

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zejula 100 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene niraparib tosilato monoidrato equivalente a 100 mg di niraparib.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 254,5 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Ogni opercolo della capsula rigida contiene anche l'agente colorante tartrazina (E 102) [0,0172 mg].

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida di circa 22 mm × 8 mm; corpo bianco con impresso "100 mg" con inchiostro nero e cappuccio viola con impresso "Niraparib" con inchiostro bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zejula è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zejula deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso dei medicinali antitumorali.

#### Posologia

La dose è di tre capsule rigide da 100 mg una volta al giorno, equivalenti a una dose giornaliera totale di 300 mg.

Si devono incoraggiare le pazienti ad assumere la dose ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La somministrazione prima di coricarsi è un possibile metodo per gestire la nausea.

Si consiglia di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia.

*Dose dimenticata*

Se le pazienti dimenticano una dose, devono assumere la dose successiva come di regola, secondo lo schema previsto.

#### Aggiustamenti posologici per reazioni avverse

La tabella 1 riporta le raccomandazioni per la gestione delle reazioni avverse. In generale si raccomanda in primo luogo di interrompere il trattamento (ma per non più di 28 giorni consecutivi) per consentire alla paziente di ristabilirsi dopo la reazione avversa e quindi ricominciare con la stessa dose. Nel caso in cui la reazione avversa si ripresenti, si raccomanda di ridurre la dose. Se le reazioni avverse persistono oltre un periodo di interruzione di 28 giorni, si raccomanda di sospendere Zejula. Se non è possibile gestire le reazioni avverse con questa strategia di interruzione e riduzione della dose, si raccomanda di sospendere Zejula.

Sulla base delle reazioni avverse si possono mettere in atto delle riduzioni della dose. Le riduzioni della dose raccomandate sono in primo luogo da tre capsule rigide al giorno (300 mg) a due capsule rigide al giorno (200 mg). Qualora fosse necessaria un'ulteriore riduzione della dose, si può passare da due capsule rigide al giorno (200 mg) a una capsula rigida al giorno (100 mg).

Le tabelle 1 e 2 mostrano le modificazioni della dose raccomandate per le reazioni avverse.

<b>Tabella 1. Modificazioni posologiche per le reazioni avverse non ematologiche</b>	
Reazione avversa non ematologica, correlata al trattamento, di grado $\geq 3$ secondo i CTCAE* ove la profilassi non sia considerata fattibile o la reazione avversa persista nonostante il trattamento	Prima comparsa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa.</li> <li>• Riprendere Zejula con una dose ridotta (200 mg/die).</li> </ul>
	Seconda comparsa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa.</li> <li>• Riprendere Zejula con una dose ridotta (100 mg/die).</li> </ul>
Reazione avversa correlata al trattamento, di grado $\geq 3$ secondo i CTCAE* che si protrae per più di 28 giorni mentre alla paziente viene somministrato Zejula alla dose di 100 mg/die	Sospendere il trattamento.

\*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (criteri terminologici comuni per gli eventi avversi)

<b>Tabella 2. Modificazioni posologiche per le reazioni avverse ematologiche</b>	
Reazioni avverse ematologiche sono state osservate durante il trattamento con Zejula, soprattutto nella fase iniziale del trattamento. Si raccomanda quindi di effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo completo durante il primo mese di trattamento e di modificare la dose secondo necessità. Dopo il primo mese, si raccomanda di effettuare un monitoraggio mensile dell'emocromo completo da ripetere periodicamente in seguito (vedere paragrafo 4.4). In base ai singoli valori di laboratorio, può essere giustificato un monitoraggio settimanale nel secondo mese.	
Reazione avversa ematologica che richieda il supporto di una trasfusione o di un fattore di crescita ematopoietico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per le pazienti con conta piastrinica <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>, deve essere presa in considerazione una trasfusione di piastrine. In presenza di altri fattori di rischio di sanguinamento come la somministrazione concomitante di anticoagulanti o di medicinali antiplastrinici, deve essere considerata l'opportunità di interrompere queste sostanze e/o di effettuare una trasfusione con una conta piastrinica più elevata.</li> </ul>

<b>Tabella 2. Modificazioni posologiche per le reazioni avverse ematologiche</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta.</li> </ul>
Conta piastrinica < 100.000/ $\mu$ L	Prima comparsa: <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna <math>\geq 100.000/\mu</math>L.</li> <li>Riprendere Zejula con la stessa dose o con una dose ridotta in base alla valutazione clinica.</li> <li>Se in qualunque momento la conta piastrinica è &lt; 75.000/<math>\mu</math>L, riprendere con una dose ridotta.</li> </ul>
	Seconda comparsa: <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna <math>\geq 100.000/\mu</math>L.</li> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta.</li> <li>Sospendere Zejula se la conta piastrinica non è tornata a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.</li> </ul>
Neutrofili < 1.000/ $\mu$ L o emoglobina < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta dei neutrofili non ritorna <math>\geq 1.500/\mu</math>L o l'emoglobina <math>\geq 9</math> g/dL.</li> <li>Riprendere Zejula con una dose ridotta.</li> <li>Sospendere Zejula se i neutrofili e/o l'emoglobina non sono tornati a livelli accettabili entro i 28 giorni del periodo di interruzione della somministrazione, o se la paziente è già stata sottoposta alla riduzione della dose fino a 100 mg/die.</li> </ul>
Diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) o leucemia mieloide acuta (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere Zejula definitivamente.</li> </ul>

#### *Pazienti con basso peso corporeo*

Il 25 % circa delle pazienti nello studio NOVA/ENGOT-OV16 pesava meno di 58 kg e il 25 % circa delle pazienti pesava più di 77 kg. L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 o 4 è stata superiore tra le pazienti con basso peso corporeo (78 %) rispetto alle pazienti con peso corporeo elevato (53 %). Solo il 13 % delle pazienti con basso peso corporeo ha mantenuto la dose di 300 mg oltre il ciclo 3. Per le pazienti che pesano meno di 58 kg si può prendere in considerazione una dose iniziale di 200 mg.

