

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).

Tvrdá tobolka obsahuje také 0,0172 mg barviva tartrazin (E 102).

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 pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječnicků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině.
- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním a na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječnicků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, 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

Udržovací léčba první linie karcinomu vaječnicků

Doporučená počáteční dávka přípravku Zejula je 200 mg (dvě 100mg tobolky) užívaná jednou denně. U pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ je doporučena počáteční dávka přípravku Zejula 300 mg (tři 100mg tobolky) užívaná jednou denně (viz body 4.4 a 4.8).

Udržovací léčba rekurentního karcinomu vaječnicků

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 progresu onemocnění či toxicity.

Vynechaná dávka

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

Úprava dávkování při výskytu nežádoucích účinků

Doporučená modifikace dávky při výskytu nežádoucích účinků je uvedena v tabulkách 1, 2 a 3.

Obecně se doporučuje nejdříve léčbu přerušit (maximálně na 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 léčbu přerušit a pak obnovit s nižší dávkou. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají i po uplynutí 28 dnů od přerušení léčby, doporučuje se podávání přípravku Zejula ukončit. Pokud nelze s pomocí této strategie spočívající v přerušení podávání přípravku a snížení podávané dávky nežádoucí účinky zvládat, doporučuje se léčbu přípravkem Zejula ukončit.

Tabulka 1: Doporučená modifikace dávky při výskytu nežádoucích účinků		
Počáteční dávka	200 mg	300 mg
První snížení dávky	100 mg/den	200 mg/den (dvě 100mg tobolky)
Druhé snížení dávky	Ukončit podávání přípravku Zejula.	100 mg/den* (jedna 100mg tobolka)

*Pokud je zapotřebí další snížení dávky pod 100 mg/den, ukončete léčbu přípravkem Zejula.

Tabulka 2: Modifikace dávky při výskytu nehematologických nežádoucích účinků	
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"> Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů nebo do vymizení nežádoucích účinků. Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce podle tabulky 1.
	Druhý výskyt: <ul style="list-style-type: none"> Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů nebo do vymizení nežádoucích účinků. Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce nebo léčbu ukončete podle tabulky 1.
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

Tabulka 3: Modifikace dávky při výskytu hematologických nežádoucích účinků

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">U pacientek s počtem trombocytů $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ má být zvážena transfúze trombocytů. Pokud existují další rizikové faktory krvácení jako souběžné podávání antikoagulačních nebo antiagregačních léčivých přípravků, zvažte přerušení podávání těchto látek, popř. transfúzi s vyšším počtem trombocytů.Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce.
Počet trombocytů $< 100\,000/\mu\text{l}$	<p>První výskyt:</p> <ul style="list-style-type: none">Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet trombocytů nevrátí na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.Na základě klinického posouzení pokračujte v podávání přípravku Zejula v nezměněné nebo snížené dávce podle tabulky 1.Pokud počet trombocytů kdykoli poklesne pod $75\,000/\mu\text{l}$, pokračujte v podávání přípravku ve snížené dávce podle tabulky 1. <p>Druhý výskyt:</p> <ul style="list-style-type: none">Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet trombocytů nevrátí na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce podle tabulky 1.Ukončete podávání přípravku Zejula, pokud se počet trombocytů 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.
Počet neutrofilů $< 1\,000/\mu\text{l}$ nebo hladina hemoglobinu $< 8\text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none">Vysaďte podávání přípravku Zejula maximálně na 28 dnů a každý týden sledujte krevní obraz, dokud se počet neutrofilů nevrátí na $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ nebo dokud hladina hemoglobinu nedosáhne $\geq 9\text{ g/dl}$.Pokračujte v podávání přípravku Zejula ve snížené dávce podle tabulky 1.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.
Potvrzená diagnóza myelodysplastického syndromu (MDS) nebo akutní myeloidní leukemie (AML)	<ul style="list-style-type: none">Trvale ukončete podávání přípravku Zejula.

Pacientky s nízkou tělesnou hmotností při udržovací léčbě rekurentního karcinomu vaječníků
Přibližně 25 % pacientek zařazených do studie NOVA mělo tělesnou hmotnost nižší než 58 kg a přibližně 25 % pacientek mělo tělesnou hmotnost vyšší než 77 kg. Výskyt nežádoucích účinků

stupně 3 nebo 4 byl vyšší u pacientek s nízkou tělesnou hmotností (78 %) než u pacientek s vysokou tělesnou hmotností (53 %). Pouze u 13 % pacientek s nízkou tělesnou hmotností byla po 3. cyklu zachována dávka 300 mg. U pacientek s tělesnou hmotností nižší než 58 kg je možno zvážit použití počáteční dávky 200 mg.

Starší pacientky

Úprava dávky u starších pacientek (≥ 65 let) není nutná. Pro pacientky starší 75 let jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater (aspartátaminotransferáza (AST) $>$ horní limit normální hodnoty (ULN) a celkový bilirubin \leq ULN nebo celkový bilirubin $> 1,0 \times - 1,5 \times$ ULN bez ohledu na hladinu AST) není nutná žádná úprava dávkování. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN bez ohledu na hladinu AST) se doporučuje počáteční dávka 200 mg jednou denně. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN bez ohledu na hladinu AST); u těchto pacientek postupujte s opatrností (viz body 4.4 a 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

Přípravek Zejula je určen k perorálnímu podání. Tobolky se užívají celé a zapíjejí vodou. Tobolky se nesmí kousat ani drtit.

Přípravek Zejula lze užívat bez ohledu na příjem potravy.

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

U pacientek léčených přípravkem Zejula byly hlášeny hematologické nežádoucí účinky (trombocytopenie, anémie, neutropenie) (viz bod 4.8). Pacientky s nižší tělesnou hmotností nebo nižším výchozím počtem trombocytů mohou být vystaveny vyššímu riziku trombocytopenie stupně 3+ (viz bod 4.2).

