|  |
| --- |
| Dette dokument er den godkendte produktinformation for Zejula. Ændringerne siden den foregående procedure, der berører produktinformationen (EMEA/H/C/004249/II/0056), er understreget.    Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula> |

**BILAG I**

PRODUKTRESUMÉ

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, hårde kapsler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 254,5 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver hård kapsel indeholder desuden 0,0172 mg af farvestoffet tartrazin (E 102).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård kapsel (kapsel).

Hård kapsel på ca. 22 × 8 mm, hvid underdel med "100 mg" trykt med sort blæk og lilla overdel med "Niraparib" trykt med hvidt blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Zejula er indiceret:

* som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden epitelial (FIGO stadie III og IV) høj-grads ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser (fuldstændigt eller delvist) respons på første linje platinbaseret kemoterapi.
* som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med recidiv af platinfølsom høj-grads serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser (fuldstændigt eller delvist) respons på platinbaseret kemoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Zejula skal iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i brugen af cancerlægemidler.

Dosering

*Første linje vedligeholdelsesbehandling af ovariecancer*

Den anbefalede startdosis af Zejula er 200 mg (to kapsler a 100 mg), taget 1 gang dagligt. For patienter, der vejer ≥ 77 kg og har et trombocyttal ≥ 150,000/μl ved *baseline*, er den anbefalede startdosis af Zejula dog 300 mg (tre kapsler a 100 mg), taget 1 gang dagligt (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Vedligeholdelsesbehandling af recidiverende ovariecancer*

Dosis er 3 hårde kapsler a 100 mg 1 gang dagligt, svarende til en daglig dosis på i alt 300 mg.

Patienterne skal opfordres til at tage deres dosis på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Administration ved sengetid kan være en mulighed for at undertrykke kvalme.

Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller toxicitet.

*Manglende dosis*

Hvis patienterne springer en dosis over, skal de tage deres næste dosis på det normalt planlagte tidspunkt.

*Dosisjusteringer ved bivirkninger*

De anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger er anført i tabel 1, 2 og 3.

Det anbefales generelt først at afbryde behandlingen (men ikke i mere end 28 på hinanden følgende dage), så patienten kan komme sig over bivirkningen, og derefter starte igen ved samme dosis. Hvis bivirkningen vender tilbage, anbefales det at afbryde behandlingen og starte igen ved en lavere dosis. Hvis bivirkningen varer ved ud over en dosisafbrydelse på 28 dage, bør Zejula seponeres. Hvis bivirkningerne ikke kan behandles med denne strategi med dosisafbrydelse og -nedsættelse, bør Zejula seponeres.

**Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Startdosis** | **200 mg** | **300 mg** |
| Første dosisreduktion | 100 mg/dag | 200 mg/dag (to 100 mg kapsler) |
| Anden dosisreduktion | Seponer Zejula | 100 mg/daga (en 100 mg kapsel) |

a Seponer Zejula, hvis yderligere dosisreduktion under 100 mg/dag er nødvendig.

**Tabel 2: Dosisændringer ved ikke-hæmatologiske bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| Ikke-hæmatologisk behandlingsrelateret bivirkning af ≥ grad 3 (iht. CTCAE\*-kriterierne), hvor profylakse ikke anses for at være mulig, eller bivirkning varer ved trods behandling. | Første forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning.  • Genoptag Zejula ved nedsat dosisniveau i henhold til tabel 1. |
| Anden forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis eller seponer i henhold til tabel 1. |
| Behandlingsrelateret bivirkning af ≥ grad 3 (iht. CTCAE-kriterierne), der varer i mere end 28 dage, mens patienten får Zejula 100 mg/dag | Seponer behandling. |

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (fælles terminologiske kriterier for bivirkninger).