#### *Anziani*

Per le pazienti anziane ( $\geq 65$  anni) non è necessario alcun aggiustamento posologico. I dati clinici sulle pazienti da 75 anni in su sono limitati.

#### *Compromissione renale*

Per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione renale grave o con nefropatia in stadio terminale sottoposte a emodialisi; in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nelle pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti posologici. Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica grave; in queste pazienti, Zejula deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Performance status ECOG da 2 a 4*

Non ci sono dati clinici disponibili nelle pazienti con performance status ECOG da 2 a 4.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di niraparib nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule devono essere ingerite intere con un po' d'acqua. Non devono essere masticate né schiacciate.

Zejula si può assumere indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni avverse ematologiche

Nello studio NOVA/ENGOT-OV16, le pazienti idonee alla terapia con Zejula presentavano i seguenti parametri ematologici al basale: conta assoluta dei neutrofili (CAN)  $\geq 1.500$  cellule/ $\mu$ L; piastrine  $\geq 100.000$  cellule/ $\mu$ L ed emoglobina  $\geq 9$  g/dL prima della terapia. Nelle pazienti trattate con Zejula sono state segnalate reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia). Nello studio NOVA/ENGOT-OV16, 48 pazienti su 367 (13 %) hanno manifestato sanguinamento con trombocitopenia concomitante; tutti gli eventi emorragici concomitanti con trombocitopenia sono stati di intensità di grado 1 o 2 fatta eccezione per un evento di grado 3 (petecchie ed ematoma) osservato in concomitanza con un evento avverso grave di pancitopenia. La trombocitopenia è comparsa con maggiore frequenza nelle pazienti la cui conta piastrinica al basale era inferiore a  $180 \times 10^9/L$ . Il 76 % circa delle pazienti con conta piastrinica al basale più bassa ( $< 180 \times 10^9/L$ ) trattate con Zejula ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado e il 45 % delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. La pancitopenia è stata osservata in  $< 1$  % delle pazienti che assumevano niraparib. Se una paziente sviluppa una severa tossicità ematologica persistente inclusa la pancitopenia, che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione, si deve sospendere Zejula.

Per monitorare variazioni clinicamente significative di qualunque parametro ematologico durante il trattamento, si raccomanda l'esame dell'emocromo completo con frequenza settimanale per il primo mese, seguito da un monitoraggio mensile per i successivi 10 mesi di trattamento e a cadenza periodica in seguito (vedere paragrafo 4.2).

Se una paziente sviluppa una severa tossicità ematologica persistente che non si risolve entro 28 giorni dall'interruzione, si deve sospendere Zejula.

A causa del rischio di trombocitopenia, gli anticoagulanti e i medicinali che notoriamente riducono il numero dei trombociti devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

#### Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

In un numero limitato di pazienti in trattamento con Zejula o placebo è stata segnalata la sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA), compresi casi con esito fatale. Nello studio principale NOVA/ENGOT-OV16, l'incidenza di SMD/LMA nelle pazienti che assumevano niraparib (1,4 %) è risultata simile a quella nelle pazienti che assumevano placebo (1,1 %). Complessivamente, la SMD/LMA è stata segnalata in 7 pazienti su 751 (0,9 %) trattate con Zejula negli studi clinici.

La durata del trattamento con Zejula prima che le pazienti sviluppassero SMD/LMA variava tra 1 mese e > 2 anni. Si trattava di tipici casi di SMD/LMA secondaria, correlata alla terapia antitumorale. Tutte le pazienti erano state trattate con più regimi chemioterapici a base di platino e molte di loro anche con altri agenti nocivi per il DNA e radioterapia. Dall'anamnesi di alcune pazienti risultava una pregressa displasia del midollo osseo.

Se durante il trattamento con Zejula la SMD e/o la LMA vengono confermate, il trattamento deve essere sospeso e la paziente trattata adeguatamente.

#### Ipertensione, inclusa crisi ipertensiva

Con l'uso di Zejula è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva. Prima di iniziare il trattamento con Zejula si deve controllare in modo adeguato l'eventuale presenza di ipertensione. Durante il trattamento con Zejula la pressione arteriosa deve essere controllata mensilmente durante il primo anno e periodicamente in seguito.

L'ipertensione deve essere gestita clinicamente con medicinali antipertensivi, oltre che correggendo la dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2), se necessario. Nel programma clinico, la pressione arteriosa è stata misurata al giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni mentre la paziente assumeva Zejula. Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard, con o senza correzione della dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2). Zejula deve essere sospeso in caso di crisi ipertensiva o qualora un'ipertensione clinicamente significativa non possa essere adeguatamente controllata con la terapia antipertensiva.

#### Gravidanza/contraccezione

Zejula non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne in età fertile che non siano disponibili a usare una contraccezione affidabile durante la terapia e per 1 mese dopo avere assunto l'ultima dose di Zejula (vedere paragrafo 4.6). Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima del trattamento.

#### Lattosio

Le capsule rigide di Zejula contengono lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi Lapp o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Tartrazina (E 102)

Questo medicinale contiene tartrazina (E 102), la quale può provocare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni farmacodinamiche

L'associazione di niraparib con vaccini o agenti immunosoppressori non è stata studiata.

I dati su niraparib in associazione con medicinali citotossici sono limitati. Pertanto si deve procedere con cautela se si utilizza niraparib in associazione con vaccini, agenti immunosoppressori o altri medicinali citotossici.

