

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zejula 100 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje niraparibi tosilas monohydricum odpovídající niraparibum 100 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Tvrdá tobolka obsahuje 254,5 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Potah tvrdé tobolky obsahuje také barvivo tartrazin (E 102) [0,0172 mg].

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdá tobolka velikosti přibližně 22 mm × 8 mm; tobolka s bílým tělem s černým potiskem „100 mg“ a nachovým víčkem s bílým potiskem „Niraparib“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zejula je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epitelialním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem pobřišnice, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Zejula má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Dávka sestává ze tří 100mg tvrdých tobolek podávaných jednou denně a odpovídá celkové denní dávce 300 mg.

Pacientkám má být doporučeno, aby dávku užívaly každý den přibližně ve stejnou dobu. Možným způsobem, jak zvládat nauzeu, může být podávání přípravku před spaním.

S léčbou se doporučuje pokračovat do progrese onemocnění.

#### *Vynechaná dávka*

Pokud pacientky vynechají dávku, mají si další dávku vzít v plánovaném čase.

### Úprava dávkování při výskytu nežádoucích účinků

Doporučení pro zvládnutí nežádoucích účinků jsou uvedena v tabulce č. 1. Obecně se doporučuje nejdříve léčbu přerušit (nikoli však na déle než 28 po sobě následujících dnů), aby se pacientka mohla zotavit z nežádoucích účinků, a následně v léčbě pokračovat se stejným dávkováním. Pokud se nežádoucí účinky objeví znovu, doporučuje se dávku snížit. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají i po uplynutí 28 dnů od přerušování léčby, doporučuje se podávání přípravku Zejula ukončit. Pokud nelze s pomocí této strategie spočívající v přerušování podávání přípravku a snížení podávané dávky nežádoucí účinky zvládnout, doporučuje se léčbu přípravkem Zejula ukončit.

V závislosti na nežádoucích účincích lze přistoupit ke snížení dávky. Doporučené snížení dávkování spočívá nejprve ve snížení dávky ze tří tvrdých tobolek denně (300 mg) na dvě tvrdé tablety denně (200 mg). Jestliže je zapotřebí dalšího snížení dávky, je možné přistoupit ke druhému snížení dávky ze dvou tvrdých tobolek denně (200 mg) na jednu tabletu denně (100 mg).

Doporučené modifikace dávkování v závislosti na nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2.

<b>Tabulka č. 1: Modifikace dávek při výskytu nehematologických nežádoucích účinků</b>	
Nehematologické nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně dle CTCAE* související s léčbou v případech, kdy není profylaxe považována za proveditelnou nebo kdy nežádoucí účinky přetrvávají navzdory léčbě	První výskyt: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů nebo do vymizení nežádoucích účinků.</li><li>• Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce (200 mg/den).</li></ul>
	Druhý výskyt: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů nebo do vymizení nežádoucích účinků.</li><li>• Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce (100 mg/den).</li></ul>
Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně dle CTCAE související s léčbou přetrvávající déle než 28 dní, přestože je pacientce podáván přípravek Zejula v dávce 100 mg/den	Ukončit léčbu.

\*CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky

<b>Tabulka č. 2: Modifikace dávek při výskytu hematologických nežádoucích účinků</b>	
V průběhu léčby přípravkem Zejula byly pozorovány hematologické nežádoucí účinky zejména v úvodní fázi léčby. Doporučuje se proto během prvního měsíce léčby každý týden sledovat kompletní krevní obraz a dle potřeby upravit dávkování. Po prvním měsíci se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz každý měsíc a poté nadále v pravidelných intervalech (viz bod 4.4). V závislosti na konkrétních individuálních laboratorních hodnotách může být i v druhém měsíci vhodné sledování krevního obrazu každý týden.	
Hematologické nežádoucí účinky vyžadující transfúzi nebo použití hematopoetických růstových faktorů	<ul style="list-style-type: none"><li>• U pacientek s počtem krevních destiček <math>\leq 10\,000/\mu\text{l}</math> má být zvažena transfúze krevních destiček. Pokud existují další rizikové faktory krvácení jako souběžné podávání antikoagulačních nebo antiagregačních léčivých přípravků, zvažte přerušování podávání těchto látek, popř. transfúzi s vyšším počtem krevních destiček.</li><li>• Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce.</li></ul>
Počet krevních	První výskyt:

<b>Tabulka č. 2: Modifikace dávek při výskytu hematologických nežádoucích účinků</b>	
destiček < 100 000/μl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet krevních destiček nevrátí na <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>• Na základě klinického posouzení pokračujte v podávání přípravku Zejula v nezměněné nebo snížené dávce.</li> <li>• Pokud počet krevních destiček kdykoli poklesne pod <math>75\ 000/\mu\text{l}</math>, pokračujte v podávání přípravku ve snížené dávce.</li> </ul>
	<p>Druhý výskyt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet krevních destiček nevrátí na <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>• Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce.</li> <li>• Ukončete podávání přípravku Zejula, pokud se počet krevních destiček během 28 dnů, kdy bylo podávání přípravku přerušeno, nevrátil na přijatelnou úroveň nebo pokud již u pacientky byla dávka snížena na 100 mg jednou denně.</li> </ul>
Počet neutrofilů < 1 000/μl nebo hladina hemoglobinu < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet neutrofilů nevrátí na <math>\geq 1\ 500/\mu\text{l}</math> nebo dokud hladina hemoglobinu nedosáhne <math>\geq 9\ \text{g/dl}</math>.</li> <li>• Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce.</li> <li>• Ukončete podávání přípravku Zejula, pokud se počet neutrofilů nebo hladina hemoglobinu během 28 dnů, kdy bylo podávání přípravku přerušeno, nevrátily na přijatelnou úroveň nebo pokud již u pacientky byla dávka snížena na 100 mg jednou denně.</li> </ul>
Potvrzená diagnóza myelodysplastického syndromu (MDS) nebo akutní myeloidní leukémie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trvale ukončete podávání přípravku Zejula.</li> </ul>

#### *Pacientky s nízkou tělesnou hmotností*

Přibližně 25 % patientek zařazených do studie NOVA mělo tělesnou hmotnost nižší než 58 kg a přibližně 25 % patientek mělo tělesnou hmotnost nižší než 77 kg. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl vyšší u patientek s nízkou tělesnou hmotností (78 %) než u patientek s vysokou tělesnou hmotností (53 %). Pouze u 13 % patientek s nízkou tělesnou hmotností byla po 3. cyklu zachována dávka 300 mg. U patientek s tělesnou hmotností nižší než 58 kg je možno zvážit použití počáteční dávky 200 mg.