**Tabel 3: Dosisændringer ved hæmatologiske bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| Hæmatologiske bivirkninger er observeret under behandling med Zejula, især i behandlingens startfase. Det komplette blodtal bør derfor overvåges ugentligt i behandlingens første måned, og dosis skal justeres efter behov. Efter den første måned bør det komplette blodtal overvåges månedligt og derefter med jævne mellemrum (se pkt. 4.4). Baseret på individuelle laboratorieværdier kan der være behov for ugentlig overvågning i den anden måned. | |
| Hæmatologisk bivirkning, der kræver støtte i form af transfusion eller hæmatopoietisk vækstfaktor | • Hos patienter med et trombocyttal på ≤ 10.000/μl bør trombocyttransfusion overvejes. Hvis der er andre risikofaktorer for blødning, såsom samtidig administration af antikoagulantia eller trombocythæmmere, skal det overvejes at afbryde disse lægemidler og/eller anvende transfusion for at øge trombocyttallet.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. |
| Trombocyttal < 100.000/μl | Første forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg det komplette blodtal ugentligt, indtil trombocyttallet igen er ≥ 100.000/µl.  • Genoptag Zejula i samme eller nedsat dosis i henhold til tabel 1 baseret på en klinisk vurdering.  • Hvis trombocyttallet på noget tidspunkt er < 75.000/μl, genoptages behandlingen ved nedsat dosis i henhold til tabel 1. |
| Anden forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil trombocyttallet igen er ≥ 100.000/µl.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1.  • Seponer Zejula, hvis trombocyttallet ikke er vendt tilbage til et acceptabelt niveau i løbet af de 28 dages dosisafbrydelse, eller hvis patientens dosis allerede er nedsat til 100 mg dagligt. |
| Neutrofiltal < 1.000/µl eller hæmoglobin < 8 g/dl | • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil neutrofiltallet igen er ≥ 1.500/µl, eller hæmoglobin igen er ≥ 9 g/dl.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1.  • Seponer Zejula, hvis neutrofiltallet og/eller hæmoglobin ikke er vendt tilbage til et acceptabelt niveau i løbet af de 28 dages dosisafbrydelse, eller hvis patientens dosis allerede er nedsat til 100 mg dagligt. |
| Bekræftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi  (AML) | • Seponer Zejula permanent. |

*Patienter med lav legemsvægt i vedligeholdelsesbehandling af recidiverende ovariecancer*

Omtrent 25 % af patienterne i NOVA-studiet vejede mindre end 58 kg, og ca. 25 % af patienterne vejede mere end 77 kg. Forekomsten af bivirkninger af grad 3 eller 4 var højere hos patienter med en lav legemsvægt (78 %) end hos patienter med en høj legemsvægt (53 %). Kun 13 % af patienterne med en lav kropsvægt fik stadig en dosis på 300 mg efter 3. cyklus. En startdosis på 200 mg hos patienter, som vejer mindre end 58 kg, kan overvejes.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år). Der er begrænsede kliniske data for patienter i alderen 75 år og derover.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutfasen, som får hæmodialyse. Anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (enten aspartataminotransferase (ASAT) > *upper limit of normal* (ULN) og total bilirubin (TB) ≤ ULN eller ASAT og/eller TB > 1,0 x – 1,5 x ULN). For patienter med moderat nedsat leverfunktion (ASAT og/eller TB > 1,5 x – 3 x ULN) er den anbefalede startdosis Zejula 200 mg en gang dagligt. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (ASAT og/eller TB > 3 x ULN). Anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus 2‑4*

Der foreligger ingen kliniske data om patienter med ECOG-funktionsstatus 2‑4.

*Pædiatrisk population*

Niraparibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zejula er til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele med vand. Kapslerne bør ikke tygges eller knuses.

Zejula kapsler kan tages uden hensyn til måltider (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hæmatologiske bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger (trombocytopeni, anæmi, neutropeni) er indberettet hos patienter, der er behandlet med Zejula (se pkt. 4.8). Patienter med en lav kropsvægt eller lavt trombocyttal ved *baseline* kan have højere risiko for grad 3+ trombocytopeni (se pkt. 4.2).

Test af det komplette blodtal ugentligt i den første måned, fulgt af månedlig overvågning under de næste 10 måneders behandling og med jævne mellemrum herefter, anbefales for at overvåge klinisk signifikante ændringer i alle hæmatologiske værdier under behandlingen (se pkt. 4.2).

Hvis en patient udvikler svær vedvarende hæmatologisk toksicitet, herunder pancytopeni, der ikke forsvinder i løbet af 28 dages afbrydelse, skal Zejula seponeres.

På grund af risikoen for trombocytopeni skal antikoagulantia og lægemidler, der nedsætter trombocyttallet, anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.8).