## Interazioni farmacocinetiche

### Effetti di altri medicinali su niraparib

#### *Niraparib in quanto substrato dei CYP (CYP1A2 e CYP3A4)*

Niraparib è un substrato delle carbossilesterasi (CE) e delle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) *in vivo*. Il metabolismo ossidativo di niraparib *in vivo* è minimo. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire (es. itraconazolo, ritonavir e claritromicina) o indurre gli enzimi CYP (es. rifampicina, carbamazepina e fenitoina).

#### *Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di efflusso (gpP, BCRP e MATE1/2)*

Niraparib è un substrato della glicoproteina P (gpP) e della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP, breast cancer resistance protein). Tuttavia, grazie alla sua elevata permeabilità e biodisponibilità, il rischio di interazioni clinicamente rilevanti con i medicinali che inibiscono questi trasportatori è improbabile. Non è necessario quindi alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire la gpP (es. amiodarone, verapamil) o la BCRP (es. osimertinib, velpatasvir ed eltrombopag).

Niraparib non è un substrato della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP, bile salt export pump). Il principale metabolita primario M1 non è un substrato di gpP, BCRP o BSEP. Niraparib non è un substrato della proteina di estrusione di farmaci e tossine (MATE, Multidrug and toxin extrusion protein) 1 o 2, mentre M1 è un substrato di entrambi.

#### *Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di captazione epatica (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)*

Né niraparib né M1 sono substrati dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP) 1B1, 1B3 o del trasportatore dei cationi organici (OCT) 1. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire i trasportatori di captazione OATP1B1 o 1B3 (es. gemfibrozil, ritonavir) od OCT1 (es. dolutegravir).

#### *Niraparib in quanto substrato dei trasportatori di captazione renale (OAT1, OAT3 e OCT2)*

Né niraparib né M1 sono substrati dei trasportatori degli anioni organici (OAT) 1, 3 e di OCT2. Non è necessario alcun aggiustamento posologico di Zejula quando lo si somministra in concomitanza con medicinali noti per inibire i trasportatori di captazione OAT1 (es. probenecid) od OAT3 (es. probenecid, diclofenac) od OCT2 (es. cimetidina, chinidina).

### Effetti di niraparib su altri medicinali

#### *Inibizione dei CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4)*

Né niraparib né M1 sono inibitori di alcuno degli enzimi CYP che metabolizzano principi attivi, specificamente, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5.

Non si prevede l'inibizione del CYP3A4 nel fegato, ma la possibilità di inibire il CYP3A4 a livello intestinale non è stata stabilita a concentrazioni clinicamente rilevanti di niraparib. Dunque si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo dipende dal CYP3A4, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. ciclosporina, tacrolimus, alfentanil, ergotamina, pimozide, quetiapina e alofantrina).

#### *Induzione dei CYP (CYP1A2 e CYP3A4)*

Né niraparib né M1 sono induttori del CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, niraparib è un induttore debole del CYP1A2 a concentrazioni elevate, e la rilevanza clinica di questo effetto non si può escludere completamente. M1 non è un induttore del CYP1A2. Dunque si raccomanda cautela quando si associa niraparib a principi attivi il cui metabolismo dipende dal CYP1A2, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. clozapina, teofillina e ropinirolo).

#### *Inibizione dei trasportatori di efflusso (gpP, BCRP, BSEP e MATE1/2)*

Niraparib non è un inibitore della BSEP. *In vitro*, niraparib inibisce molto debolmente la gpP e la

BCRP, rispettivamente con una  $IC_{50} = 161 \mu M$  e  $5,8 \mu M$ . Dunque un'interazione clinicamente significativa correlata a una inibizione di questi trasportatori di efflusso, benché improbabile, non può essere esclusa. Si raccomanda cautela quindi, quando si associa niraparib a substrati della BCRP (irinotecan, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina e metotrexato).

Niraparib è un inibitore di MATE1 e 2 con una  $IC_{50}$  rispettivamente di  $0,18 \mu M$  e  $\leq 0,14 \mu M$ . Non si possono escludere concentrazioni plasmatiche aumentate di medicinali somministrati contemporaneamente che siano substrati di questi trasportatori (es. metformina).

Il principale metabolita primario M1 non sembra essere un inibitore di gpP, BCRP, BSEP o MATE1/2.

*Inibizione dei trasportatori di captazione epatica (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1)*

Né niraparib né M1 sono inibitori di OATP1B1 o OATP1B3.

*In vitro*, niraparib inibisce debolmente il OCT1 con una  $IC_{50} = 34,4 \mu M$ . Si raccomanda cautela quindi, quando si associa niraparib a principi attivi trasportati per captazione da OCT1, come la metformina.

*Inibizione dei trasportatori di captazione renale (OAT1, OAT3 e OCT2)*

Né niraparib né M1 inibiscono OAT1, OAT3 e OCT2.

Tutti gli studi clinici sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento né possono essere in stato di gravidanza all'inizio del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima del trattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante la terapia e per 1 mese dopo avere assunto l'ultima dose di Zejula.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di niraparib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo negli animali. Tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, niraparib potrebbe causare un danno all'embrione o al feto, inclusi effetti letali per l'embrione e teratogeni, se somministrato a una donna in gravidanza. Zejula non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se niraparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. L'allattamento è controindicato durante la somministrazione di Zejula e per 1 mese dopo avere assunto l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità. Una riduzione reversibile della spermatogenesi è stata osservata nel ratto e nel cane (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Zejula altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le pazienti che assumono Zejula possono sviluppare astenia, stanchezza e capogiro. Le pazienti che sviluppano questi sintomi devono fare attenzione quando guidano o usano macchinari.