#### *Starší pacientky*

Úprava dávky u starších patientek ( $\geq 65$  let) není nutná. Pro pacientky starší 75 let jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje.

#### *Porucha funkce ledvin*

U patientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici žádné údaje o patientkách s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu; u těchto patientek postupujte s opatrností (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce jater; u těchto pacientek postupujte s opatrností (viz bod 5.2).

*Pacientky s hodnocením stavu fyzické aktivity dle škály ECOG v rozmezí 2 až 4*

Pro pacientky s hodnocením stavu fyzické aktivity dle škály ECOG v rozmezí 2 až 4 nejsou k dispozici klinické údaje.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost niraparibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání. Tobolky se užívají celé a zapíjejí vodou. Tobolky se nesmí kousat ani drtit.

Přípravek Zejula lze užívat s jídlem i na lačno.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hematologické nežádoucí účinky

Ve studii NOVA pacientky zařazené do léčby přípravkem Zejula vykazovaly před zahájením léčby následující výchozí hematologické parametry: absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 1\,500$  buněk/ $\mu\text{l}$ ; počet krevních destiček  $\geq 100\,000$  buněk/ $\mu\text{l}$  a hladina hemoglobinu  $\geq 9$  g/dl. U pacientek léčených přípravkem Zejula byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie). Ve studii NOVA se u 48 ze 367 (13 %) pacientek vyskytlo krvácení provázející trombotopenií; všechny případy krvácení provázející trombotopenií byly stupně závažnosti 1 nebo 2 s výjimkou jednoho případu závažnosti 3 se vznikem petechií a hematomu pozorovaných zároveň se závažným nežádoucím účinkem pancytopenie. Trombotopenie se objevovala častěji u pacientek, u nichž byl počet krevních destiček před zahájením léčby nižší než  $180 \times 10^9/\text{l}$ . U přibližně 76 % pacientek s nižším počtem krevních destiček ( $< 180 \times 10^9/\text{l}$ ), které užívaly přípravek Zejula, se vyskytla trombotopenie, a u 45 % pacientek se vyskytla trombotopenie na stupni závažnosti 3/4. Pancytopenie byla pozorována u  $< 1$  % pacientek léčených niraparibem. Pokud se u pacientky rozvine závažná trvalá hematologická toxicita včetně pancytopenie, která se nevyřeší do 28 dnů po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu přípravkem Zejula ukončit.

Ke sledování významných změn v kterémkoli z hematologických parametrů v průběhu léčby se doporučuje kompletní vyšetření krevního obrazu jednou týdně v průběhu prvního měsíce, poté jednou měsíčně v průběhu dalších 10 měsíců léčby a poté v pravidelných intervalech (viz bod 4.2).

Pokud se u pacientky rozvine závažná trvalá hematologická toxicita, která neodezní do 28 dnů po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu přípravkem Zejula ukončit.

Vzhledem k riziku vzniku trombotopenie je nutné postupovat při používání antikoagulancií a léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují počet trombocytů, s opatrností (viz bod 4.8).

#### Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie

U malého počtu pacientek, kterým byl podáván přípravek Zejula nebo placebo, byl hlášen myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML), a to včetně případů s fatálním

průběhem. V pivotalní mezinárodní studii fáze 3 (ENGOT-OV16) byl výskyt MDS/AML u pacientek, jimž byl podáván niraparib (1,4 %), podobný výskytu u pacientek, kterým bylo podáváno placebo (1,1 %). Celkem byl v klinických studiích hlášen výskyt MDS/AML u 7 ze 751 (0,9 %) pacientek léčených přípravkem Zejula.

Před rozvojem MDS/AML se délka léčby přípravkem Zejula u pacientek pohybovala mezi 1 měsícem a více než 2 lety. Hlášené případy byly typickými případy sekundárních MDS/AML vyskytujících se v souvislosti s léčbou nádorových onemocnění. Všechny pacientky, u nichž byly tyto případy hlášeny, podstoupily předtím několik režimů chemoterapie obsahujících platinu a mnohé z nich byly také léčeny dalšími látkami poškozujícími DNA a podstoupily radioterapii. Některé z těchto pacientek měly anamnézu dysplazie kostní dřeně.

Pokud je v průběhu léčby přípravkem Zejula potvrzena MDS, a/nebo AML, má být léčba ukončena a pacientka má být léčena podle zjištěného stavu.

### Hypertenze včetně hypertenzní krize

V souvislosti s podáváním přípravku Zejula byly hlášeny případy hypertenze včetně hypertenzní krize. Před zahájením léčby přípravkem Zejula má být hypertenze adekvátně kontrolována. Po dobu prvních dvou měsíců se má krevní tlak monitorovat nejméně jednou týdně, poté každý měsíc po dobu prvního roku, a pak pravidelně během další léčby přípravkem Zejula. Domácí monitorování krevního tlaku se může zvážit u vhodných pacientek, které se musí poučit, aby v případě zvýšení krevního tlaku kontaktovaly svého poskytovatele zdravotní péče.

Hypertenze by měla být farmakologicky korigována antihypertenzivy a v případě nutnosti i úpravou dávkování přípravku Zejula (viz bod 4.2). V rámci klinického programu bylo v průběhu léčby přípravkem Zejula prováděno měření krevního tlaku v první den každého z 28denních cyklů. Ve většině případů byla hypertenze dostatečně korigována použitím standardní antihypertenzní léčby s úpravou dávkování přípravku Zejula nebo bez ní (viz bod 4.2). Léčba přípravkem Zejula má být ukončena při výskytu hypertenzní krize, nebo pokud nelze hypertenzi dostatečně korigovat antihypertenzní léčbou.

### Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)

U pacientek užívajících přípravek Zejula byl hlášen syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími příznaky, včetně epileptických záchvatů, bolesti hlavy, změněným duševním stavem, poruchou zraku nebo kortikální slepotou s hypertenzí nebo bez ní. Potvrzení diagnózy PRES vyžaduje vyšetření mozku zobrazovací metodou, nejlépe magnetickou rezonancí (MRI).

V případě výskytu PRES se doporučuje léčbu přípravkem Zejula přerušit a léčit specifické příznaky, včetně hypertenze. Bezpečnost opětovného zahájení léčby přípravkem Zejula u pacientek, u kterých se dříve vyskytl PRES, není známa.