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 včetně pancytopenie, která neodezní do 28 dnů po přerušení podávání přípravku, je nutné léčbu přípravkem Zejula ukončit.

Vzhledem k riziku vzniku trombocytopenie 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 pacientek léčených přípravkem Zejula v monoterapii či kombinované terapii byly v klinických a peregistračních hodnoceních pozorovány případy myelodysplastického syndromu / akutní myeloidní leukémie (MDS/AML).

Před rozvojem MDS/AML se délka léčby přípravkem Zejula u pacientek pohybovala mezi 0,5 měsíce a více než 4,9 roku. 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 režimy chemoterapie obsahující 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 odpovídajícím způsobem.

Hypertenze včetně hypertenzní krize

V souvislosti s podáváním přípravku Zejula byly hlášeny případy hypertenze včetně hypertenzní krize (viz bod 4.8). 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 má 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 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.

Porucha funkce jater

Pacientky s těžkou poruchou funkce jater mohou být na základě zjištění u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater vystaveny vyšší expozici niraparibu a mají být pečlivě sledovány (viz body 4.2 a 5.2).

Laktóza

Tvrdé tobolky přípravku Zejula obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí 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 studována.

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 jako substrát CYP (CYP1A2 a CYP3A4)

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

Niraparib jako substrát efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 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 a eltrombopag).

Niraparib není substrátem exportní pumpy solí žlučových kyselin (bile salt export pump, BSEP) nebo skupiny transportních membránových proteinů (MRP2 - multidrug resistance-associated protein 2). Hlavní primární metabolit M1 není substrátem P-gp, BCRP, BSEP nebo MRP2. Niraparib není substrátem MATE1 nebo 2 (MATE – multidrug and toxin extrusion protein), ale M1 je substrátem obou.

Niraparib jako substrát transportérů pro jaterní vylučování (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 jako 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.

Inhibice UDP-glukuronosyltransferáz (UGT)

Niraparib nevykazoval inhibiční účinek na izoformy UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 a UGT2B7) až do 200 μM *in vitro*. Proto je potenciál klinicky významné inhibice UGT niraparibem minimální.

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 a ropinirol), doporučuje zachovávat opatrnost.

Inhibice efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 a MATE1/2)

Niraparib není inhibitory BSEP nebo MRP2. V podmínkách *in vitro* niraparib velice slabě inhibuje P-gp a BCRP, přičemž $\text{IC}_{50} = 161 \mu\text{M}$, 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 inhibitory MATE1 a -2 s IC_{50} z $0,18 \mu\text{M}$, respektive $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Nelze vyloučit zvýšenou plazmatickou koncentraci současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů (např. metformin).

Hlavní primární metabolit M1 se nejvíce může stát inhibitory P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 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 $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. 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 ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku nemají v průběhu léčby otěhotnět a ani by neměly být na začátku léčby těhotné. U všech žen ve fertilním věku má být před zahájením léčby proveden těhotenský test. Ženy ve fertilním 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, závratě a potíže se soustředěním. Pacientky, u nichž se tyto příznaky rozvinou, mají být při řízení nebo obsluze strojů opatrné.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se u $\geq 10\%$ z 851 pacientek léčených přípravkem Zejula v monoterapii v souhrnných klinických hodnoceních PRIMA (počáteční dávka buď 200 mg, nebo 300 mg) a NOVA byly následující: nauzea, anémie, trombocytopenie, únava, zácpa, zvracení, bolest hlavy, insomnie, snížený počet trombocytů, neutropenie, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, průjem, dyspnoe, hypertenze, astenie, závrať, snížený počet neutrofilů, kašel, artralgie, bolest zad, snížený počet leukocytů a návaly horka.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny na základě klinických hodnocení a sledování po uvedení přípravku na trh u pacientek dostávajících přípravek Zejula v monoterapii (viz tabulka 4). Četnost výskytu nežádoucích účinků je založena na poolovaných datech týkajících se nežádoucích účinků získaných z klinických hodnocení PRIMA a NOVA (s fixní počáteční dávkou 300 mg/den), kde je expozice u pacientek známá a definovaná 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 4: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Četnost nežádoucích účinků všech stupňů dle CTCAE*	Četnost nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle CTCAE*
Infekce a infestace	Velmi časté Infekce močových cest Časté Bronchitida, konjunktivitida	Méně časté Infekce močových cest, bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Trombocytopenie, anémie, neutropenie, leukopenie Méně časté Pancytopenie, febrilní neutropenie	Velmi časté Trombocytopenie, anémie, neutropenie Časté Leukopenie Méně časté Pancytopenie, febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému	Časté Hypersenzitivita [†]	Méně časté Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu Časté Hypokalemie	Časté Hypokalemie Méně časté Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Insomnie Časté Úzkost, deprese, kognitivní porucha ^{††} Méně časté Zmatenost	Méně časté Insomnie, úzkost, deprese, zmatenost
Poruchy nervového systému	Velmi časté Bolest hlavy, závrať Časté Dysgeuzie Vzácné Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)**	Méně časté Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Velmi časté Palpitace Časté Tachykardie	
Cévní poruchy	Velmi časté Hypertenze Vzácné Hypertenzní krize	Časté Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Dyspnoe, kašel, nazofaryngitida Časté Epistaxe Méně časté Pneumonitida	Méně časté Dyspnoe, epistaxe, pneumonitida

Třídy orgánových systémů	Četnost nežádoucích účinků všech stupňů dle CTCAE*	Četnost nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 dle CTCAE*
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, zácpa, zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie Časté Sucho v ústech, břišní distenze, mukózní zánět, stomatitida	Časté Nauzea, zvracení, bolest břicha Méně časté Průjem, zácpa, mukózní zánět, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Fotosenzitivita, vyrážka	Méně časté Fotosenzitivita, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté Bolest zad, artralgie Časté Myalgie	Méně časté Bolest zad, artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava, astenie Časté Periferní edém	Časté Únava, astenie
Vyšetření	Časté Zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení AST, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti	Časté Zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení ALT Méně časté Zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi

*CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky, verze 4.02

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

†Zahrnuje hypersenzitivitu, precitlivělost na léky, anafylaktoidní reakci, lékovou vyrážku, angioedém a kopřivku.