## 4.8 Effetti indesiderati

### Sintesi del profilo di sicurezza

Nello studio principale NOVA/ENGOT-OV16, le reazioni avverse (ADR, adverse drug reaction) che si sono verificate in  $\geq 10$  % delle pazienti che assumevano Zejula in monoterapia sono state nausea, trombocitopenia, stanchezza/astenia, anemia, stipsi, vomito, dolore addominale, neutropenia, insonnia, cefalea, appetito ridotto, nasofaringite, diarrea, dispnea, ipertensione, dispepsia, dolore dorsale, capogiro, tosse, infezione delle vie urinarie, artralgia, palpitazioni e disgeusia.

Le ADR gravi più comuni  $> 1$  % (frequenze emergenti dal trattamento) sono state trombocitopenia e anemia.

### Classificazione delle reazioni avverse

Le seguenti ADR sono state identificate nello studio NOVA/ENGOT-OV16 tra le pazienti che assumevano Zejula in monoterapia (vedere la Tabella 3).

Le frequenze con cui si sono verificati gli effetti indesiderati sono definite: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse da farmaco: frequenze basate sugli eventi avversi per qualunque causa\***

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi CTCAE</b>	<b>Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4</b>
Infezioni ed infestazioni	<b>Molto comune</b> Infezione delle vie urinarie <b>Comune</b> Bronchite, congiuntivite	<b>Non comune</b> Infezione delle vie urinarie, bronchite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Comune</b> Leucopenia <b>Non comune</b> Pancitopenia, neutropenia febbrile	<b>Molto comune</b> Trombocitopenia, anemia, neutropenia <b>Comune</b> Leucopenia <b>Non comune</b> Pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Molto comune</b> Appetito ridotto <b>Comune</b> Ipokaliemia	<b>Comune</b> Ipokaliemia <b>Non comune</b> Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	<b>Molto comune</b> Insonnia <b>Comune</b> Ansia, depressione	<b>Non comune</b> Insonnia, ansia, depressione
Patologie del sistema nervoso	<b>Molto comune</b> Cefalea, capogiro, disgeusia	<b>Non comune</b> Cefalea
Patologie cardiache	<b>Molto comune</b> Palpitazioni <b>Comune</b> Tachicardia	
Patologie vascolari	<b>Molto comune</b> Ipertensione	<b>Comune</b> Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza di tutti i gradi CTCAE</b>	<b>Frequenza dei gradi CTCAE 3 o 4</b>
e mediastiniche	Dispnea, tosse, nasofaringite <b>Comune</b> Epistassi	Dispnea
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b> Nausea, stipsi, vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia <b>Comune</b> Bocca secca, distensione addominale, infiammazione delle mucose (inclusa mucosite), stomatite	<b>Comune</b> Nausea, vomito, dolore addominale <b>Non comune</b> Diarrea, stipsi, infiammazione delle mucose (inclusa mucosite), stomatite, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b> Fotosensibilità, eruzione cutanea	<b>Non comune</b> Fotosensibilità, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Molto comune</b> Dolore dorsale, artralgia <b>Comune</b> Mialgia	<b>Non comune</b> Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Molto comune</b> Stanchezza, astenia <b>Comune</b> Edema periferico	<b>Comune</b> Stanchezza, astenia
Esami diagnostici	<b>Comune</b> Gamma-glutamyltransferasi aumentata, AST aumentata, creatinina ematica aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito	<b>Non comune</b> AST aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata <b>Comune</b> Gamma-glutamyltransferasi aumentata

\* Le frequenze si basano sulla percentuale delle pazienti utilizzando gli eventi avversi per qualunque causa.

#### Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Le ADR ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia), incluse le diagnosi cliniche e/o i risultati di laboratorio, si sono verificate di solito precocemente durante il trattamento con niraparib e l'incidenza si è ridotta nel tempo.

#### *Trombocitopenia*

Il 60 % circa delle pazienti che assumevano Zejula ha sviluppato trombocitopenia di qualsiasi grado e il 34 % delle pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3/4. Nelle pazienti con conta piastrinica al basale inferiore a  $180 \times 10^9/L$ , la trombocitopenia di qualsiasi grado e di grado 3/4 si è verificata rispettivamente nel 76 % e nel 45 % delle pazienti. Il tempo mediano alla comparsa della trombocitopenia indipendentemente dal grado e della trombocitopenia di grado 3/4 è stato rispettivamente di 22 e 23 giorni. In seguito a modifiche intensive della dose effettuate nei primi due mesi di trattamento a partire dal ciclo 4, il tasso di nuove incidenze di trombocitopenia è stato dell'1,2 %. La durata mediana degli eventi di trombocitopenia di qualsiasi grado è stata di 23 giorni e quella della trombocitopenia di grado 3/4 è stata di 10 giorni. Le pazienti trattate con Zejula che hanno sviluppato trombocitopenia potrebbero avere un rischio aumentato di emorragia. Nel programma clinico, la trombocitopenia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose e la trasfusione di piastrine ove appropriato (vedere paragrafo 4.2). La sospensione a causa degli eventi trombocitopenici (trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita) si è verificata nel 3 % circa delle pazienti.

### *Anemia*

Il 50 % circa delle pazienti ha sviluppato anemia di qualsiasi grado e il 25 % delle pazienti ha sviluppato anemia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa dell'anemia di qualsiasi grado è stato di 42 giorni, e di 85 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana dell'anemia di qualsiasi grado è stata di 63 giorni, e di 8 giorni per gli eventi di grado 3/4. L'anemia di qualsiasi grado potrebbe persistere durante il trattamento con Zejula. Nel programma clinico, l'anemia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio, la modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2) e, dove appropriato, con trasfusioni di globuli rossi. La sospensione a causa dell'anemia si è verificata nell'1% delle pazienti.

