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ή PRES), η οποία είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ναυτίας
- Καούρα (δυσπεψία)
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα αδυναμίας
- Δυσκοιλιότητα
- Εμετός
- Στομαχόπονος
- Ανικανότητα να κοιμηθείτε
- Πονοκέφαλος
- Μειωμένη όρεξη
- Τρέχει ή είναι βουλωμένη η μύτη σας
- Διάρροια
- Λαχάνιασμα
- Οσφυαλγία
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Δυσπεψία
- Ζάλη

- Βήχας
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Αίσθημα παλμών (αίσθημα σαν η καρδιά σας να χάνει κτύπους ή ότι κτυπά πιο πολύ από ό,τι σ συνήθως)

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις σαν ηλιακό έγκαυμα μετά από έκθεση στο φως
- Πρήξιμο στα πόδια, τους αστράγαλους, τις κνήμες ή/και τα χέρια
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Φλεγμονή ή πρήξιμο των αεροφόρων οδών μεταξύ στόματος και μύτης και πνευμόνων, βρογχίτιδα
- Κοιλιακό φούσκωμα
- Αίσθημα ανησυχίας, νευρικότητας ή στενοχώριας
- Αισθήματα λύπης, κατάθλιψη
- Αιμορραγία της μύτης
- Μείωση βάρους
- Πόνοι στους μυς
- Ερεθισμένα μάτια
- Ταχύς κτύπος της καρδιάς μπορεί να προκαλέσει ζάλη, πόνο στο στήθος ή δύσπνοια
- Ξηροστομία
- Φλεγμονή στο στόμα ή/και το γαστρεντερικό
- Εξάνθημα
- Αυξημένα επίπεδα σε εξετάσεις αίματος
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος
- Ασυνήθιστη γεύση στο στόμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μείωση στον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων
- Κατάσταση σύγχυσης
- Φλεγμονή των πνευμόνων που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή (μη μολυσματική πνευμονίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν ζημιά ή σημεία παραποίησης στη συσκευασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zejula

- Η δραστική ουσία είναι η νιραπαρίμπη. Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί με 100 mg νιραπαρίμπης.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:
περιεχόμενο καψακίου: στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη
κέλυφος καψακίου: διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ζελατίνη, μπλε χρωστική brilliant blue FCF (E 133), ερυθροσίνη (E 127), ταρτραζίνη (E 102)
μελάνι εκτύπωσης: σελάκ (E 904), προπυλενογλυκόλη (E 1520), υδροξείδιο του καλίου (E 525), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του νατρίου (E 524), ποβιδόνη (E 1201) και διοξείδιο του τιτανίου (E 171).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη και ταρτραζίνη - βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Zejula και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Zejula έχουν αδιαφανές λευκό σώμα και πορφυρού χρώματος αδιαφανές καπάκι. Πάνω στο λευκό αδιαφανές σώμα του καψακίου είναι εκτυπωμένο με μαύρο μελάνι «100 mg» και πάνω στο πορφυρού χρώματος καπάκι του καψακίου είναι εκτυπωμένη με λευκό μελάνι η λέξη «Niraparib». Τα καψάκια περιέχουν λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Τα σκληρά καψάκια είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης ως εξής:

- 84 × 1 σκληρά καψάκια
- 56 × 1 σκληρά καψάκια
- 28 × 1 σκληρά καψάκια

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Sverige

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.