### Těhotenství/antikoncepce

Přípravek Zejula se nemá podávat v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které v průběhu léčby nejsou ochotny používat spolehlivou antikoncepci a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Zejula (viz bod 4.6). U všech žen ve fertilním věku má být před zahájením léčby proveden těhotenský test.

### Laktóza

Tvrdé tobolky Zejula obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## Tartrazin (E 102)

Tento léčivý přípravek obsahuje tartrazin (E 102), který může způsobit alergické reakce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

Kombinace niraparibu s vakcínami nebo imunosupresivními látkami nebyla předmětem studie.

K dispozici jsou jen omezené údaje o niraparibu v kombinaci s cytotoxickými léčivými přípravky. Při používání niraparibu v kombinaci s vakcínami, imunosupresivy nebo s jinými cytotoxickými léčivými přípravky je proto nutné postupovat s opatrností.

#### Farmakokinetické interakce

##### Účinek jiných léčivých přípravků na niraparib

###### *Niraparib jakožto substrát CYP (CYP1A2 a CYP3A4)*

V podmínkách *in vivo* je niraparib substrátem karboxylesteráz (CEs) a UDP-glukosyltransferáz (UGTs). V podmínkách *in vivo* je oxidativní metabolismus niraparibu minimální. Při současném podávání přípravku Zejula s léčivými přípravky inhibujícími (např. itrakonazol, ritonavir či klarithromycin) nebo indukujícími (např. rifampin, karbamazepin či fenytoin) CYP enzymy není nutná žádná úprava dávkování.

###### *Niraparib jakožto substrát efluxních transportérů (P-gp, BCRP a MATE1/2)*

Niraparib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP). Vzhledem k jeho vysoké propustnosti a biologické dostupnosti je však riziko klinicky relevantní interakce s léčivými přípravky, které tyto transportéry inhibují, nepravděpodobné. Proto není nutná žádná úprava dávkování přípravku Zejula při současném podávání s léčivými přípravky inhibujícími P-gp (např. amiodaron, verapamil) nebo BCRP (např. osimertinib, velpatasvir či eltrombopag).

Niraparib není substrátem exportní pumpy solí žlučových kyselin (bile salt export pump, BSEP). Hlavní primární metabolit M1 není substrátem P-gp, BCRP ani BSEP. Niraparib není substrátem MATE 1 nebo 2, ale M1 je substrátem obou.

###### *Niraparib jakožto substrát transportérů pro jaterní vychytávání (OATP1B1, OATP1B3 a OCT1)*

Niraparib ani M1 nejsou substrátem polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ani transportéru organických kationtů 1 (OCT1). Při současném podávání s léčivými přípravky inhibujícími transportéry pro vychytávání OATP1B1 či 1B3 (např. gemfibrozil, ritonavir) nebo OCT1 (např. dolutegravir) není nutná žádná úprava dávkování přípravku Zejula.

###### *Niraparib jakožto substrát transportérů pro renální vychytávání (OAT1, OAT3 a OCT2)*

Niraparib ani M1 nejsou substrátem transportéru organických aniontů 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportéru organických kationtů 2 (OCT2). Při současném podávání s léčivými přípravky inhibujícími transportéry pro vychytávání OAT1 (např. probenecid) či OAT3 (např. probenecid, diklofenak), nebo OCT2 (např. cimetidin, chinidin) není nutná žádná úprava dávkování přípravku Zejula.

##### Účinek niraparibu na jiné léčivé přípravky

###### *Inhibice enzymů CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4)*

Niraparib ani M1 nejsou inhibitory žádných enzymů CYP metabolizujících léčivé látky, jmenovitě CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5.

Ačkoli v játrech se inhibice CYP3A4 neočekává, možnost inhibice CYP3A4 na úrovni střev nebyla

u relevantních koncentrací niraparibu stanovena. Proto se při podávání niraparibu v kombinaci s léčivými látkami metabolizovanými CYP3A4, především pokud se jedná o látky s úzkým terapeutickým rozmezím (cyklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, kvetiapin a halofantrin), doporučuje zachovávat opatrnost.

#### *Indukce CYP (CYP1A2 a CYP3A4)*

V podmínkách *in vitro* nejsou niraparib ani M1 induktorem CYP3A4. V podmínkách *in vitro* niraparib při vysokých koncentracích slabě indukuje CYP1A2 a klinický význam tohoto účinku nelze zcela vyloučit. M1 není induktorem CYP1A2. Proto se při podávání niraparibu v kombinaci s léčivými látkami metabolizovanými CYP1A2, především pokud se jedná o léčivé látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. klozapin, theofylin či ropinirol), doporučuje zachovávat opatrnost.

#### *Inhibice efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP a MATE1/2)*

Niraparib není inhibitorem BSEP. V podmínkách *in vitro* niraparib velice slabě inhibuje P-gp a BCRP, přičemž  $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ , resp.  $5,8 \mu\text{M}$ . Proto nelze vyloučit klinicky relevantní lékovou interakci související s inhibicí těchto efluxních transportérů, ačkoli je taková interakce nepravděpodobná. Pokud je niraparib podáván v kombinaci se substráty BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin a methotrexát), je doporučeno zachovávat opatrnost.

Niraparib je inhibitorem MATE1 a -2 s  $IC_{50}$  z  $0,18 \mu\text{M}$ , respektive  $\leq 0,14 \mu\text{M}$ . Nelze vyloučit zvýšenou koncentraci současně podávaných léčivých přípravků v plazmě, které jsou substráty těchto transportérů (např. metformin).

Hlavní primární metabolit M1 se nejeví být inhibitorem P-gp, BCRP, BSEP ani MATE1/2.

#### *Inhibice transportérů pro jaterní vychytávání (OATP1B1, OATP1B3 a OCT1)*

Niraparib ani M1 nejsou inhibitory polypeptidů transportujících organické anionty 1B1 (OATP1B1) ani 1B3 (OATP1B3).

V podmínkách *in vitro* niraparib slabě inhibuje transportér organických kationtů 1 (OCT1) s  $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$ . Při podávání niraparibu v kombinaci s léčivými látkami transportovanými OCT1 jako např. metformin je nutné zachovávat opatrnost.

#### *Inhibice transportérů pro renální vychytávání (OAT1, OAT3 a OCT2)*

Niraparib ani M1 neinhibují transportér organických aniontů 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportér organických kationtů 2 (OCT2).

