

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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 avanzato (stadio FIGO III e IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia di prima linea a base di platino.
- 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

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

La dose iniziale raccomandata di Zejula è di 200 mg (due capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno. Tuttavia, per le pazienti di peso ≥ 77 kg e conta piastrinica al basale $\geq 150,000/\mu\text{L}$, la dose iniziale raccomandata è di 300 mg (tre capsule da 100 mg), da assumere una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante

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 o a tossicità.

Dose dimenticata

Se le pazienti dimenticano una dose, devono assumere regolarmente la dose successiva alla solita ora.

Aggiustamenti posologici per reazioni avverse

Le modifiche posologiche per reazioni avverse sono elencate nelle tabelle 1, 2 e 3.

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 interrompere il trattamento ed in seguito di riprenderlo alla dose inferiore. 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.

Tabella 1: Modifiche posologiche raccomandate per reazioni avverse		
Dose iniziale	200 mg	300 mg
Prima riduzione di dose	100 mg/die	200 mg/die (due capsule da 100 mg)
Seconda riduzione di dose	Sospendere il trattamento	100 mg/die* (una capsula da 100 mg)

*In caso sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, sospendere il trattamento con Zejula.

Tabella 2: Modifica posologica per le reazioni avverse non ematologiche	
Reazione avversa non ematologica, correlata al trattamento, di grado ≥ 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"> • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. • Riprendere Zejula ad un livello di dose ridotto come da Tabella 1.
	Seconda comparsa: <ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni o fino alla risoluzione della reazione avversa. • Riprendere Zejula con una dose ridotta o sospendere come da Tabella 1.

Tabella 2: Modifica posologica per le reazioni avverse non ematologiche	
Reazione avversa correlata al trattamento, di grado ≥ 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)

Tabella 3: Modifica posologica per le reazioni avverse ematologiche	
<p>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.</p>	
Reazione avversa ematologica che richieda il supporto di una trasfusione o di un fattore di crescita ematopoietico	<ul style="list-style-type: none"> Per le pazienti con conta piastrinica $\leq 10.000/\mu\text{L}$, 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. Riprendere Zejula con una dose ridotta.
Conta piastrinica $< 100.000/\mu\text{L}$	<p>Prima comparsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100.000/\mu\text{L}$. Riprendere Zejula con la stessa dose o con una dose ridotta come da Tabella 1 in base alla valutazione clinica. Se in qualunque momento la conta piastrinica è $< 75.000/\mu\text{L}$, riprendere con una dose ridotta come da Tabella 1.
	<p>Seconda comparsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta piastrinica non ritorna $\geq 100.000/\mu\text{L}$. Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. 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.

Tabella 3: Modifica posologica per le reazioni avverse ematologiche	
Neutrofili < 1.000/ μ L o emoglobina < 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Zejula per un massimo di 28 giorni ed effettuare un monitoraggio settimanale dell'emocromo fino a quando la conta dei neutrofili non ritorna $\geq 1.500/\mu$L o l'emoglobina ≥ 9 g/dL. • Riprendere Zejula con una dose ridotta come da Tabella 1. • 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.
Diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD) o leucemia mieloide acuta (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Zejula definitivamente.

Pazienti con basso peso corporeo nel trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante
 Il 25 % circa delle pazienti nello studio NOVA 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 (≥ 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

Nelle pazienti trattate con Zejula sono state segnalate reazioni avverse ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia) (vedere paragrafo 4.8). Le pazienti con peso corporeo più basso o conta piastrinica al basale più bassa possono presentare un rischio maggiore di trombocitopenia di grado 3+ (vedere paragrafo 4.2).

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, inclusa la pancitopenia, 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

Sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nelle pazienti trattate con Zejula, in monoterapia o in terapia di associazione, negli studi clinici e dopo la commercializzazione.

La durata del trattamento con Zejula prima che le pazienti sviluppassero SMD/LMA variava tra 0,5 mesi e > 4,9 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 che causano danni al 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 (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con Zejula un'eventuale ipertensione pre-esistente deve essere controllata in modo adeguato. Durante il trattamento con Zejula la pressione arteriosa deve essere monitorata almeno una volta a settimana per due mesi, successivamente una volta al mese per il primo anno e in seguito periodicamente. Per le pazienti idonee, può essere preso in considerazione il controllo della pressione arteriosa a domicilio, con l'indicazione di contattare il medico in caso di aumento della pressione arteriosa stessa.

L'ipertensione deve essere gestita clinicamente con medicinali antipertensivi, oltre che aggiustando la dose di Zejula (vedere paragrafo 4.2), qualora 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 aggiustamento 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.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Vi sono state segnalazioni di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* - PRES) in pazienti in trattamento con Zejula (vedere paragrafo 4.8). PRES è un disturbo neurologico raro e reversibile, che può manifestarsi con sintomi in rapida evoluzione che includono convulsioni, cefalea, stato mentale alterato, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES ha bisogno di essere confermata tramite *imaging* cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (MRI).