††Zahrnuje poruchu paměti a poruchu soustředění.

Nežádoucí účinky uvedené ve skupině pacientek, kterým byla na základě jejich výchozí tělesné hmotnosti nebo počtu trombocytů podávána počáteční dávka přípravku Zejula 200 mg, byly v porovnání se skupinou, které byla podávána fixní počáteční dávka 300 mg, obdobně nebo méně časté (tabulka 4).

Viz níže konkrétní informace týkající se četnosti trombocytopenie, anémie a neutropenie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Pacientky zařazené do léčby přípravkem Zejula ve studiích NOVA a PRIMA vykazovaly před zahájením léčby následující výchozí hematologické parametry: absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1\,500$ buněk/ μ l; počet trombocytů $\geq 100\,000$ buněk/ μ l a hladina hemoglobinu ≥ 9 g/dl (NOVA) nebo ≥ 10 g/dl (PRIMA). V klinickém programu byly hematologické nežádoucí účinky řešeny laboratorním sledováním a úpravou dávkování (viz bod 4.2).

U pacientek, kterým se ve studii PRIMA podávala počáteční dávka přípravku Zejula na základě jejich výchozí tělesné hmotnosti nebo počtu trombocytů, se snížil výskyt trombocytopenie, anémie a neutropenie stupně ≥ 3 ve srovnání se skupinou pacientek, kterým se podávala fixní počáteční dávka 300 mg, a to z 48 % na 21 %, z 36 % na 23 % a z 24 % na 15 % v uvedeném pořadí. K ukončení léčby

z důvodu výskytu trombocytopenie, anémie a neutropenie došlo u 3 %, 3 % a 2 % pacientek v uvedeném pořadí.

Trombocytopenie

Ve studii PRIMA se u 39 % pacientek léčených přípravkem Zejula v porovnání s 0,4 % pacientek léčených placebem vyskytla trombocytopenie stupně 3 - 4 s mediánem 22 dnů od první dávky do prvního nástupu (rozpětí: 15 až 335 dnů) a mediánem trvání 6 dnů (rozpětí: 1 až 374 dnů). V důsledku trombocytopenie došlo k ukončení léčby u 4 % pacientek užívajících niraparib.

Ve studii NOVA se přibližně u 60 % pacientek léčených přípravkem Zejula vyskytla trombocytopenie jakéhokoli stupně a u 34 % pacientek se vyskytla trombocytopenie stupně 3 či 4. U pacientek s výchozím počtem trombocytů nižším než $180 \times 10^9/l$ došlo k trombocytopenii jakéhokoli stupně a stupně 3 či 4 u 76 %, respektive 45 % pacientek. Medián doby do nástupu trombocytopenie jakéhokoli stupně a trombocytopenie stupně 3 či 4 byl 22, respektive 23 dnů. Výskyt nových případů trombocytopenie po intenzivních modifikacích dávek provedených v průběhu prvních dvou měsíců léčby z cyklu 4 byl 1,2 %. Medián trvání případů trombocytopenie jakéhokoli stupně byl 23 dnů a medián trvání případů trombocytopenie stupně 3 či 4 byl 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 transfuzí trombocytů (viz bod 4.2). K ukončení léčby z důvodu příhod trombocytopenie (trombocytopenie a snížený počet trombocytů) došlo u přibližně 3 % pacientek.

Ve studii NOVA došlo u 48 z 367 (13 %) pacientek ke krvácení se souběžnou trombocytopenií; všechny případy krvácení souběžné s trombocytopenií byly co do závažnosti stupně 1 nebo 2 kromě jedné epizody petechie stupně 3 a hematomu pozorovaného souběžně se závažným nežádoucím účinkem pancytopenie. Trombocytopenie se častěji vyskytovala u pacientek, jejichž výchozí počet trombocytů byl nižší než $180 \times 10^9/l$. Přibližně 76 % pacientek s nižším výchozím počtem trombocytů ($< 180 \times 10^9/l$), které užívaly přípravek Zejula, mělo trombocytopenii jakéhokoli stupně a 45 % pacientek mělo trombocytopenii stupně 3/4. Pancytopenie byla pozorována u < 1 % pacientek užívajících niraparib.

Anémie

Ve studii PRIMA se u 31 % pacientek léčených přípravkem Zejula v porovnání s 2 % pacientek léčených placebem vyskytla anémie stupně 3 - 4 s mediánem 80 dnů od první dávky do prvního nástupu (rozpětí: 15 až 533 dnů) a mediánem trvání 7 dnů (rozpětí: 1 až 119 dnů). V důsledku anémie došlo k ukončení léčby u 2 % pacientek užívajících niraparib.

Ve studii NOVA se přibližně u 50 % pacientek vyskytla anémie jakéhokoli stupně a u 25 % se vyskytla anémie stupně 3 či 4. Medián doby do nástupu anémie jakéhokoli stupně byl 42 dnů a v případech anémie stupně 3 či 4 to bylo 85 dnů. Medián trvání anémie jakéhokoli stupně byl 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 erytrocytů. K ukončení léčby z důvodu anémie došlo u 1 % pacientek.