Všechny klinické studie byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy v reprodukčním věku/antikoncepce u žen

Ženy v reprodukčním věku by v průběhu léčby neměly otěhotnět a ani by neměly být na začátku léčby těhotné. U všech žen v reprodukčním věku má být před zahájením léčby proveden těhotenský test. Ženy v reprodukčním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Zejula.

### Těhotenství

Údaje o podávání niraparibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly provedeny. Vzhledem k mechanismu účinku by však niraparib mohl při podání těhotné ženě poškodit embryo nebo plod včetně embryoletálních a teratogenních účinků. Přípravek Zejula se nemá používat během těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda se niraparib či jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Během podávání přípravku Zejula a 1 měsíc po podání poslední dávky je kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility. U potkanů a psů bylo pozorováno reverzibilní snížení spermatogeneze (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Zejula má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientek léčených přípravkem Zejula se může vyskytnout astenie, únava a závratě. Pacientky, u nichž se tyto příznaky rozvinou, by měly být při řízení nebo obsluze strojů obezřetné.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

V pivotní studii ENGOT-OV16 byly nežádoucí účinky vyskytující se u  $\geq 10\%$  pacientek léčených přípravkem Zejula v monoterapii následující: nauzea, trombocytopenie, únava/astenie, anémie, zácpa, zvracení, bolesti břicha, neutropenie, insomnie, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, nazofaryngitida, průjem, dyspnoe, hypertenze, dyspepsie, bolest zad, závratě, kašel, infekce močových cest, artralgie, palpitace a dysgeuzie.

Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky s výskytem  $> 1\%$  (dle četnosti nežádoucích účinků objevujících se během léčby) patřily trombocytopenie a anémie.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V průběhu studie ENGOT-OV16 byly u pacientek dostávajících přípravek Zejula v monoterapii zjištěny následující nežádoucí účinky (viz tabulka č. 3).

Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka č. 3: Nežádoucí účinky přípravku: četnost je založena na nežádoucích příhodách všech kauzalit\***

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost nežádoucích účinků všech stupňů dle CTCAE</b>	<b>Četnost nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle CTCAE</b>
Infekce a infestace	<b>Velmi časté</b> Infekce močových cest <b>Časté</b> Bronchitida, konjunktivitida	<b>Méně časté</b> Infekce močových cest, bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Velmi časté</b> Trombocytopenie, anémie, neutropenie <b>Časté</b> Leukopenie <b>Méně časté</b> Pancytopenie, febrilní neutropenie	<b>Velmi časté</b> Trombocytopenie, anémie, neutropenie <b>Časté</b> Leukopenie <b>Méně časté</b> Pancytopenie, febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	<b>Velmi časté</b> Snížená chuť k jídlu <b>Časté</b> Hypokalemie	<b>Časté</b> Hypokalemie <b>Méně časté</b> Snížená chuť k jídlu



<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost nežádoucích účinků všech stupňů dle CTCAE</b>	<b>Četnost nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle CTCAE</b>
Psychiatrické poruchy	<b>Velmi časté</b> Insomnie <b>Časté</b> Úzkost, deprese	<b>Méně časté</b> Insomnie, úzkost, deprese
Poruchy nervového systému	<b>Velmi časté</b> Bolest hlavy, závrať, dysgeuzie <b>Vzácné</b> Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)**	<b>Méně časté</b> Bolest hlavy
Srdeční poruchy	<b>Velmi časté</b> Palpitace <b>Časté</b> Tachykardie	
Cévní poruchy	<b>Velmi časté</b> Hypertenze <b>Vzácné</b> Hypertenzní krize	<b>Časté</b> Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b>Velmi časté</b> Dyspnoe, kašel, nazofaryngitida <b>Časté</b> Epistaxe	<b>Časté</b> Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	<b>Velmi časté</b> Nauzea, zácpa, zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie <b>Časté</b> Sucho v ústech, břišní distenze, mukózní zánět (včetně mukozitidy), stomatitida	<b>Časté</b> Nauzea, zvracení, bolest břicha <b>Méně časté</b> Průjem, zácpa, mukózní zánět (včetně mukozitidy), stomatitida, suchá ústa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<b>Časté</b> Fotosenzitivita, vyrážka	<b>Méně časté</b> Fotosenzitivita, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<b>Velmi časté</b> Bolest zad, artralgie <b>Časté</b> Myalgie	<b>Méně časté</b> Bolest zad, artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<b>Velmi časté</b> Únava, astenie <b>Časté</b> Periferní edém	<b>Časté</b> Únava, astenie
Vyšetření	<b>Časté</b> Zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti	<b>Méně časté</b> Zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi <b>Časté</b> Zvýšení GGT

\* Frekvence se zakládají na procentu pacientů s použitím nežádoucích příhod všech kauzalit.

\*\* Na základě dat z klinické studie s niraparibem. Není omezeno monoterapii pivotní studii ENGOT-OV16.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie) včetně klinické diagnózy a/nebo laboratorních nálezů se obecně vyskytují na začátku léčby niraparibem a jejich výskyt se postupem času snižuje.

### *Trombocytopenie*

U přibližně 60 % pacientek léčených přípravkem Zejula se vyskytla trombocytopenie jakéhokoli stupně a u 34 % pacientek se vyskytla trombocytopenie stupně 3 či 4. U pacientek s výchozím počtem krevních destiček nižším než  $180 \times 10^9/l$  došlo k trombocytopenii bez ohledu na stupeň a stupně 3 či 4 u 76 %, respektive 45 % pacientek. Střední doba do nástupu trombocytopenie bez ohledu na její stupeň a trombocytopenie stupně 3 či 4 byla 22, respektive 23 dnů. Míra výskytu nových případů trombocytopenie po intenzivních modifikacích dávek provedených v průběhu prvních dvou měsíců léčby z cyklu 4 byla 1,2 %. Střední doba trvání případů trombocytopenie bez ohledu na jejich stupeň byla 23 dnů a střední doba trvání případů trombocytopenie stupně 3 či 4 byla 10 dnů. Pacientky léčené přípravkem Zejula, u nichž se rozvine trombocytopenie, mohou být vystaveny vyššímu riziku krvácení. V rámci klinického programu byla trombocytopenie řešena laboratorním sledováním, modifikací dávky a případně transfúzí krevních destiček (viz bod 4.2). K ukončení léčby z důvodu příhod trombocytopenie (trombocytopenie a snížený počet krevních destiček) došlo u přibližně 3 % pacientek.