Nel caso di PRES, si raccomanda di sospendere Zejula e di trattare i sintomi specifici, inclusa l'ipertensione. La sicurezza di assumere di nuovo Zejula in pazienti che in precedenza hanno manifestato PRES non è nota.

Gravidanza/contraccezione

Zejula non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne in età fertile che non intendano adottare una contraccezione efficace 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 dell'inizio 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 (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

Niraparib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) 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 P-gp (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) o della proteina di resistenza multifarmaco 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2). Il principale metabolita primario M1 non è un substrato di P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. Niraparib non è un substrato della proteina di estrusione multifarmaco e di 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 del trasportatore dei cationi organici (OCT) 2. 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) o OAT3 (es. probenecid, diclofenac) o 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 è CYP3A4-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. ciclosporina, tacrolimus, alfentanil, ergotamina, pimozone, quetiapina e alofantrina).

Inibizione delle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT)

Niraparib non ha mostrato un effetto inibitorio verso le isoforme UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7) fino a 200 µM *in vitro*. Pertanto il potenziale per una inibizione clinicamente rilevante delle UGT da parte di niraparib è minimo.

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 è CYP1A2-dipendente, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ristretto (es. clozapina, teofillina e ropinirolo).

Inibizione dei trasportatori di efflusso (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 e MATE1/2)

Niraparib non è un inibitore della BSEP o MRP2. *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 P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2.

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

Né niraparib né M1 sono inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3).

In vitro, niraparib inibisce debolmente il trasportatore dei cationi organici 1 (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 i trasportatori degli anioni organici 1 (OAT1), 3 (OAT3) e il trasportatore dei cationi organici 2 (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 deve riscontrarsi uno stato gravidico all'inizio del trattamento stesso. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante la terapia e per 1 mese dopo l'ultima dose di Zejula.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di niraparib in donne in gravidanza sono limitati o non disponibili. Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in specie 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 ed effetti teratogeni, se somministrato in gravidanza. Zejulanon 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 l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati clinici dell'impatto 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

Le reazioni avverse (ADR, adverse drug reaction) di qualsiasi grado che si sono verificate in $\geq 10\%$ delle 851 pazienti trattate con Zejula in monoterapia negli studi PRIMA (con dose iniziale sia 200 mg che 300 mg) e NOVA, sono state nausea, anemia, trombocitopenia, stanchezza, stipsi, vomito, cefalea, insonnia, riduzione della conta piastrinica, neutropenia, dolore addominale, appetito ridotto, diarrea, dispnea, ipertensione, astenia, capogiri, riduzione della conta dei neutrofili, tosse, artralgia, dolore dorsale, riduzione della conta dei leucociti e vampate di calore.

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 sulla base dei dati aggregati generati dagli studi clinici PRIMA e NOVA in pazienti che assumevano Zejula in monoterapia (vedere la Tabella 4). 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 4: Reazioni avverse da farmaco segnalate in pazienti trattate con una dose iniziale fissa di 300 mg/die di Zejula (negli studi PRIMA e NOVA)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE*	Frequenza dei gradi CTCAE* 3 o 4
Infezioni ed infestazioni	Molto comune Infezione delle vie urinarie Comune Bronchite, congiuntivite	Non comune Infezione delle vie urinarie, bronchite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile	Molto comune Trombocitopenia, anemia, neutropenia Comune Leucopenia Non comune Pancitopenia, neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	Comune Ipersensibilità [†]	Non comune Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto Comune Ipokaliemia	Comune Ipokaliemia Non comune Appetito ridotto

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE*	Frequenza dei gradi CTCAE* 3 o 4
Disturbi psichiatrici	Molto comune Insonnia Comune Ansia, depressione Non comune Stato confusionale	Non comune Insonnia, ansia, depressione, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Cefalea, capogiro Comune Disgeusia Raro Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)**	Non comune Cefalea
Patologie cardiache	Molto comune Palpitazioni Comune Tachicardia	
Patologie vascolari	Molto comune Ipertensione Raro Crisi ipertensive	Comune Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Dispnea, tosse, nasofaringite Comune Epistassi Non comune Polmonite	Non comune Dispnea, epistassi, polmonite
Patologie gastrointestinali	Molto comune Nausea, stipsi, vomito, dolore addominale, diarrea, dispepsia Comune Bocca secca, distensione addominale, infiammazione delle mucose, stomatite	Comune Nausea, vomito, dolore addominale Non comune Diarrea, stipsi, infiammazione delle mucose, stomatite, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Fotosensibilità, eruzione cutanea	Non comune Fotosensibilità, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Dolore dorsale, artralgia Comune Mialgia	Non comune Dolore dorsale, artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza, astenia Comune Edema periferico	Comune Stanchezza, astenia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE*	Frequenza dei gradi CTCAE* 3 o 4
Esami diagnostici	Comune Gamma-glutamyltransferasi aumentata, AST aumentata, creatinina ematica aumentata, ALT aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, peso diminuito	Comune Gamma-glutamyltransferasi aumentata, ALT aumentata Non comune AST aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versione 4.02