### *Neutropenia*

Il 30 % circa delle pazienti che assumevano Zejula ha sviluppato neutropenia di qualsiasi grado e il 20 % delle pazienti ha sviluppato neutropenia di grado 3/4. Il tempo mediano alla comparsa della neutropenia di qualsiasi grado è stato di 27 giorni, e di 29 giorni per gli eventi di grado 3/4. La durata mediana della neutropenia di qualsiasi grado è stata di 26 giorni, e di 13 giorni per gli eventi di grado 3/4. Nel programma clinico, la neutropenia è stata gestita con il monitoraggio di laboratorio e le modificazioni della dose (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, al 6 % circa delle pazienti trattate con niraparib è stato somministrato il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) come terapia concomitante per la neutropenia. La sospensione a causa di eventi di neutropenia si è verificata nel 2 % delle pazienti.

### *Ipertensione*

Con la terapia con Zejula è stata segnalata ipertensione, inclusa crisi ipertensiva. L'ipertensione di qualsiasi grado si è verificata nel 19,3 % delle pazienti trattate con Zejula. L'ipertensione di grado 3/4 si è verificata nell'8,2 % delle pazienti. Nel programma clinico, l'ipertensione è stata gestita prontamente con medicinali antipertensivi. La sospensione a causa dell'ipertensione si è verificata in < 1 % delle pazienti.

### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi nelle pazienti pediatriche.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Zejula, e i sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sovradosaggio, i medici devono intraprendere misure di supporto generali e attuare un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX54.

### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Niraparib è un inibitore degli enzimi poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), PARP-1 e PARP-2, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno mostrato che la citotossicità indotta da niraparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica di PARP e un'aumentata formazione di complessi PARP-DNA che determinano danneggiamento del DNA, apoptosi e morte cellulare. Un incremento della citotossicità indotta da niraparib è stato osservato in linee cellulari tumorali con o

senza deficit dei geni oncosoppressori *BRCA* (BRCA, carcinoma mammario) 1 e 2. In xenotrapianti tumorali derivati da paziente (PDX, patient-derived xenograft tumours) ortotopici, di carcinoma ovarico sieroso di grado elevato sviluppati nei topi, niraparib ha dimostrato di ridurre la crescita tumorale nei tipi BRCA 1 e 2 mutante, BRCA wild type ma con deficit della ricombinazione omologa (HR, homologous recombination) e nei tumori BRCA wild-type e senza deficit rilevabile di HR.

### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di niraparib come terapia di mantenimento sono state valutate in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 (NOVA/ENGOT-OV16) in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, della tuba di Falloppio o peritoneale primitivo, prevalentemente di grado elevato, recidivato, che erano sensibili al platino in base alla risposta completa (RC) o parziale (RP) per più di sei mesi alla penultima terapia a base di platino. Per essere idonee al trattamento con niraparib, le pazienti dovevano essere ancora responsive (RC o RP) dopo avere completato l'ultima chemioterapia a base di platino. I livelli di CA-125 dovevano essere normali (o ridotti > 90 % rispetto al livello basale) dopo l'ultimo trattamento a base di platino ed essere stabili da almeno 7 giorni. Le pazienti non potevano avere assunto una precedente terapia con inibitori di PARP, incluso Zexjula. Le pazienti idonee sono state assegnate a una di due coorti in base ai risultati del test di mutazione *BRCA* della linea germinale (*gBRCAmut*). All'interno di ciascuna coorte, le pazienti sono state randomizzate con un'assegnazione 2:1 a niraparib e al placebo. Le pazienti sono state assegnate alla coorte *gBRCAmut* sulla base dei campioni di sangue per l'analisi del *gBRCA* prelevati prima della randomizzazione. L'analisi della mutazione tissutale *BRCA* e del deficit della ricombinazione omologa (HRD, homologous recombination deficiency) è stata effettuata con il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale o della recidiva.

La randomizzazione all'interno di ciascuna coorte è stata stratificata in base al tempo alla progressione dopo la penultima terapia a base di platino prima dell'arruolamento nello studio (da 6 a < 12 mesi e  $\geq$  12 mesi); all'utilizzo o meno di bevacizumab insieme al penultimo o all'ultimo regime a base di platino; e alla migliore risposta durante l'ultimo regime a base di platino (RC e RP).

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/G1) con niraparib 300 mg o con il corrispondente placebo somministrati una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. A ogni ciclo sono state effettuate visite in ambulatorio (4 settimane  $\pm$  3 giorni).

Il 48 % delle pazienti ha interrotto la somministrazione durante il Ciclo 1. Il 47 % circa delle pazienti ha ripreso il trattamento a una dose ridotta nel Ciclo 2.

La dose usata più comunemente nelle pazienti trattate con niraparib è stata quella da 200 mg.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) è stata determinata in base ai RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1) o ai segni e sintomi clinici e all'aumento del CA-125. La PFS è stata misurata dal momento della randomizzazione (che si è verificata fino a 8 settimane dopo il completamento del regime chemioterapico) fino alla progressione della malattia o al decesso.

L'analisi primaria di efficacia per la PFS è stata determinata attraverso una valutazione indipendente centralizzata in cieco ed è stata definita in modo prospettico e valutata separatamente per la coorte *gBRCAmut* e la coorte non-*gBRCAmut*.

Gli endpoint secondari di efficacia includevano intervallo libero dalla chemioterapia (CFI, chemotherapy-free interval), tempo alla prima terapia successiva (TFST, time to first subsequent therapy), PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2), tempo alla seconda terapia successiva (TSST, time to second subsequent therapy) e OS (overall survival, sopravvivenza globale).