### *Anémie*

Přibližně u 50 % pacientek se vyskytla anémie jakéhokoli stupně a u 25 % se vyskytla anémie stupně 3 či 4. Střední doba do nástupu anémie bez ohledu na její stupeň byla 42 dnů a v případech anémie stupně 3 či 4 to bylo 85 dnů. Střední doba trvání anémie bez ohledu na její stupeň byla 63 dnů a v případech anémie stupně 3 či 4 to bylo 8 dnů. V průběhu léčby přípravkem Zejula může přetrvávat anémie jakéhokoli stupně. V rámci klinického programu byla anémie řešena laboratorním sledováním, modifikací dávky (viz bod 4.2) a případně transfúzemi červených krvinek. K ukončení léčby z důvodu anémie došlo u 1 % pacientek.

### *Neutropenie*

U přibližně 30 % pacientek léčených přípravkem Zejula se vyskytla neutropenie jakéhokoli stupně a u 20 % pacientek se vyskytla neutropenie stupně 3 či 4. Střední doba do nástupu neutropenie bez ohledu na její stupeň byla 27 dnů a 29 dnů v případech neutropenie stupně 3 či 4. Střední doba trvání neutropenie bez ohledu na její stupeň byla 26 dnů a 13 dnů v případech neutropenie stupně 3 či 4. V rámci klinického programu byla neutropenie řešena laboratorním sledováním a modifikací dávky (viz bod 4.2). Kromě toho přibližně 6 % pacientek léčených niraparibem byl podáván faktor stimulační granulocytární kolonie (G-CSF) jako současná léčba neutropenie. K ukončení léčby z důvodu neutropenie došlo u 2 % pacientek.

### *Hypertenze*

V souvislosti s léčbou přípravkem Zejula byla hlášena hypertenze včetně hypertenzní krize. Hypertenze jakéhokoli stupně se vyskytla u 19,3 % pacientek léčených přípravkem Zejula. Hypertenze stupně 3 či 4 se vyskytla u 8,2 % pacientek. V rámci klinického programu byla hypertenze bez problémů korigována podáváním antihypertenziv. K ukončení léčby z důvodu hypertenze došlo u < 1 % pacientek.

### Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie u pediatrických pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Neexistuje specifická léčba při předávkování přípravkem Zejula a příznaky předávkování nejsou stanoveny. Lékaři by v případě předávkování měli dodržovat obecná podpůrná opatření a poskytnout symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XX54.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Niraparib je inhibitorem enzymů zvaných poly (ADP-ribóza) polymerázy (PARP), PARP-1 a PARP-2, které se účastní oprav DNA. Studie *in vitro* prokázaly, že cytotoxicita indukovaná niraparibem může zahrnovat inhibici enzymatické aktivity PARP a zvýšenou tvorbu komplexů PARP-DNA, což vede k poškození DNA, apoptóze a buněčné smrti. Zvýšená cytotoxicita indukovaná niraparibem byla pozorována v nádorových buněčných liniích s deficiencemi nebo bez deficiencí tumor supresorových genů karcinomu prsu (BRCA1 a 2). Na ortotopických xenograftových myších tumorech (PDX) vzniklých inokulací serózním lidským ovariálním karcinomem s vysokým gradingem se ukázalo, že niraparib redukuje růst nádorů u tumorů s mutacemi genů BRCA1 a 2, s divokým typem BRCA, ale s deficiencí homologní rekombinace (HR), i u tumorů, které mají divoký typ BRCA bez detekovatelné deficience HR.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost niraparibu coby udržovací terapie byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii fáze 3 (ENGOT-OV16/NOVA), do níž byly zařazeny pacientky s relabujícím serózním epitelálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo s primárním peritoneálním karcinomem převážně s vysokým gradingem, které byly citlivé na chemoterapii platinou, a to formou úplné nebo částečné odpovědi po více než šest měsíců po předposlední terapii založené na platině. Aby mohla být pacientka léčena niraparibem, musí vykazovat odpověď (úplnou nebo částečnou) na poslední chemoterapii založenou na platině. Hladiny CA-125 musí být normální (nebo musí být hodnota CA-125 snížena o > 90 % oproti výchozí úrovni) po poslední léčbě založené na platině a musí být stabilní po dobu alespoň 7 dnů. Pacientky nesměly před zahájením podstoupit léčbu inhibitory PARP včetně přípravku Zejula. Vhodné pacientky byly na základě výsledků testu zárodečné mutace genů BRCA rozděleny do dvou kohort. V každé z kohort byly pacientky randomizovány v poměru 2:1 k podávání niraparibu a placeba. Do kohorty gBRCAmut byly pacientky zařazeny na základě vzorků krve pro analýzu gBRCA, které byly odebrány před randomizací. Testování na mutaci tBRCA a homologní rekombinační deficienci (HRD) bylo provedeno prostřednictvím testu HRD na nádorové tkáni získané v době prvotní nebo opakované diagnózy.

Randomizace v každé kohortě byla stratifikovaná podle času do progresu po předposlední terapii platinou před zařazením do studie (6 až < 12 měsíců a ≥ 12 měsíců); užívání nebo neužívání bevacizumabu spolu s předposledním nebo posledním režimem s platinou; a nejlepší odpovědi během posledního platinového režimu (úplná odpověď a částečná odpověď).

V 1. cyklu/1. dnu (C1/D1) započaly pacientky léčbu podáním 300 mg niraparibu nebo odpovídajícího množství placeba, které byly podávány každodenně v kontinuálních 28denních cyklech. V každém cyklu proběhly návštěvy na klinice (4 týdny ± 3 dny).

V rámci studie NOVA bylo u 48 % patientek podávání přípravku přerušeno v 1. cyklu. Přibližně 47 % patientek znovu zahájilo 2. cyklus se sníženou dávkou.

Nejobvyklejší používanou dávkou u pacientek léčených niraparibem v rámci studie NOVA bylo 200 mg.

Parametr přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) byl určen prostřednictvím kritérií k hodnocení terapie solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST, verze 1.1) nebo klinických příznaků a symptomů a zvýšené hodnoty markeru CA-125. PFS byl měřen od okamžiku randomizace (maximálně 8 týdnů po ukončení režimu chemoterapie) až do okamžiku

progrese onemocnění nebo úmrtí.

Analýza primární účinnosti z hlediska PFS byla určena na základě zaslepeného centrálně nezávislého posouzení a definována prospektivně a prováděna odděleně pro kohortu *gBRCAmut* a kohortu *non-gBRCAmut*.

Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly interval bez chemoterapie (chemotherapy free interval, CFI), čas do první následné terapie (time to first subsequent therapy, TFST), PFS po první následné terapii (PFS2), čas do druhé následné terapie (time to second subsequent therapy, TSST) a celkové přežití (overall survival, OS).

Z hlediska ramen studie, jimž byl podáván niraparib a placebo v kohortách *gBRCAmut* (n = 203) a *non-gBRCAmut* (n = 350), se studie vyznačovala dobrou vyvážeností demografických parametrů, výchozích charakteristik onemocnění a anamnézy předchozí léčby. Průměrný věk pacientek napříč způsoby léčby a kohortami činil 57 až 63 let. Místem vzniku primárního nádoru byly u většiny pacientek (> 80 %) v každé z kohort vaječníky; většina pacientek (> 84 %) měla nádor se serózní histologií. Vysoké procento pacientek v obou léčebných ramenech v obou kohortách absolvovalo 3 nebo více linií chemoterapeutické léčby včetně 49 % a 34 % pacientek léčených niraparibem v kohortách *gBRCAmut*, resp. *non-gBRCAmut*. Většina pacientek byla ve věku 18 až 64 let (78 %), kavkazského typu (86 %), s hodnocením fyzické aktivity dle škály ECOG v hodnotě 0 (68 %).

V kohortě *gBRCAmut* byl střední počet léčebných cyklů vyšší v rameni s niraparibem než v rameni s placebem (14, resp. 7 cyklů). Ve skupině, jíž byl podáván niraparib, pokračovalo v léčbě po dobu delší než 12 měsíců více pacientek než ve skupině s placebem (54,4 %, resp. 16,9 %).

V celé kohortě *non-gBRCAmut* byl střední počet léčebných cyklů vyšší v rameni s niraparibem než v rameni, kde bylo podáváno placebo (8, resp. 5 cyklů). Ve skupině s niraparibem pokračovalo v léčbě po dobu delší než 12 měsíců více pacientek než ve skupině, která dostávala placebo (34,2 %, resp. 21,1 %).

Studie splnila svůj primární cíl statisticky významně prodlouženého PFS pro udržovací monoterapii niraparibem ve srovnání s placebem v kohortě *gBRCAmut* (HR 0,27; 95% CI\* 0,173, 0,410; p < 0,0001), jakož i celé kohortě *non-gBRCAmut* (HR 0,45; 95% CI\* 0,338, 0,607; p < 0,0001). V tabulce č. 4 jsou uvedeny hodnoty primárního cílového parametru PFS pro populace primární účinnosti (kohorta *gBRCAmut* a celková kohorta *non-gBRCAmut*). Analýza citlivosti PFS provedená zkoušejícími došla k následujícím výsledkům kohorty *gBRCAmut*: HR 0,27 (95% CI\*, 0,182, 0,401; p < 0,0001); střední PFS 14,8 měsíců (95% CI\*, 12,0, 16,6) u niraparibu a střední PFS 5,5 měsíců (95% CI\*, 4,9, 7,2) u placeba, a k následujícím výsledkům u kohorty *non-gBRCAmut*: HR 0,53 (95% CI\*, 0,405, 0,683; p < 0,0001); střední PFS 8,7 měsíců (95% CI\*, 7,3, 10,0) u niraparibu a střední PFS 4,3 měsíců (95% CI\*, 3,7, 5,5) u placeba.

**Tabulka č. 4: Přehled primárních objektivních výstupů studie ENGOT-OV16**

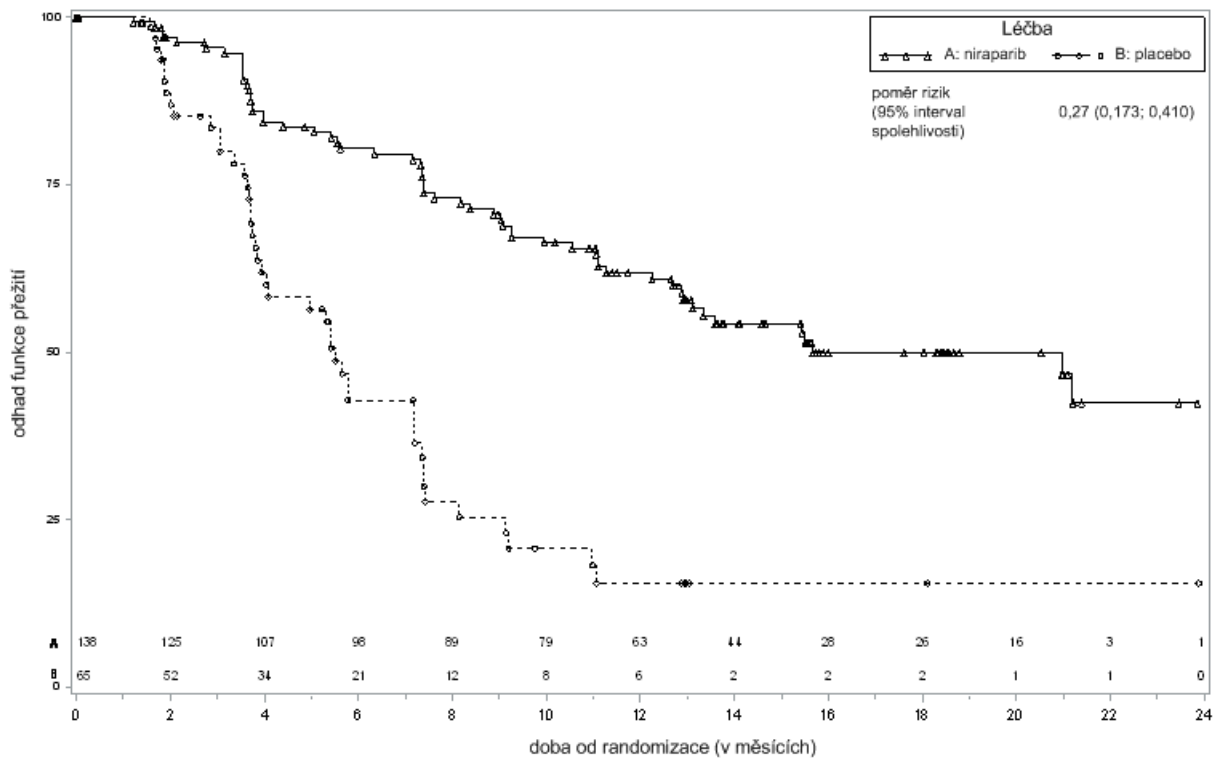
	Kohorta <i>gBRCAmut</i>		Kohorta <i>non-gBRCAmut</i>	
	niraparib (n = 138)	placebo (n = 65)	niraparib (n = 234)	placebo (n = 116)
Medián PFS (95% CI)	21,0 (12,9; NR)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
Hodnota p	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik (HR) (Nir:plac) (95% CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