** Sulla base dei dati degli studi clinici su niraparib. Essi non sono limitati allo studio registrativo in monoterapia ENGOT-OV16.

† Include ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide, eruzione cutanea da farmaco, angioedema e orticaria

Le reazioni avverse osservate nel gruppo di pazienti alle quali è stata somministrata una dose iniziale di Zejula di 200 mg, sulla base del peso o delle conta piastrinica al basale, sono state di frequenza simile o inferiore rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg (Tabella 4).

Per informazioni specifiche riguardanti la frequenza di trombocitopenia, anemia e neutropenia, vedere di seguito.

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.

Negli studi NOVA e PRIMA, le pazienti eleggibili alla terapia con Zejula avevano al basale i seguenti parametri ematologici: conta assoluta dei neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) ≥ 1.500 cellule/ μ L; piastrine ≥ 100.000 cellule/ μ L ed emoglobina ≥ 9 g/dL (NOVA) o ≥ 10 g/dL (PRIMA). Nel programma di studi clinici, le reazioni avverse ematologiche sono state gestite mediante monitoraggio di laboratorio e modifiche posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nello studio PRIMA, nelle pazienti a cui è stata somministrata una dose iniziale di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, trombocitopenia, anemia e neutropenia di grado ≥ 3 sono risultate ridotte dal 48% al 21%, dal 36% al 23% e dal 24% al 15%, rispettivamente, rispetto al gruppo a cui è stata somministrata una dose iniziale fissa di 300 mg. La sospensione a causa di trombocitopenia, anemia e neutropenia si è verificata rispettivamente nel 3%, 3% e 2% delle pazienti.

Trombocitopenia

Nello studio PRIMA, il 39% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato trombocitopenia di grado 3-4 rispetto allo 0,4% delle pazienti trattate con placebo con un tempo mediano di insorgenza iniziale dalla prima dose di 22 giorni (intervallo: da 15 a 335 giorni) e con una durata mediana di 6 giorni (intervallo: da 1 a 374 giorni). La sospensione a causa di trombocitopenia si è verificata nel 4% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, circa il 60 % 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.

Nello studio NOVA, 48 su 367 (13 %) pazienti hanno manifestato sanguinamento con trombocitopenia concomitante; tutti gli eventi di sanguinamento concomitante a trombocitopenia sono stati di severità di grado 1 o 2, tranne un evento di grado 3 di petecchie ed ematomi osservato concomitantemente ad un evento avverso grave di pancitopenia. La trombocitopenia si è verificata più comunemente nelle pazienti con conta piastrinica al basale minore di $180 \times 10^9/L$. Circa il 76 % delle pazienti con valori basali di piastrine più bassi ($< 180 \times 10^9/L$) che hanno ricevuto Zejula, ha manifestato trombocitopenia di un qualsiasi grado e il 45 % delle pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4. È stata osservata pancitopenia in < 1 % delle pazienti che ricevevano niraparib.

Anemia

Nello studio PRIMA, il 31% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato anemia di grado 3-4 rispetto al 2% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano dalla prima dose alla prima insorgenza di 80 giorni (intervallo: da 15 a 533 giorni) e con una durata mediana di 7 giorni (intervallo: da 1 a 119 giorni). La sospensione a causa di anemia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, 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

Nello studio PRIMA, il 21% delle pazienti trattate con Zejula ha manifestato neutropenia di grado 3-4 rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla prima dose di 29 giorni (intervallo: da 15 a 421 giorni) e con una durata mediana di 8 giorni (intervallo: da 1 a 42 giorni). La sospensione a causa di neutropenia si è verificata nel 2% delle pazienti in trattamento con niraparib.

Nello studio NOVA, 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. 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.

Iperensione

Nello studio PRIMA, si è verificata ipertensione di grado 3-4 nel 6% delle pazienti trattate con Zejula rispetto all'1% delle pazienti trattate con placebo, con un tempo mediano di iniziale insorgenza dalla

prima dose di 50 giorni (intervallo: da 1 a 589 giorni) e con una durata mediana di 12 giorni (intervallo: da 1 a 61 giorni). La sospensione a causa di ipertensione si è verificata nello 0% delle pazienti.