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Tilfælde af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML), herunder tilfælde med dødelig udgang, er indberettet hos patienter, der er behandlet med Zejula som monoterapi eller som kombinationsterapi i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8).

I kliniske studier er varigheden af Zejula-behandlingen hos patienter, før de udviklede MDS/AML, varierende fra 0,5 måned til > 4,9 år. Tilfældene var typiske for sekundært MDS/AML relateret til kræftbehandling. Alle patienter havde fået platinbaserede kemobehandlingsregimer, og mange havde også fået andre DNA-skadelige stoffer og strålebehandling. Nogle patienter havde også knoglemarvssuppresion i anamnesen. I NOVA-studiet var forekomsten af MDS/AML højere i g*BRCA*mut kohorten (7,4 %) end i ikke-g*BRCA*mut kohorten (1,7 %).

Ved mistanke om MDS/AML eller langvarig hæmatologisk toksicitet bør patienten henvises til en hæmatolog for yderligere udredning. Hvis MDS/AML bekræftes, bør behandlingen med Zejula seponeres, og patienten skal have passende behandling.

Hypertension, herunder hypertensiv krise

Hypertension, herunder hypertensiv krise, er indberettet ved brug af Zejula (se pkt. 4.8). Eksisterende hypertension skal være tilstrækkeligt kontrolleret før start på Zejula-behandling. Blodtrykket skal overvåges minimum ugentligt i to måneder og herefter monitoreres månedligt i det første år og med jævne mellemrum derefter under behandling med Zejula. Hjemmemonitorering af blodtrykket kan overvejes for visse patienter med instruktion i at kontakte lægen ved en stigning i blodtrykket.

Hypertension skal behandles medicinsk med antihypertensiva, og Zejula-dosis skal om nødvendigt justeres (se pkt. 4.2). I det kliniske program blev blodtrykket målt på Dag 1 i hver 28-dages cyklus, mens patienten blev behandlet med Zejula. Hypertension var i de fleste tilfælde tilstrækkeligt kontrolleret med standard antihypertensiv behandling med eller uden dosisjustering af Zejula (se pkt. 4.2). Zejula skal afbrydes i tilfælde af hypertensiv krise, eller hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med antihypertensiv behandling.

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

PRES er rapporteret hos patienter der får Zejula (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk sygdom, der kan forekomme med hurtigt udviklende symptomer, herunder krampeanfald, hovepine, ændret mental status, synsforstyrrelser, eller cortical blindhed, med eller uden medfølgende hypertension. Diagnostik af PRES kræver bekræftelse ved en hjernescanning; magnetisk resonans (MR)-scanning er foretrukket.

I tilfælde af PRES anbefales det er seponere Zejula og behandle specifikke symptomer, herunder hypertension. Sikkerheden ved at reinitiere behandling med Zejula hos patienter, der udviklede PRES er ikke kendt.

Graviditet/prævention

Zejula må ikke bruges under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke vil anvende sikker prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Zejula (se pkt. 4.6). Der skal tages en graviditetstest af alle kvinder i den fødedygtige alder før behandlingen.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra patienter med moderat nedsat leverfunktion kan patienter med svært nedsat leverfunktion have en øget eksponering for niraparib og skal monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lactose

Zejula hårde kapsler indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Tartrazin (E 102)

Dette lægemiddel indeholder tartrazin (E 102), der kan medføre allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

Kombinationen af niraparib og vacciner eller immunsupprimerende midler er ikke undersøgt.

Der er begrænsede data om niraparib i kombination med cytotoksiske lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis niraparib anvendes i kombination med vacciner, immunsupprimerende midler eller med andre cytotoksiske lægemidler.

Farmakokinetiske interaktioner

Ingen kliniske lægemiddelinteraktionsstudier er blevet udført med niraparib

*Niraparibs indvirkning på andre lægemidler*

*Induktion af CYP1A2*

*In vitro* er niraparib inducer af CYP1A2. Derfor bør der udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, hvis metabolisering er CYP1A2‑afhængig, og navnlig stoffer, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. clozapin, theophyllin og ropinirol).