Dati demografici, caratteristiche della malattia al basale e sequenza dei trattamenti precedenti sono risultati generalmente ben bilanciati tra i bracci di niraparib e placebo nelle coorti *gBRCAmut*

(n = 203) e non-gBRCAmut (n = 350). Le età mediane variavano tra 57 e 63 anni tra i diversi trattamenti e le diverse coorti. In ciascuna coorte, nella maggior parte delle pazienti (> 80 %) la sede del tumore primitivo era l'ovaio; nella maggior parte delle pazienti (> 84 %) l'istologia dei tumori era di tipo sieroso. In entrambi i bracci di trattamento di entrambe le coorti, un'elevata percentuale di pazienti aveva ricevuto 3 o più precedenti linee di chemioterapia, comprese il 49 % e il 34 % delle pazienti del braccio niraparib rispettivamente nelle coorti gBRCAmut e non-gBRCAmut. La maggior parte delle pazienti aveva un'età compresa tra 18 e 64 anni (78 %), era bianca (86 %) e aveva un performance status ECOG di 0 (68 %).

Nella coorte gBRCAmut, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 14 e 7 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 54,4 % e 16,9 %).

Nella coorte non-gBRCAmut nel suo complesso, il numero mediano dei cicli di trattamento era più elevato nel braccio niraparib rispetto al braccio placebo (rispettivamente 8 e 5 cicli). Un maggior numero di pazienti nel gruppo niraparib ha proseguito il trattamento per più di 12 mesi rispetto alle pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 34,2 % e 21,1 %).

Lo studio ha soddisfatto l'obiettivo primario del miglioramento statisticamente significativo della PFS per niraparib in monoterapia di mantenimento rispetto al placebo nella coorte gBRCAmut (HR 0,27; IC\* al 95 % 0,173-0,410; p < 0,0001) nonché nella coorte non-gBRCAmut nel suo complesso (HR 0,45; IC\* al 95 % 0,338-0,607; p < 0,0001). La Tabella 4 mostra i risultati dell'endpoint primario PFS per le popolazioni per l'efficacia primaria (coorte gBRCAmut e coorte non-gBRCAmut nel suo complesso). Un'analisi di sensibilità della PFS condotta dagli sperimentatori ha fornito i seguenti risultati per la coorte gBRCAmut: HR 0,27 (IC\* al 95 % 0,182-0,401; p < 0,0001); PFS mediana 14,8 mesi (IC\* al 95 % 12,0-16,6) per niraparib e PFS mediana 5,5 mesi (IC\* al 95 % 4,9-7,2) per il placebo, e per la coorte non-gBRCAmut: HR 0,53 (IC\* al 95 % 0,405-0,683; p < 0,0001); PFS mediana 8,7 mesi (IC\* al 95 % 7,3-10,0) per niraparib e PFS mediana 4,3 mesi (IC\* al 95 % 3,7-5,5) per il placebo.

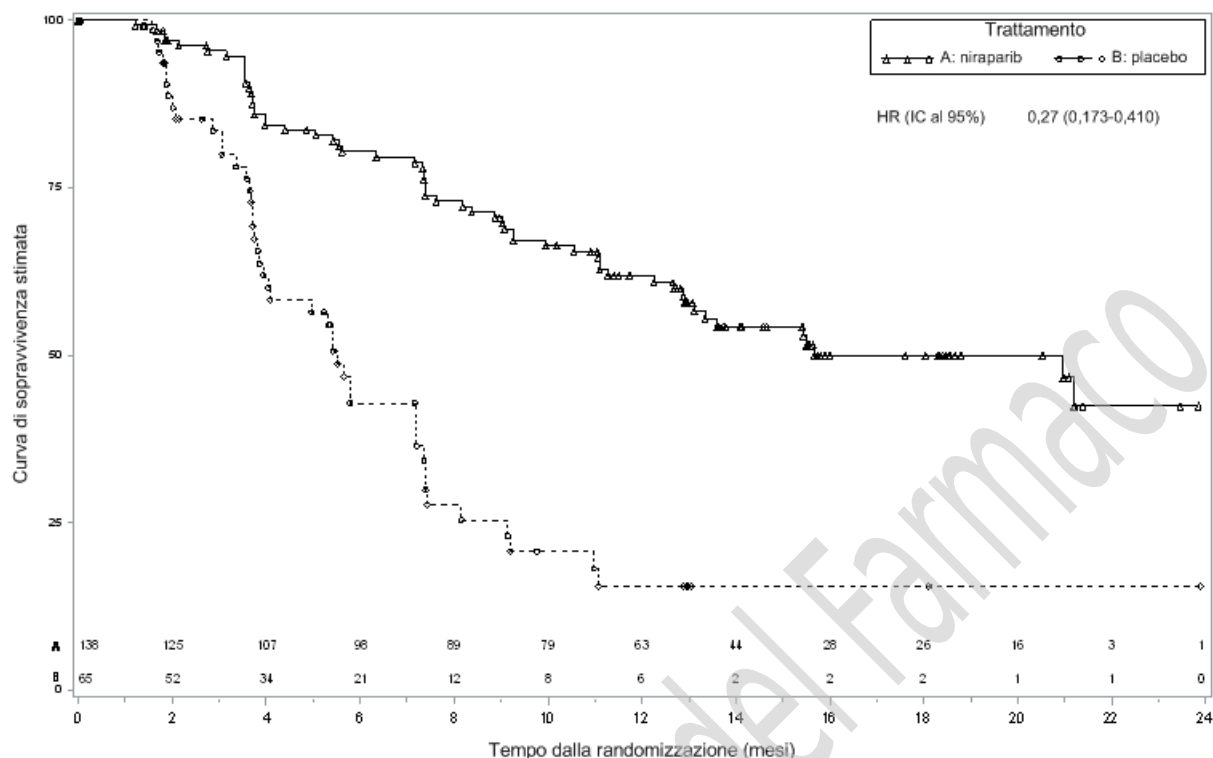
**Tabella 4. Sintesi degli esiti dell'obiettivo primario nello studio NOVA/ENGOT-OV16**