Nello studio NOVA, 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. 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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 aumentare la formazione di complessi PARP-DNA che determinano danni al DNA, apoptosi e morte cellulare. È stato osservato un aumento della citotossicità indotta da niraparib in linee tumorali cellulari con o senza deficit dei geni oncosoppressori *BRCA* (Breast CAncer, carcinoma mammario) 1 e 2. Nello xenotrapianto ortotopico nei topi di cellule di carcinoma ovarico sieroso di alto grado paziente – derivate (PDX, patient-derived xenografts), niraparib ha dimostrato di ridurre la crescita di tumori *BRCA* 1 e 2 mutati, *BRCA* wild type sia con deficit della ricombinazione omologa (HR, homologous recombination) che senza deficit di HR rilevabile.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico

PRIMA è stato uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui le pazienti (n=733), che stavano rispondendo in maniera completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino, sono state randomizzate 2:1 a Zejula o a corrispondente placebo. Lo studio PRIMA era iniziato in 475 pazienti (di cui 317 randomizzate al braccio niraparib vs 158 nel braccio placebo) con una dose iniziale di 300 mg una volta al giorno in cicli continui di 28 giorni. La dose iniziale nello studio PRIMA è stata modificata con l'emendamento 2 al protocollo. Da quel momento in poi, alle

pazienti con un peso corporeo al basale ≥ 77 kg e una conta piastrinica al basale $\geq 150.000/\mu\text{L}$ è stato somministrato Zejula 300 mg (3 capsule $\times 100$ mg) (n=34) o placebo (3 capsule) quotidianamente (n=21) mentre alle pazienti con un peso corporeo al basale < 77 kg o una conta piastrinica al basale $< 150.000/\mu\text{L}$ è stato somministrato Zejula 200 mg (2 capsule $\times 100$ mg) (n=122) o placebo (2 capsule) quotidianamente (n=61).

Le pazienti sono state randomizzate dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino con/senza intervento chirurgico. I soggetti sono stati randomizzati entro 12 settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo di chemioterapia. I soggetti avevano effettuato ≥ 6 e ≤ 9 cicli di terapia a base di platino. Dopo chirurgia citoreduttiva di intervallo i soggetti avevano effettuato ≥ 2 cicli post-operatori di terapia a base di platino. Le pazienti che avevano ricevuto bevacizumab con la chemioterapia, ma che non avrebbero potuto ricevere bevacizumab come terapia di mantenimento, non sono state escluse dallo studio. Le pazienti non potevano avere ricevuto in precedenza una terapia con inibitori PARP, incluso Zejula. Le pazienti che avevano avuto una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia citoreduttiva di intervallo potevano o meno avere malattia residua visibile. Le pazienti con malattia in stadio III che avevano avuto citoreduzione completa (ossia nessuna malattia residua visibile) dopo chirurgia citoreduttiva primaria sono state escluse.

La randomizzazione è stata stratificata secondo la miglior risposta durante il trattamento di prima linea (risposta completa vs risposta parziale) con platino, chemioterapia neoadiuvante (NACT - *neoadjuvant chemotherapy*) (Sì vs No) e deficit della ricombinazione omologa (HRD - *homologous recombination deficiency*) [positivo (con deficit di HR) vs negativo (senza deficit di HR) o non determinato]. Il test HRD è stato effettuato usando il test HRD sul tessuto tumorale ottenuto al momento della diagnosi iniziale. I livelli di CA-125 dovevano essere compresi nell'intervallo normale (o riduzione del CA-125 del > 90 %) durante la terapia di prima linea del paziente e rimanere stabili per almeno 7 giorni.

Le pazienti hanno iniziato il trattamento al Ciclo 1/Giorno 1 (C1/D1 - *Cycle 1/Day 1*), assumendo Zejula 200 o 300 mg o placebo una volta al giorno, in cicli continui di 28 giorni. Le visite presso il centro clinico sono state effettuate ad ogni ciclo (4 settimane \pm 3 giorni).

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS - *progression-free survival*), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BIRC - *blinded independent central review*) in accordo ai criteri RECIST, versione 1.1. La sopravvivenza globale (OS - *overall survival*) è stata un obiettivo secondario chiave. La determinazione della PFS è stata condotta gerarchicamente: prima nella popolazione con deficit HR, poi nella popolazione complessiva. L'età mediana di 62 anni variava da 32 a 85 anni tra le pazienti randomizzate con Zejula e da 33 a 88 anni tra le pazienti randomizzate con placebo. L'89% di tutte le pazienti era caucasico. Il 69% delle pazienti randomizzate con Zejula e il 71% delle pazienti randomizzate con placebo avevano al basale un ECOG pari a 0. Nella popolazione complessiva, il 65% dei pazienti aveva una malattia in stadio III e il 35% aveva una malattia in stadio IV. Nella popolazione complessiva, nella maggior parte delle pazienti (≥ 80 %) la sede del tumore primario era l'ovaio; la maggior parte delle pazienti (> 90 %) presentava tumori con istologia sierosa. Il 67% delle pazienti aveva ricevuto NACT. Il 69% delle pazienti ha avuto una risposta completa alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Un totale di 6 pazienti nel braccio niraparib aveva ricevuto bevacizumab come precedente trattamento per il carcinoma ovarico.