Neutropenie

Ve studii PRIMA se u 21 % pacientek léčených přípravkem Zejula v porovnání s 1 % pacientek léčených placebem vyskytla neutropenie stupně 3 - 4 s mediánem 29 dnů od první dávky do prvního nástupu (rozpětí: 15 až 421 dnů) a mediánem trvání 8 dnů (rozpětí: 1 až 42 dnů). V důsledku neutropenie došlo k ukončení léčby u 2 % pacientek užívajících niraparib.

Ve studii NOVA se přibližně u 30 % pacientek léčených přípravkem Zejula vyskytla neutropenie jakéhokoli stupně a u 20 % pacientek se vyskytla neutropenie stupně 3 či 4. Medián doby do nástupu neutropenie jakéhokoli stupně byl 27 dnů a 29 dnů v případech neutropenie stupně 3 či 4. Medián trvání neutropenie jakéhokoli stupně byl 26 dnů a 13 dnů v případech neutropenie stupně 3 či 4. Kromě toho přibližně 6 % pacientek léčených niraparibem byl podáván faktor stimulující

granulocytární kolonie (G-CSF) jako souběžná léčba neutropenie. K ukončení léčby z důvodu neutropenie došlo u 2 % patientek.

Hypertenze

Ve studii PRIMA se u 6 % patientek léčených přípravkem Zejula v porovnání s 1 % patientek léčených placebem vyskytla hypertenze stupně 3 - 4 s mediánem 50 dnů od první dávky do prvního nástupu (rozpětí: 1 až 589 dnů) a mediánem trvání 12 dnů (rozpětí: 1 až 61 dnů). V důsledku hypertenze došlo k ukončení léčby u 0 % patientek.

Ve studii NOVA se hypertenze jakéhokoli stupně vyskytla u 19,3 % patientek léčených přípravkem Zejula. Hypertenze stupně 3 či 4 se vyskytla u 8,2 % patientek. Hypertenze byla bez problémů korigována podáváním antihypertenziv. K ukončení léčby z důvodu hypertenze došlo u < 1 % patientek.

Pediatriká 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 mají v případě předávkování dodržovat obecná podpůrná opatření a poskytnout symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XK02.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Niraparib je inhibítozem enzymů zvaných poly (ADP-riboza) 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 (BReast CAncer) *BRCA* 1 a 2. Na ortotopických xenograftových myších tumorech (PDX) vzniklých inokulací serózním lidským ovariálním karcinomeem s vysokým gradingem se ukázalo, že niraparib redukuje růst nádorů u tumorů s mutacemi genů *BRCA* 1 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

Udržovací léčba první linie karcinomu vaječníků

PRIMA byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3, v níž byly pacientky (n = 733) s úplnou nebo částečnou odpovědí na chemoterapii první linie založenou na platině randomizovány v poměru 2:1 k podávání niraparibu nebo placebo. Studie PRIMA byla zahájena počáteční dávkou 300 mg jednou denně u 475 patientek (z nichž 317 bylo randomizováno do ramene s niraparibem a 158 v rameni s placebem) v kontinuálních 28denních cyklech. Počáteční dávka ve studii PRIMA byla

změněna dodatkem 2 protokolu. Od tohoto okamžiku byl pacientkám s výchozí tělesnou hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ jednou denně podáván niraparib v dávce 300 mg ($n = 34$) nebo placebo ($n = 21$), zatímco pacientkám s výchozí tělesnou hmotností < 77 kg nebo výchozím počtem trombocytů $< 150\ 000/\mu\text{l}$ byl jednou denně podáván niraparib v dávce 200 mg ($n = 122$) nebo placebo ($n = 61$).

Pacientky byly randomizovány po dokončení první linie chemoterapie založené na platině plus/minus chirurgický zákrok. Subjekty byly randomizovány během 12 týdnů od prvního dne posledního cyklu chemoterapie. Subjekty absolvovaly od 6 do 9 cyklů chemoterapie založené na platině. Po intervalové chirurgické cytoredukci (debulking surgery) podstoupily subjekty minimálně 2 pooperační cykly chemoterapie založené na platině. Pacientky, které spolu s chemoterapií dostávaly bevacizumab, ale nemohly dostávat bevacizumab jako udržovací léčbu, nebyly ze studie vyloučeny. Pacientky nesměly být dříve léčeny inhibitory PARP, včetně niraparibu. Pacientky, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii s následnou intervalovou chirurgickou cytoredukcí, mohly mít viditelné reziduální onemocnění, ale mohly být i bez rezidua. Pacientky s onemocněním ve stadiu III, u kterých se dosáhlo kompletní cytoredukce (tj. byly bez viditelného reziduálního onemocnění) po primárním cytoredukčním chirurgickém zákroku, byly vyloučeny. Randomizace byla stratifikována podle nejlepší odpovědi v průběhu první linie léčby založené na platině (úplná odpověď vs. částečná odpověď), neoadjuvantní chemoterapie (NACT) (ano vs. ne); a stavu deficience homologní rekombinace (HRD) (pozitivní (deficience HR) vs. negativní (proficience HR), příp. neurčeno). Testování HRD bylo provedeno prostřednictvím testu HRD na nádorové tkáni získané v době počáteční diagnózy. Hladiny CA-125 musely být během indukční fáze prvoliniové léčby v normálním rozmezí (nebo muselo dojít k poklesu CA-125 o $> 90\%$) a zůstat stabilní po dobu nejméně 7 dnů.

V 1. cyklu/1. dnu (C1/D1) zahájily pacientky léčbu niraparibem v dávce 200 mg nebo 300 mg, nebo odpovídajícím množstvím placeba podávaným jedenkrát denně v kontinuálních 28denních cyklech. V každém cyklu proběhla návštěva na klinice (každé 4 týdny ± 3 dny).