\* CI je interval spolehlivosti (confidence interval)

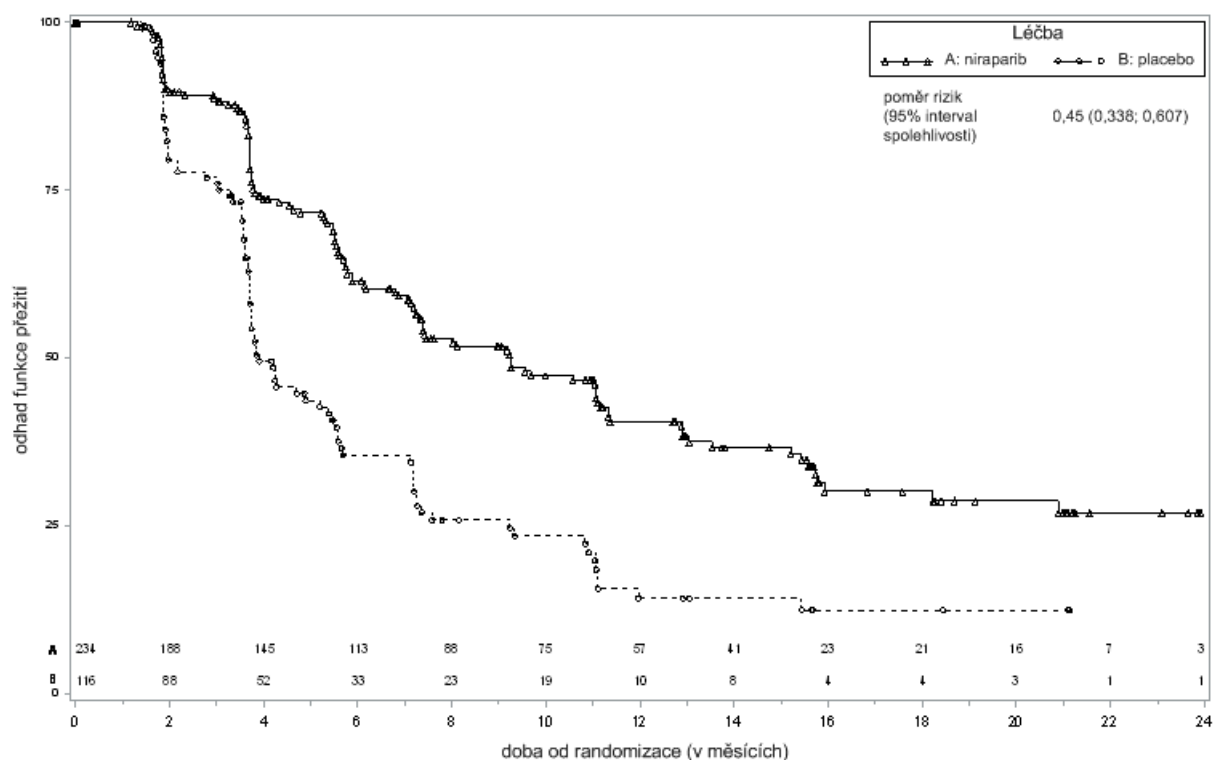
Před odslepením studie byly nádory pacientek testovány na přítomnost deficience HRD s využitím experimentálního testu HRD, kterým se vyhodnocují tři nepřímé ukazatele nestability genomu nádorových buněk: ztráta heterozygoty, telometrická alelická imbalance (TAI) a parametr LST (large-scale state transitions). Ve skupině HRDpoz byl poměr rizik 0,38 (95% CI, 0,243 – 0,586;

$p < 0,0001$ ). Ve skupině HRDneg byl poměr rizik 0,58 (95% CI, 0,361 – 0,922;  $p = 0,0226$ ). Experimentální test nebyl schopen rozlišit, kterým pacientkám by udržovací léčba niraparibem byla prospěšná a kterým nikoli.

**Obr. 1: Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresce v kohortě gBRCAmut na základě hodnocení IRC (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat – ITT), N = 203)**



**Obr. 2: Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresu v kohortě non-gBRCAmut na základě hodnocení IRC (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat – ITT), N = 350)**



Sekundární cílové parametry CFI, TFST a PFS2 prokázaly statisticky významný a přetrvávající léčebný efekt ve prospěch ramene studie s niraparibem v kohortě gBRCAmut i celkové kohortě non-gBRCAmut (tabulka č. 5).

**Tabulka č. 5: Sekundární cílové parametry\***

Cílový parametr	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Zejula n = 138	placebo n = 65	Zejula n = 234	placebo n = 116
Interval bez chemoterapie				
Medián (95% CI) – měsíc	22,8 (17,9–NR)	9,4 (7,9–10,6)	12,7 (11,0–14,7)	8,6 (6,9–10,0)
Hodnota p	< 0,001		< 0,001	
Poměr rizik (95% CI)	0,26 (0,17–0,41)		0,50 (0,37–0,67)	
Čas do první následné léčby				
Medián (95% CI) – měsíc	21,0 (17,5–NR)	8,4 (6,6–10,6)	11,8 (9,7–13,1)	7,2 (5,7–8,5)
Hodnota p	< 0,001		< 0,001	
Poměr rizik (95% CI)	0,31 (0,21–0,48)		0,55 (0,41–0,72)	
Přežití bez progresu 2				
Medián (95% CI) – měsíc	25,8 (20,3–NR)	19,5 (13,3–NR)	18,6 (16,2–21,7)	15,6 (13,2–20,9)

Cílový parametr	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Zejula n = 138	placebo n = 65	Zejula n = 234	placebo n = 116
Hodnota p	0,006		0,03	
Poměr rizik (95% CI)	0,48 (0,28–0,82)		0,69 (0,49–0,96)	

\*CI = interval spolehlivosti, gBRCAmut = zárodečná mutace BRCA, NR = nebylo dosaženo

Z výsledků, které sdělily pacientky (patient-reported outcome, PRO) a které byly získány prostřednictvím schválených dotazníků (FOSI a EQ-5D), vyplývá, že u měřítek kvality života (QoL) nehlásily pacientky užívající niraparib žádný rozdíl oproti placebo.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zejula u všech podskupin pediatrické populace s ovariálním karcinomem (s výjimkou rhabdomyosarkomu a tumorů ze zárodečných buněk).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po jednorázovém podání 300 mg niraparibu na lačno bylo měřitelné hladiny niraparibu v plazmě dosaženo během 30 minut a průměrné maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) niraparibu bylo dosaženo asi za 3 hodiny [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Po několika perorálních dávkách niraparibu od 30 mg do 400 mg jednou denně byl akumulace niraparibu přibližně dvoj- až trojnásobná.