Lo studio PRIMA ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per le pazienti randomizzate a Zejula rispetto al placebo nella popolazione con deficit HR e nella popolazione complessiva (Tabella 5 e Figure 1 e 2).

Gli endpoint secondari di efficacia includevano la PFS dopo la prima terapia successiva (PFS2) e l'OS (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di efficacia – PRIMA (determinati da BICR)

	Popolazione con deficit HR		Popolazione complessiva	
	Zejula (N=247)	placebo (N=126)	Zejula (N=487)	placebo (N=246)
PFS mediana (95% CI)	21,9 (19,3; non stimabile)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
Valore p	<0,0001		<0,0001	
PFS2 Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

*Al momento dell'analisi della PFS primaria, si è stimata una sopravvivenza a due anni dopo la randomizzazione dell'84% per le pazienti che ricevevano Zejula, rispetto al 77% per le pazienti che ricevevano placebo nella popolazione complessiva.
I dati di PFS2 e OS attualmente non sono maturi.

Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con carcinomi con deficit di HR (popolazione ITT, N=373)

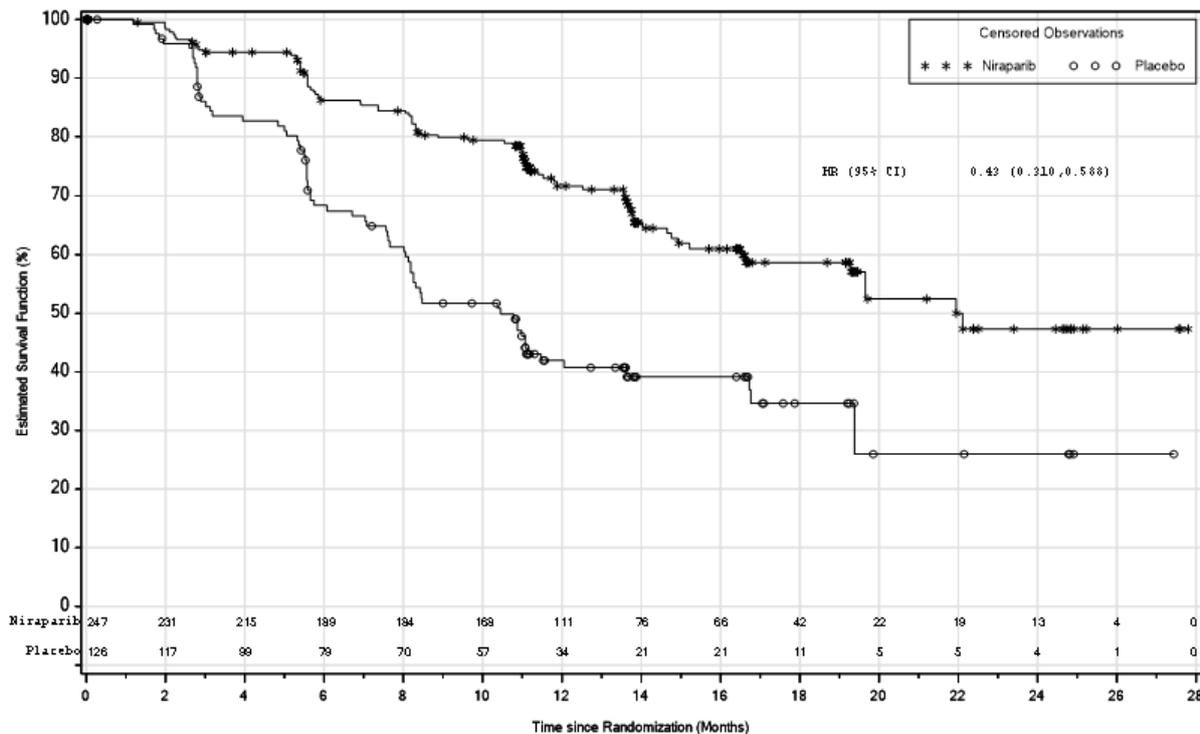
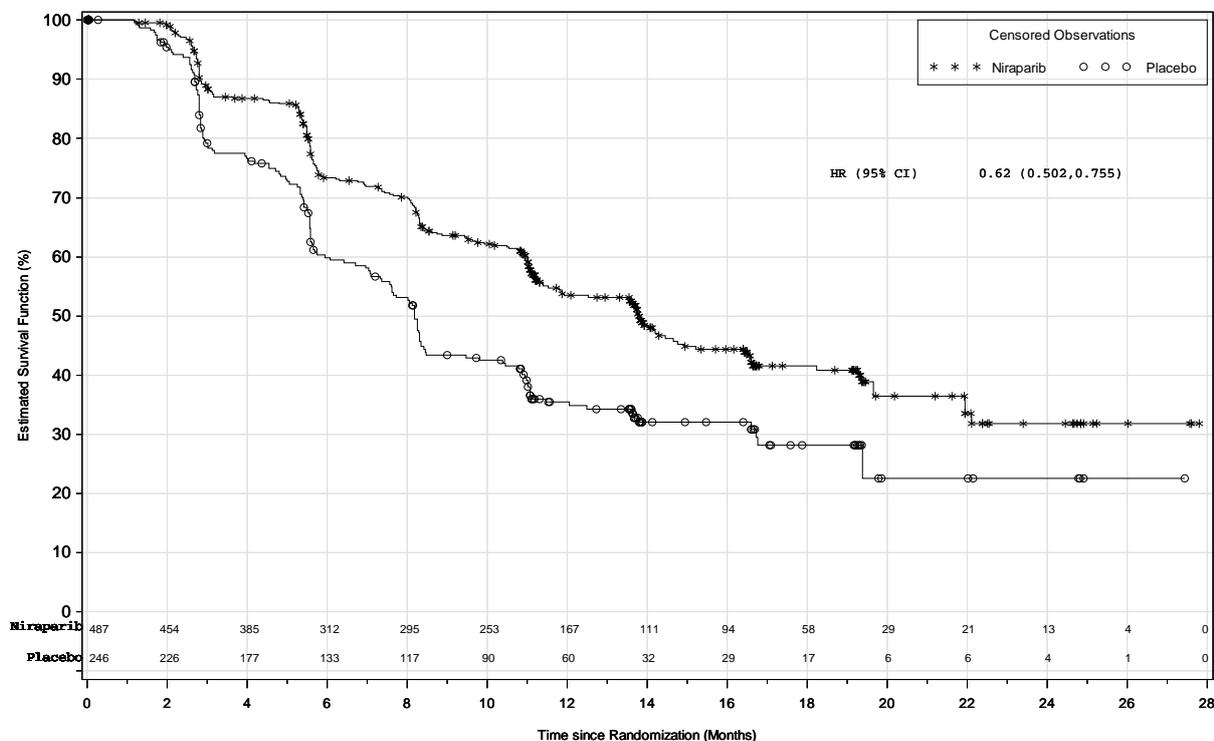