Primární cílový parametr, tj. přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), byl stanoven na základě zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) podle kritérií k posouzení léčebné odpovědi u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST, verze 1.1). Klíčovým sekundárním cílem bylo celkové přežití (overall survival, OS). Hodnocení PFS bylo prováděno hierarchicky: nejprve u populace s deficiencí HR (homologní rekombinace), poté u celé populace. Medián věku byl 62 let, v rozmezí od 32 let do 85 let u pacientek randomizovaných do skupiny, které byl podáván niraparib, a 33 let až 88 let u pacientek randomizovaných do skupiny, které bylo podáváno placebo. Celkem 89 % všech pacientek byly bělošky. 69 % pacientek randomizovaných do skupiny, které byl podáván niraparib, a 71 % pacientek randomizovaných do skupiny, které bylo podáváno placebo, mělo při zahájení studie výkonnostní stav dle ECOG v hodnotě 0. V celé populaci (ve studii) mělo 65 % pacientek onemocnění ve stadiu III a 35 % ve stadiu IV. V celkové populaci studie byl u většiny pacientek primárním místem nádoru vaječník ($\geq 80\%$); většina pacientek ($> 90\%$) měla tumory se serózní histologií. 67 % pacientek podstoupilo NACT. 69 % pacientek mělo úplnou odpověď na chemoterapii první linie založenou na platině. Celkem 6 pacientkám s niraparibem byl předtím podáván bevacizumab v indikaci ovariálního karcinomu.

Studie PRIMA prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientek randomizovaných do skupiny, které byl podáván niraparib, oproti placebo u populace s deficiencí HR a u celkové populace ve studii (tabulka 5 a obrázky 1 a 2).

Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS po první následné terapii (PFS2) a celkové přežití (OS) (tabulka 5).

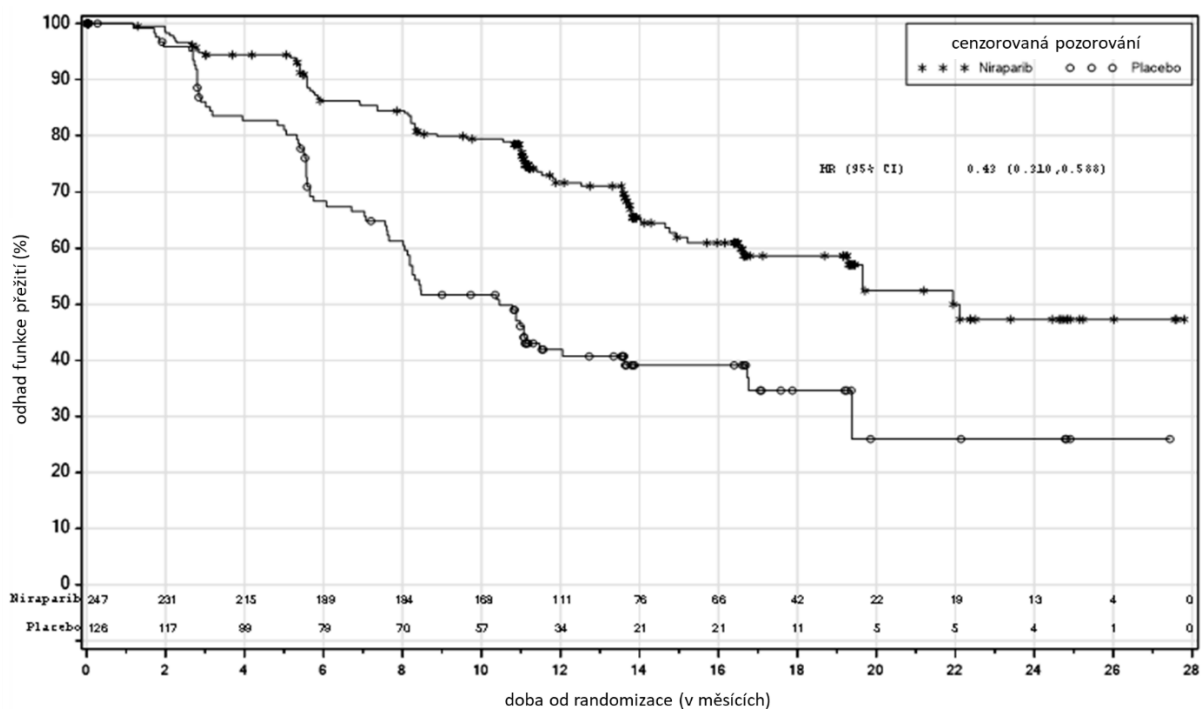
Tabulka 5: Výsledky účinnosti – PRIMA (určeno na základě BICR - zaslepeného centrálního nezávislého hodnocení)

	Populace s deficiencí HR (homologní rekombinace)		Celková populace	
	niraparib (n = 247)	placebo (n = 126)	niraparib (n = 487)	placebo (n = 246)
Medián 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)
Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2 Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Poměr rizik (HR) (95% CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