	Coorte gBRCAmut		Coorte non-gBRCAmut	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
<b>PFS mediana (IC al 95 %)</b>	<b>21,0</b> (12,9-NR)	<b>5,5</b> (3,8-7,2)	<b>9,3</b> (7,2-11,2)	<b>3,9</b> (3,7-5,5)
<b>Valore p</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Hazard ratio (HR) (Nir:plac) (IC al 95 %)</b>	<b>0,27</b> (0,173-0,410)		<b>0,45</b> (0,338-0,607)	

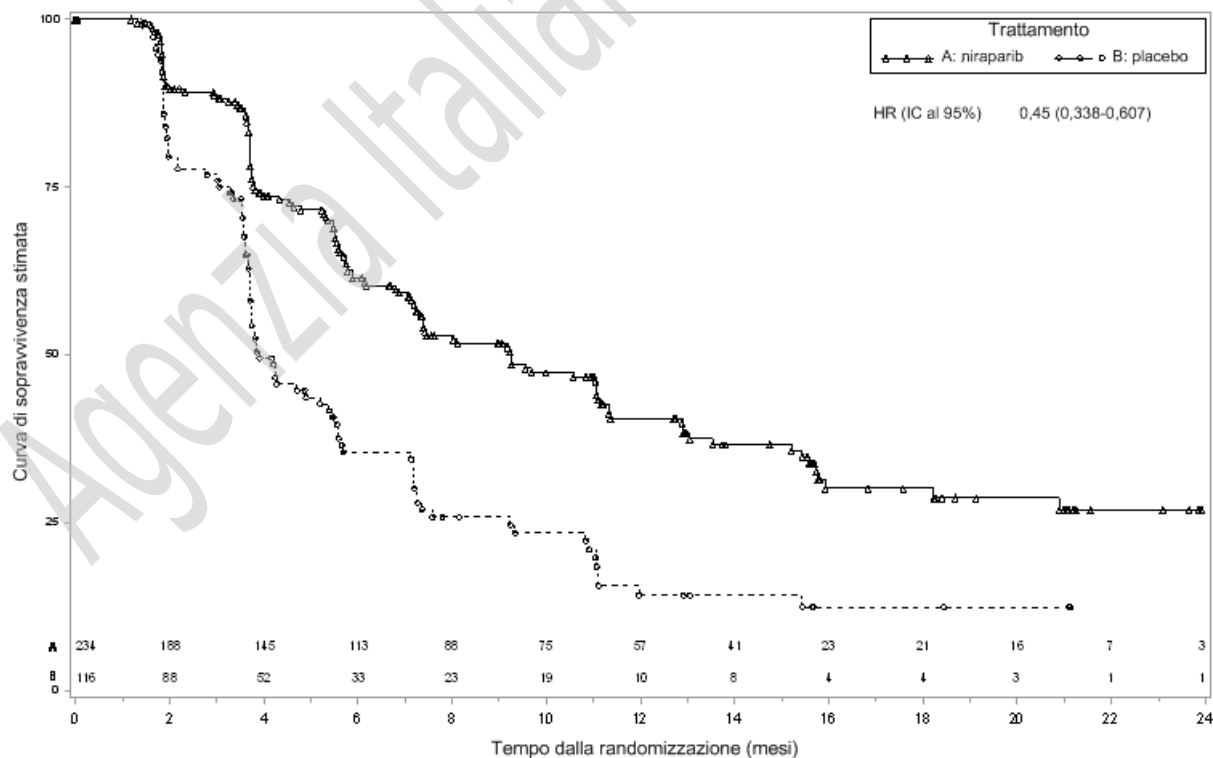
\* IC indica l'intervallo di confidenza.

Prima dell'uscita dal cieco, i tumori delle pazienti sono stati analizzati per la presenza di HRD utilizzando un test HRD sperimentale che valuta tre parametri indiretti dell'instabilità del genoma del tumore: la perdita dell'eterozigosi, lo squilibrio negli alleli dei telomeri (TAI, telomeric allelic imbalance) e le transizioni di stato su ampia scala. Nel gruppo HRDpos, l'hazard ratio era 0,38 (IC al 95 %: 0,243-0,586; p < 0,0001). Nel gruppo HRDneg, l'hazard ratio era 0,58 (IC al 95 %: 0,361-0,922; p = 0,0226). Il test sperimentale non è stato in grado di discriminare quali pazienti avrebbero o non avrebbero beneficiato della terapia di mantenimento con niraparib.

**Figura 1. Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte gBRCAmut sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 203)**



**Figura 2. Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte non-gBRCAmut nel suo complesso sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 350)**



Gli endpoint secondari CFI, TFST e PFS2 hanno dimostrato un effetto del trattamento statisticamente significativo e persistente a favore del braccio di trattamento con niraparib nella coorte gBRCAmut e nella coorte non-gBRCAmut nel suo complesso (Tabella 5).

**Tabella 5. Endpoint secondari\***

Endpoint	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Intervallo libero dalla chemioterapia				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
Valore p	< 0,001		< 0,001	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Tempo al primo trattamento successivo				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
Valore p	< 0,001		< 0,001	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Sopravvivenza libera da progressione 2				
Mediana (IC al 95 %) - mesi	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
Valore p	0,006		0,03	
Hazard ratio (IC al 95 %)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

\*IC indica l'intervallo di confidenza, gBRCAmut la mutazione BRCA della linea germinale e NR non raggiunto

I dati sugli esiti riferiti dalle pazienti ottenuti con strumenti di indagine convalidati (FOSI ed EQ-5D) indicano che le pazienti trattate con niraparib non hanno riferito alcuna differenza nei parametri associati alla qualità della vita rispetto alle pazienti trattate con placebo.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zejula in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma ovarico (con l'esclusione del rhabdomyosarcoma e dei tumori delle cellule germinali).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 300 mg di niraparib a digiuno, niraparib è risultato misurabile nel plasma entro 30 minuti; il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di niraparib è stato raggiunto in circa 3 ore [804 ng/mL (CV%: 50,2 %)]. In seguito a dosi multiple di niraparib per via orale, da 30 mg a 400 mg una volta al giorno, l'accumulo di niraparib è stato di circa 2-3 volte.