Figura 2: P Sopravvivenza libera da progressione nella popolazione complessiva (popolazione ITT, N=733)



Analisi dei sottogruppi

Nella popolazione con deficit di HR, è stato osservato un *hazard ratio* di 0,40 (95% CI [0,27; 0,62]) nel sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico *BRCAMut* (N = 223). Nel sottogruppo delle pazienti con deficit di HR senza mutazione *BRCA* (N = 150), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,50 (95% CI [0,31; 0,83]). Nella popolazione senza deficit di HR (N= 249), è stato osservato un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]).

Nelle analisi esplorative dei sottogruppi delle pazienti a cui è stata somministrata una dose di 200 o 300 mg di Zejula sulla base del peso o della conta piastrinica al basale, è stata osservata un'efficacia comparabile (PFS valutata dal ricercatore) con un *hazard ratio* di 0,54 (95% CI [0,33; 0,91]) nella popolazione con deficit di HR e con un *hazard ratio* di 0,68 (95% CI [0,49; 0,94]) nella popolazione complessiva.

Nel sottogruppo senza deficit di HR, la dose di 200 mg ha apparentemente prodotto un effetto di trattamento inferiore rispetto alla dose di 300 mg.

Trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivante

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) 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 Zejula. 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 dell'HRD 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 ≥ 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 ± 3 giorni).