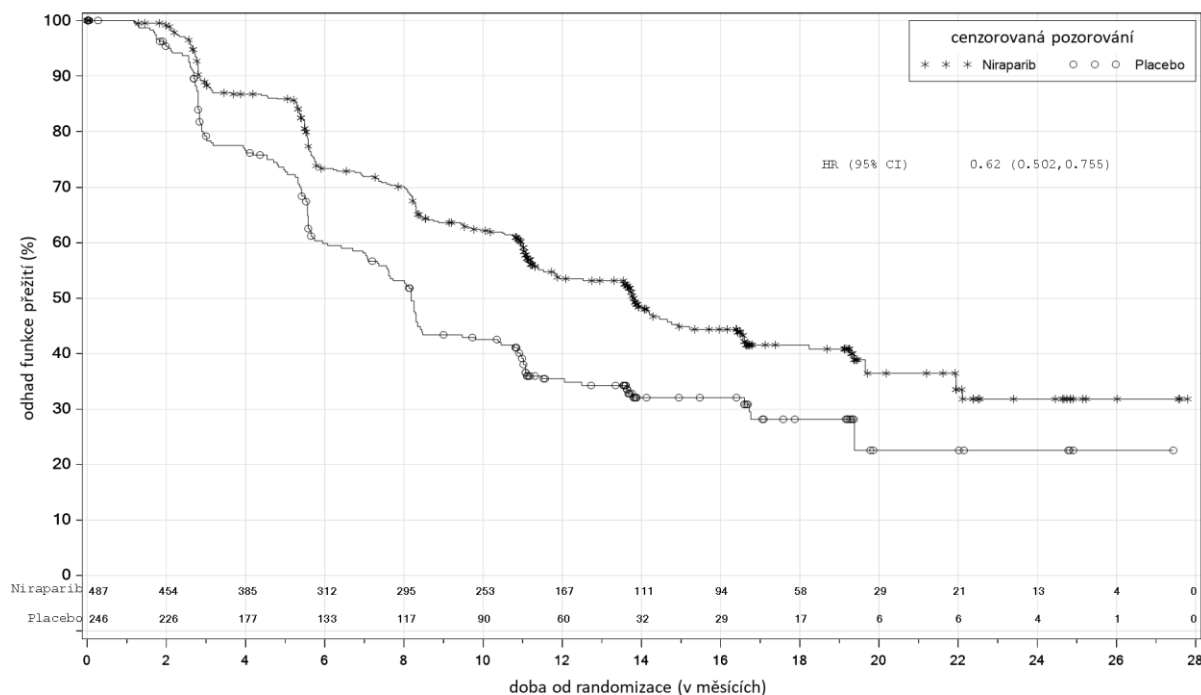
*V době primární analýzy PFS přeživalo 84 % pacientek na přípravku Zejula oproti 77 % pacientek na placebo (odhad přežití po dvou letech od randomizace týkající se celkové populace pacientek zařazených do studie).

Údaje o PFS2 a OS nejsou zatím dostatečně zralá.

Obrázek 1: Přežití bez progresu u pacientek s HR-deficientními tumory (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat – ITT, n = 373))



Obrázek 2: Přežití bez progresu v celkové populaci (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat – ITT, n = 733))



Analýzy dílčích skupin

V populaci s deficiencí HR byl ve skupině pacientek s ovariálním karcinomem s mutací BRCA (n = 223) zjištěn poměr rizik 0,40 (95% CI [0,27; 0,62]). Ve skupině pacientek s deficiencí HR bez mutace BRCA (n = 150) byl zjištěn poměr rizik 0,50 (95% CI [0,31; 0,83]). V populaci s proficiencí HR (n = 249) byl zjištěn poměr rizik 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]).

V explorativní analýze podskupin pacientek, kterým byla podle výchozí tělesné hmotnosti nebo počtu trombocytů podávána 200mg nebo 300mg dávka přípravku Zejula, byla zjištěna srovnatelná účinnost (dle PFS posuzovaného zkoušejícím) s poměrem rizik 0,54 (95% CI [0,33; 0,91]) v populaci s deficiencí HR a s poměrem rizik 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]) v celkové populaci.

V podskupině s proficiencí HR se dávka 200 mg jevila jako dávka s nižším léčebným účinkem než dávka 300 mg.

Udržovací léčba rekurentního karcinomu vaječníků

Bezpečnost a účinnost niraparibu coby udržovací terapie byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii fáze 3 (NOVA), do níž byly zařazeny pacientky s relabujícím serózním epitelálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo s primárním peritoneálním karcinomem převážně s vysokým gradíngem, 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 v referenčním rozmezí (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 placebo. Do kohorty gBRCAmut byly pacientky zařazeny na základě vzorků krve pro analýzu gBRCA, které byly odebrány před randomizací. Testování na mutaci tBRCA a 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 (každé 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 patientek 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 progresu 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. Medián věku patientek napříč způsoby léčby a kohortami činil 57 až 63 let. Místem vzniku primárního nádoru byly u většiny patientek (> 80 %) v každé z kohort vaječníky; většina patientek (> 84 %) měla nádor se serózní histologií. Vysoké procento patientek v obou léčebných ramenech v obou kohortách absolvovalo 3 nebo více linií chemoterapeutické léčby včetně 49 % a 34 % patientek léčených niraparibem v kohortách *gBRCAmut*, resp. *non-gBRCAmut*. Většina patientek byla ve věku 18 až 64 let (78 %), kavkazské rasy (86 %), s hodnocením fyzické aktivity dle škály ECOG v hodnotě 0 (68 %).

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

V celé kohortě *non-gBRCAmut* byl medián počtu 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 patientek 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 6 a na obrázcích 3 a 4 jsou uvedeny hodnoty primárního cílového parametru PFS pro populaci 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); medián PFS 14,8 měsíců (95% CI*, 12,0, 16,6) u niraparibu a medián 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; $p < 0,0001$); medián PFS 8,7 měsíců (95% CI*, 7,3, 10,0) u niraparibu a medián PFS 4,3 měsíců (95% CI*, 3,7, 5,5) u placeba.