Le esposizioni sistemiche ( $C_{max}$  e AUC) a niraparib sono aumentate in modo proporzionale alla dose con l'aumentare della stessa da 30 mg a 400 mg. La biodisponibilità assoluta di niraparib è del 73 % circa, il che indica che l'effetto di primo passaggio è minimo.

Un pasto concomitante ad alto contenuto di grassi non ha influito in modo significativo sulla

farmacocinetica di niraparib dopo la somministrazione di 300 mg di niraparib.

### Distribuzione

Niraparib è risultato moderatamente legato alle proteine del plasma umano (83,0 %), prevalentemente all'albumina sierica. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, il  $V_d/F$  è risultato pari a 1.074 L nelle pazienti oncologiche, indicando una considerevole distribuzione tissutale di niraparib.

### Biotrasformazione

Niraparib è metabolizzato soprattutto dalle carbossilesterasi (CE) che formano un metabolita principale inattivo, M1. Secondo uno studio sull'equilibrio di massa, M1 ed M10 (i glucuronidi di M1 che si formano successivamente) erano i principali metaboliti circolanti.

### Eliminazione

In seguito a una singola dose orale di 300 mg di niraparib, l'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) media di niraparib è risultata compresa tra 48 e 51 ore (circa 2 giorni). In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance totale apparente (CL/F) di niraparib era di 16,2 L/h nelle pazienti oncologiche.

Niraparib viene eliminato principalmente attraverso le vie epatobiliare e renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 300 mg di [ $^{14}$ C]-niraparib, nelle urine e nelle feci è stato recuperato in media l'86,2 % della dose (tra il 71 % il 91 %) nell'arco di 21 giorni. Il recupero della radioattività è risultato del 47,5 % (fra il 33,4 % e il 60,2 %) della dose nelle urine e del 38,8 % (fra il 28,3 % e il 47,0 %) nelle feci. In campioni aggregati raccolti nell'arco di 6 giorni, il 40,0 % della dose è stato recuperato nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti mentre il 31,6 % della dose è stato recuperato nelle feci principalmente come niraparib immodificato.

### Particolari popolazioni di pazienti

#### *Compromissione renale*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici su pazienti, una preesistente compromissione renale lieve ( $CrCl < 90 - \geq 60$  mL/min) e moderata ( $CrCl < 60 - \geq 30$  mL/min) non ha influito sulla clearance di niraparib. Negli studi clinici non è stata individuata nessuna paziente con compromissione renale preesistente severa o con nefropatia in stadio terminale sottoposta a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici su pazienti, una preesistente compromissione epatica lieve e moderata non ha influito sulla clearance di niraparib. La farmacocinetica di niraparib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Età, peso ed etnia*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che età, peso ed etnia non hanno un impatto significativo sulla farmacocinetica di niraparib.

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di niraparib nelle pazienti pediatriche.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Farmacologia secondaria

*In vitro*, niraparib ha inibito il trasportatore della dopamina (DAT) a livelli di concentrazione inferiori a quelli dell'esposizione nell'uomo. Nel topo, dosi singole di niraparib hanno incrementato i livelli intracellulari di dopamina e dei metaboliti nella corteccia. In uno dei due studi a dose singola nel topo



è stata osservata una riduzione dell'attività locomotoria. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Nessun effetto sul comportamento e/o sui parametri neurologici è stato osservato negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane a livelli di esposizione stimati nel sistema nervoso centrale simili o inferiori ai livelli di esposizione terapeutici attesi.

#### Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, niraparib è stato somministrato giornalmente per un periodo massimo di 3 mesi nel ratto e nel cane. L'organo bersaglio primario più importante per la tossicità in entrambe le specie è stato il midollo osseo, con associate modificazioni dei parametri ematologici periferici. Inoltre, in entrambe le specie è stata osservata una riduzione della spermatogenesi. Questi esiti hanno avuto luogo a livelli di esposizione inferiori a quelli osservati clinicamente e sono risultati ampiamente reversibili entro 4 settimane dalla cessazione della somministrazione.

#### Genotossicità

Niraparib non è risultato mutageno nel test della mutazione batterica inversa (Ames), ma è apparso clastogeno nel test *in vitro* di aberrazione cromosomica nei mammiferi e nel test *in vivo* del micronucleo sul midollo osseo di ratto. Questa clastogenicità è compatibile con l'instabilità genomica derivante dalla farmacologia primaria di niraparib e indica la possibile genotossicità nell'uomo.

#### Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con niraparib.

#### Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità con niraparib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Magnesio stearato  
Lattosio monoidrato

#### Opercolo della capsula

Titanio biossido (E 171)  
Gelatina  
Blu brillante FCF (E 133)  
Eritrosina (E 127)  
Tartrazina (E 102)

#### Inchiostro per la stampa

Gommalacca (E 904)  
Propilenglicole (E 1520)  
Idrossido di potassio (E 525)  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Idrossido di sodio (E 524)  
Povidone (E 1201)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister divisibili perforati per dosi unitarie in foglio di aclar/PVC/alluminio in scatole da 84 × 1, 56 × 1 e 28 × 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TESARO Bio Netherlands B.V.  
Joop Geesinkweg 901  
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Appelhof 13  
8465 RX Oudehaske  
Paesi Bassi

TESARO Bio Netherlands B.V.  
Joop Geesinkweg 901  
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht  
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).