Systémová expozice ( $C_{max}$  a AUC) niraparibu se se zvyšováním dávky z 30 mg na 400 mg zvyšovaly úměrně k velikosti dávky. Absolutní biologická dostupnost niraparibu je přibližně 73 %, což ukazuje na minimální účinek prvního průchodu játry.

Jídlo s vysokým obsahem tuků podané souběžně s přípravkem farmakokinetické vlastnosti niraparibu při podání dávky 300 mg významně neovlivnilo.

### Distribuce

Niraparib byl středně vázán na proteiny v lidské plazmě (83,0 %), zejména na sérový albumin. Při farmakokinetické analýze niraparibu v populaci byla hodnota  $V_d/F$  u onkologických patientek 1 074 l, což ukazuje na rozsáhlou tkáňovou distribuci niraparibu.

### Biotransformace

Niraparib je metabolizován primárně karboxylesterázami (CEs) na hlavní neaktivní metabolit M1. Ve studii hmotnostní rovnováhy byly hlavními cirkulujícími metabolity M1 a M10 (následně zformované glukuronidy M1).

### Eliminace

Po perorálním jednorázovém podání 300 mg niraparibu byla průměrná hodnota terminálního poločasu ( $t_{1/2}$ ) niraparibu 48 až 51 hodin (přibližně 2 dny). Při farmakokinetické analýze v populaci byla systémová clearance (CL/F) niraparibu u onkologických patientek 16,2 l/h.

Niraparib je eliminován primárně hepatobiliární a renální cestou. Při jednorázovém perorálním podání 300mg dávky [ $^{14}C$ ]-niraparibu bylo za 21 dnů z moči a stolice získáno zpět v průměru 86,2 % dávky (rozmezí od 71 % do 91 %). Z podané radioaktivně značené dávky se močí vyloučilo 47,5 % (rozmezí od 33,4 % do 60,2 %) a stolicí 38,8 % (rozmezí od 28,3 % do 47,0 %) dávky. V moči shromážděné za 6 dnů bylo zjištěno 40,0 % dávky primárně ve formě metabolitů a 31,6 % dávky bylo zjištěno ve

stolici primárně ve formě nezměněného niraparibu.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetická analýza populace z klinických studií na pacientkách ukázala, že již existující lehká (CLCr < 90 - ≥ 60 ml/min) až středně těžká (CLCr < 60 - ≥ 30 ml/min) porucha funkce ledvin clearance niraparibu neovlivnila. V klinických studiích nebyly identifikovány žádné pacientky s již existující těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu onemocnění ledvin podstupující hemodialýzu (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetická analýza populace z klinických studiích na pacientkách ukázala, že již existující lehká až středně těžká porucha funkce jater clearance niraparibu neovlivnila. Farmakokinetické vlastnosti niraparibu nebyly vyhodnoceny u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

#### *Věk, tělesná hmotnost a rasa*

Farmakokinetická analýza populace ukázala, že věk, tělesná hmotnost a rasa nemají na farmakokinetické vlastnosti niraparibu žádný významný vliv.

#### *Pediatriká populace*

Nebyly provedeny žádné studie zaměřené na výzkum farmakokinetických vlastností niraparibu u pediatrických pacientů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Sekundární farmakologie

*In vitro* inhiboval niraparib dopaminový transportér DAT při koncentracích nedosahujících expozice u člověka. U myši jednorázové dávky niraparibu zvýšily nitrobuňčné koncentrace dopaminu a metabolitů v mozkové kůře. U myši bylo pozorováno snížení lokomotorické aktivity v jedné ze dvou studií jednotlivou dávkou. Klinická relevance těchto zjištění není známa. U studií toxicity po opakované dávce u potkanů a psů nebyl pozorován žádný vliv na parametry chování a/nebo neurologické parametry při hodnotách expozice CNS podobných očekávaným hodnotám terapeutické expozice nebo hodnotách nižších.

### Toxicita po opakované dávce

Ve studiích toxicity po opakované dávce byl niraparib podáván denně po dobu až 3 měsíců potkanům a psům. Hlavním primárním cílovým orgánem postiženým toxicitou byla u obou těchto živočišných druhů kostní dřev s odpovídajícími změnami hematologických parametrů periferní krve. Kromě toho bylo u obou živočišných druhů zjištěno snížení spermatogeneze. Tato zjištění se týkala koncentrací, které nedosahovaly klinických úrovní, a během 4 týdnů po vysazení podávání přípravku se z velké části vrátily do normálu.

### Genotoxicita

V Amesově testu reverzních mutací u bakterií nebyl niraparib mutagenní, byl však klastogenní v testu chromozomových aberací u savčích buněk *in vitro* a v testu mikrojadér v kostní dřeví potkanů *in vivo*. Tato klastogenicita odpovídá genomové nestabilitě vyplývající z primární farmakologie niraparibu a ukazuje na potenciální genotoxicitu u člověka.

### Reprodukční toxikologie

Studie reprodukční a vývojové toxicity niraparibu nebyly provedeny.

### Kancerogenita



Studie kancerogenity niraparibu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

magnesium-stearát

monohydrát laktózy

#### Tobolka

oxid titaničitý (E 171)

želatina

brilantní modř FCF (E 133)

erythrosin (E 127)

tartrazin (E 102)

#### Potiskový inkoust

šelak (E 904)

propylenglykol (E 1520)

hydroxid draselný (E 525)

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid sodný (E 524)

povidon (E 1201)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Perforované jednodávkové blistry z Aclar/PVC/Al fólie v krabičce obsahující 84 × 1, 56 × 1 a 28 × 1 tvrdou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus

Dublin 24  
Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. listopadu 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 06. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.