Nello studio NOVA, 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 impiegata più comunemente nelle pazienti trattate con niraparib nello studio NOVA 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 6 e le Figure 3 e 4 mostrano 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 6. Sintesi degli esiti dell'obiettivo primario nello studio NOVA

	Coorte <i>gBRCAmut</i>		Coorte non- <i>gBRCAmut</i>	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
PFS mediana (IC al 95 %)	21,0 (12,9-NR)	5,5 (3,8-7,2)	9,3 (7,2-11,2)	3,9 (3,7-5,5)
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio (HR) (Nir:plac) (IC al 95 %)	0,27 (0,173-0,410)		0,45 (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 con deficit di HR, l'hazard ratio era 0,38 (IC al 95 %: 0,243-0,586; $p < 0,0001$). Nel gruppo senza deficit di HR, 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 3: Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte *gBRCA*mut sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 203)

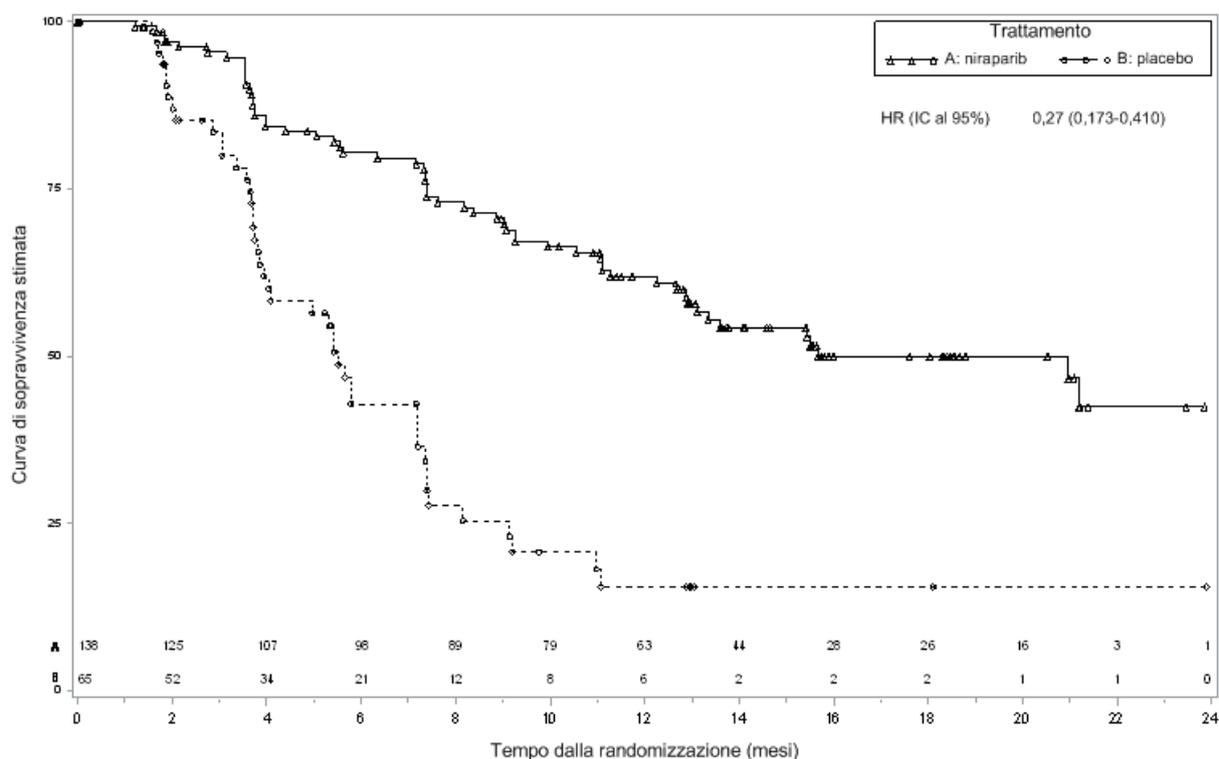
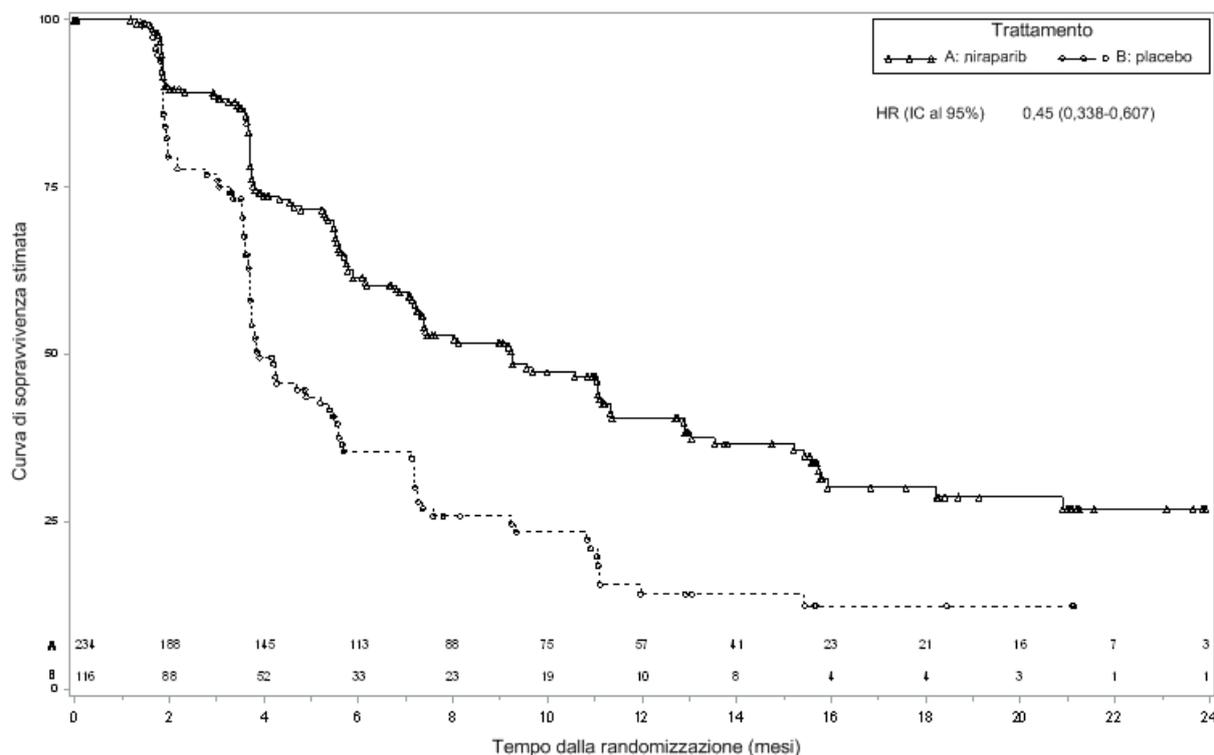