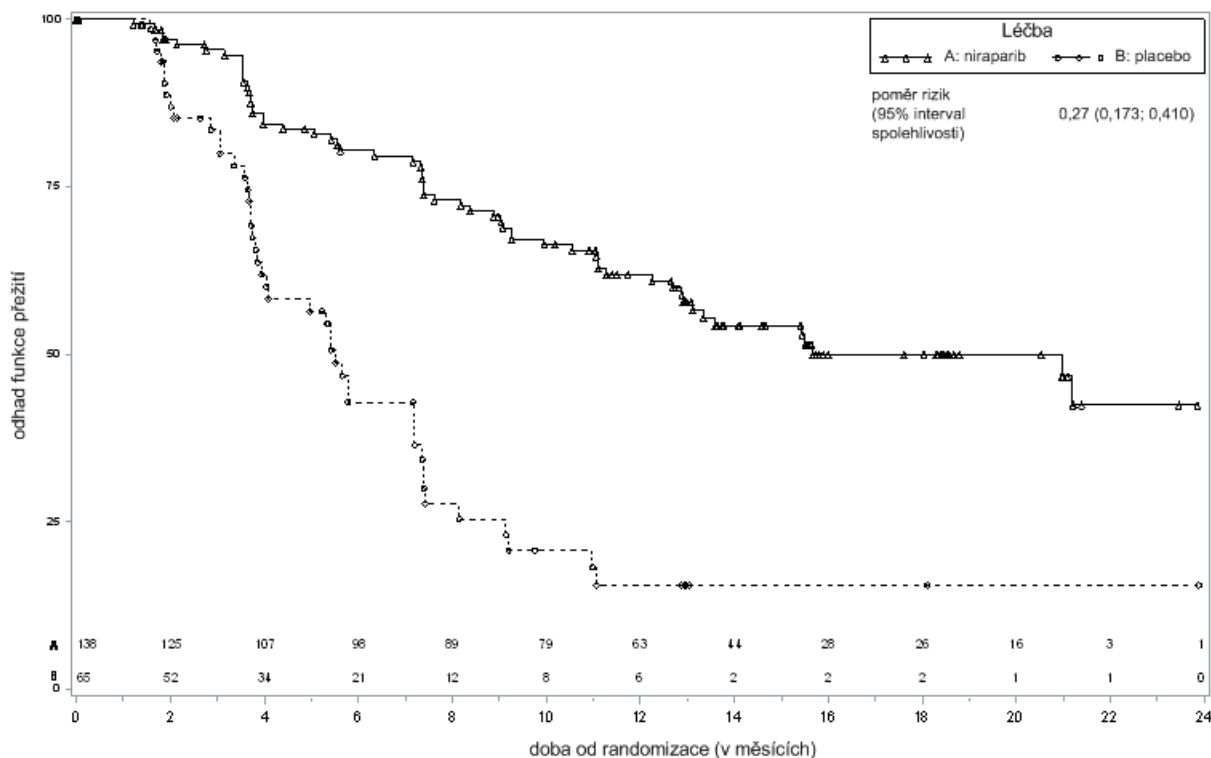
Tabulka 6: Přehled primárních objektivních výstupů studie NOVA

	Kohorta gBRCAmut		Kohorta non-gBRCAmut	
	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)	

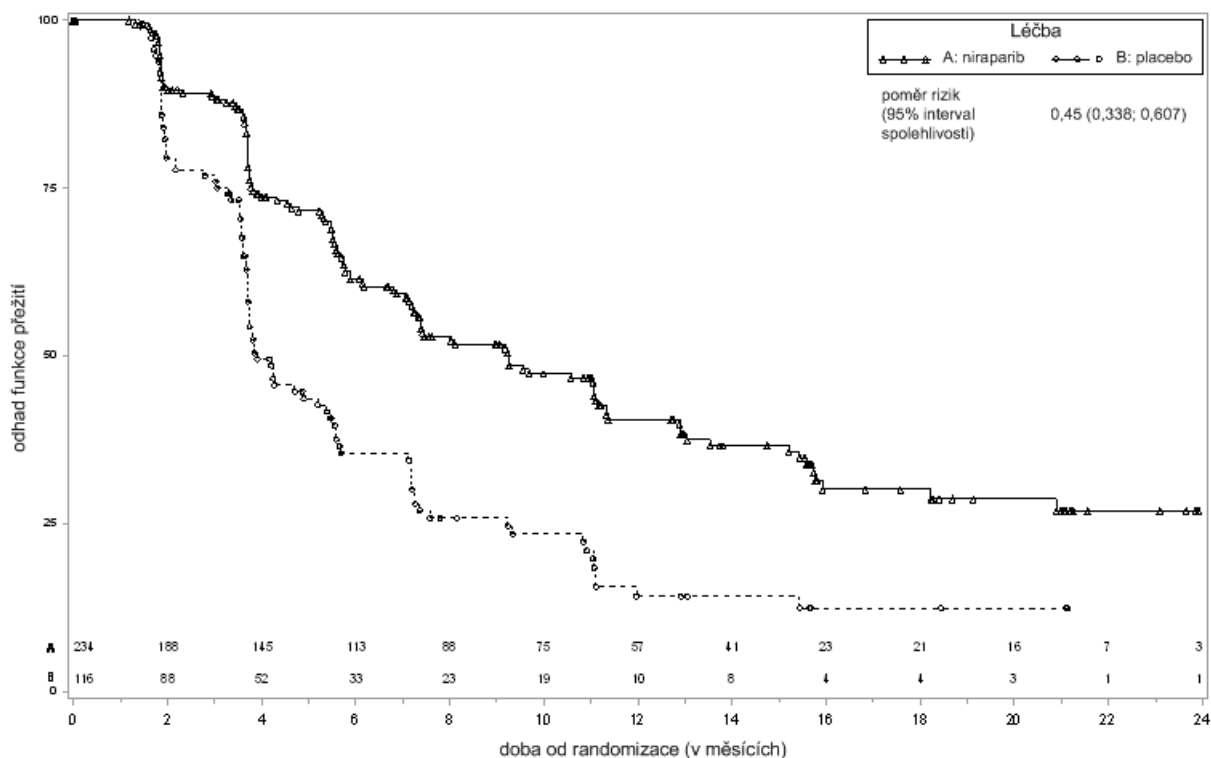
* CI je interval spolehlivosti (confidence interval)

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). V HR deficientní skupině byl poměr rizik 0,38 (95% CI, 0,243 – 0,586; $p < 0,0001$). V HR proficientní skupině 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.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresu v kohortě gBRCAmut na základě hodnocení IRC (populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat – ITT), n = 203)



Obrázek 4: Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresu v kohortě non-*gBRCA*mut 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 *gBRCA*mut i celkové kohortě non-*gBRCA*mut (tabulka 7).