Figura 4: Diagramma di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nella coorte non-*gBRCA*mut nel suo complesso sulla base della valutazione dell'IRC (popolazione ITT, N = 350)



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 7).

Tabella 7: Endpoint secondari*

Endpoint	<i>gBRCAmut</i>		non- <i>gBRCAmut</i>	
	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	

Endpoint	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
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 aumentano in modo proporzionale alla dose quando il dosaggio di niraparib viene aumentato 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. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, la variabilità interindividuale della biodisponibilità è stata stimata in un coefficiente di variazione (CV) del 31%.

Un pasto concomitante ad alto contenuto di grassi non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica di niraparib somministrato alla dose di 300 mg di niraparib.

Distribuzione

Niraparib è risultato moderatamente legato alle proteine del plasma umano (83,0 %), prevalentemente all'albumina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di niraparib, il volume di distribuzione apparente (V_d/F) è risultato pari a 1.311 L (sulla base di una paziente di 70 kg) nelle pazienti oncologiche (CV 116%), indicando una elevata 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) sono 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 effettuata in pazienti oncologiche, la clearance totale apparente (CL/F) di niraparib era di 16,5 L/h

(CV 23,4%).

Niraparib viene eliminato principalmente attraverso le vie epatobiliare e renale. In seguito alla somministrazione orale di una singola dose da 300 mg di [¹⁴C]-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, le pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 60-90 mL/min) e moderata (30-60 mL/min) hanno avuto una riduzione lieve della clearance di niraparib rispetto ai soggetti con funzione renale normale (maggiore esposizione del 7-17% nella compromissione renale lieve e del 17-38% in quella moderata). Non si ritiene che la differenza in esposizione giustifichi un aggiustamento della dose. Negli studi clinici non è stata individuata nessuna paziente con compromissione renale preesistente severa o con insufficienza renale terminale che è stata 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).

Peso, età, e razza

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con peso crescente aumenta il volume di distribuzione di niraparib. Non è stato identificato alcun impatto del peso sulla clearance di niraparib o sull'esposizione totale. Un aggiustamento della dose a seconda del peso corporeo non è giustificato dal punto di vista farmacocinetico.

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, è stato riscontrato che con età crescente diminuisce la clearance di niraparib. Si prevede un'esposizione media maggiore del 23% in una paziente di 91 anni rispetto a una paziente di 30 anni. Non si ritiene che l'impatto dell'età giustifichi un aggiustamento della dose.

Vi sono dati insufficienti tra le razze per trarre conclusioni sull'impatto della razza 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 di sicurezza

In vitro, niraparib inibisce il trasportatore della dopamina (DAT) a concentrazioni inferiori a quelle dell'esposizione nell'uomo. Nel topo, dosi singole di niraparib aumentano 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

Nel ratto e nel cane è stata osservata una riduzione della spermatogenesi a livelli di esposizione inferiori a quelli che si verificano in clinica; questa è risultata ampiamente reversibile 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)
Titanio biossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 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

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

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

10/2020

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