Tabulka 7: Sekundární cílové parametry*

Cílový parametr	<i>gBRCA</i> mut		non- <i>gBRCA</i> mut	
	niraparib n = 138	placebo n = 65	niraparib 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	
	niraparib n = 138	placebo n = 65	niraparib 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 byla akumulace niraparibu přibližně dvoj- až trojnásobná.

Systémové 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. V populační farmakokinetické analýze pro niraparib byla interindividuální variabilita v biologické dostupnosti vyjádřena jako variační koeficient (CV) 31 %.

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

Prokázalo se, že lékové formy tableta a tobolka jsou bioekvivalentní. Po jedné 300mg tabletě nebo třech 100mg tobolkách obsahujících niraparib podaných na lačno 108 pacientkám se solidními nádory byly 90% intervaly spolehlivosti geometrického průměru poměrů C_{max} , AUC_{last} a AUC_{∞} pro tabletu v porovnání s tobolkami v limitech bioekvivalence (0,80 a 1,25).

Distribuce

Niraparib byl středně vázán na proteiny v lidské plazmě (83,0 %), zejména na sérový albumin. V populační farmakokinetické analýze pro niraparib byl zdánlivý distribuční objem (V_d/F) u onkologických pacientek (založeno na pacientce o hmotnosti 70 kg) 1,311 l (CV 116 %), 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 jednorázovým podání 300 mg niraparibu byla průměrná hodnota terminálního poločasu ($t_{1/2}$) niraparibu 48 až 51 hodin (přibližně 2 dny). V populační farmakokinetické analýze byla systémová clearance (Cl/F) niraparibu u onkologických pacientek 16,5 l/h (CV 23,4 %).

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. Ve vzorcích shromážděných za 6 dnů bylo 40,0 % dávky zjištěno v moči primárně ve formě metabolitů a 31,6 % dávky bylo zjištěno ve stolici primárně ve formě nezměněného niraparibu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze pacientek s lehkou (clearance kreatininu 60 - 90 ml/min) a středně těžkou (30 - 60 ml/min) poruchou funkce ledvin se mírně snížila clearance niraparibu ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (o 7-17 % vyšší expozice u lehké a o 17-38 % vyšší expozice u středně těžké poruchy ledvin). Rozdíl v expozici se nepovažuje za důvod k úpravě dávky. V klinických studiích nebyly identifikovány žádné pacientky s již existující těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin podstupující hemodialýzu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Populační farmakokinetická analýza údajů z klinických studií na pacientkách ukázala, že již existující lehká porucha funkce jater ($n = 155$) clearance niraparibu neovlivnila. V klinické studii onkologických pacientek, ve které byla k určení stupně poruchy funkce jater použita kritéria NCI-ODWG, byla po podání jedné 300mg dávky hodnota AUC_{inf} niraparibu u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater ($n = 8$) 1,56krát (90% CI: 1,06; 2,30) vyšší v porovnání s AUC_{inf} niraparibu u pacientek s normální funkcí jater ($n = 9$). U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávkování niraparibu (viz bod 4.2). Středně těžká porucha funkce jater neměla vliv na C_{max} niraparibu nebo vazbu niraparibu na proteiny. Farmakokinetické vlastnosti niraparibu nebyly vyhodnoceny u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Tělesná hmotnost, věk a rasa

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že se zvyšující se tělesnou hmotností se zvyšuje distribuční objem niraparibu. Nebyl zaznamenán žádný vliv tělesné hmotnosti na clearance nebo celkovou expozici niraparibu. Úprava dávky podle tělesné hmotnosti se z farmakokinetického hlediska nevyžaduje.

Během populační farmakokinetické analýzy se ukázalo, že se zvyšujícím se věkem se snižuje clearance niraparibu. Průměrná expozice u pacientky ve věku 91 let se předpokládá o 23 % vyšší, než u pacientky ve věku 30 let. Má se však za to, že faktor věku nevyžaduje úpravu dávky.

Neexistují dostatečné údaje, aby bylo možné činit závěry ohledně vlivu rasy na farmakokinetické vlastnosti niraparibu.

Pediatriká populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní farmakologie

In vitro inhiboval niraparib dopaminový transportér DAT při koncentracích nižších než expozice u člověka. U myši jednorázové dávky niraparibu zvýšily nitrobuňkové koncentrace dopaminu

a metabolitů v mozkové kůře. U myši bylo pozorováno snížení lokomotorické aktivity v jedné ze dvou studií s jednorázovou dávkou. Klinická relevance těchto zjištění není známa. Ve studiích 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

U potkanů a psů byla pozorována snížená spermatogeneze při expoziční hladině, která nedosahovala klinické úrovně. Snížená spermatogeneze byla z velké části reverzibilní během 4 týdnů po vysazení přípravku.

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 dřeni potkanů *in vivo*. Tato klastogenita 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)
oxid titaničitý (E 171)

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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
Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

18/07/2022

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