*Hæmning af effluxtransportører [P-glycoprotein (P‑gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) og MATE1/2K].*

*In vitro* er niraparib en hæmmer af P‑gp. Da der ikke foreligger nogle kliniske data, kan det ikke udelukkes, at niraparib kan øge den systemiske eksponering af andre lægemidler, der transporteres af P-gp og er følsomme overfor intestinal P-gp hæmmer (f.eks. dabigatran etexilate).

*In vitro* er niraparib en hæmmer af BCRP. En klinisk relevant interaktion med BCRP substrater kan ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes derfor, når niraparib kombineres med substrater for BCRP (f.eks. irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og methotrexat), på grund af risiko for øget systemisk eksponering.

Niraparib hæmmer MATE1 og -2K *in vitro*. Plasma-koncentrationer af metformin kan øges, når det administreres samtidigt med niraparib. Nøje overvågning af glykæmi anbefales ved opstart eller ophør af niraparib hos patienter, der får metformin. En dosisjustering af metformin kan være nødvendig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention hos kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal undgå at blive gravide, mens de er i behandling, og må ikke være gravide, når de starter behandlingen. Der skal tages en graviditetstest af alle kvinder i den fødedygtige alder før behandlingen.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Zejula.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af niraparib til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg af reproduktions- og udviklingstoksicitet. Men ud fra niraparibs virkningsmekanisme kan det muligvis forårsage skade på embryo eller foster, herunder dødelig og teratogen virkning på embryo, når det gives til en gravid kvinde.

Zejula må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om niraparib eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

Amning er kontraindiceret under administration af Zejula og i 1 måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende fertilitet. Der er observeret en reversibel reduktion af spermatogenesen hos rotter og hunde (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zejula påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som tager Zejula, kan opleve asteni, træthed, svimmelhed eller koncentrationsbesvær. Patienter, som oplever disse symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger af alle sværhedsgrader, der forekom hos ≥ 10 % af de i alt 851 patienter, der fik Zejula som monoterapi i PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdosis) og NOVA studierne var kvalme, anæmi, trombocytopeni, træthed, obstipation, opkastning, hovedpine, insomni, nedsat trombocyttal, neutropeni, mavesmerter, nedsat appetit, diarré, dyspnø, hypertension, asteni, svimmelhed, nedsat neutrofiltal, hoste, artralgi, rygsmerter, nedsat antal hvide blodceller og hedeture.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger hos > 1 % (hyppigheder under behandling) var trombocytopeni og anæmi.

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger er identificeret baseret på kliniske studier og post-marketing overvågning hos patienter, der fik Zejula som monoterapi (se tabel 4). Forekomsten af bivirkninger er baseret på samlede data om bivirkninger fra PRIMA og NOVA studier (fast startdosis på 300 mg/dag) hvor patienteksponering er kendt og defineres som:

Meget almindelig: ≥ 1/10

Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden: < 1/10.000

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 4: Oversigt over bivirkninger**

| **Organklasse** | **Hyppighed af alle CTCAE-grader** | **Hyppighed af CTCAE-grad 3 eller 4** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | **Meget almindelig**  Urinvejsinfektion  **Almindelig**  Bronkitis, konjunktivitis | **Ikke almindelig**  Urinvejsinfektion, bronkitis |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | **Almindelig**  Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmia | **Almindelig**  Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmia |
| Blod og lymfesystem | **Meget almindelig**  Trombocytopeni, anæmi, neutropeni, leukopeni  **Ikke almindelig**  Pancytopeni, febril neutropeni | **Meget almindelig**  Trombocytopeni, anæmi, neutropeni  **Almindelig**  Leukopeni  **Ikke almindelig**  Pancytopeni, febril neutropeni |
| Immunsystemet | **Almindelig**  Overfølsomhedb | **Ikke almindelig**  Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | **Meget almindelig**  Nedsat appetit  **Almindelig**  Hypokaliæmi | **Almindelig**  Hypokaliæmi  **Ikke almindelig**  Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | **Meget almindelig**  Insomni  **Almindelig**  Angst, depression, nedsat kognitiv funktionc  **Ikke almindelig**  Forvirringstilstand | **Ikke almindelig**  Søvnløshed, angst, depression, forvirringstilstand |
| Nervesystemet | **Meget almindelig**  Hovedpine, svimmelhed  **Almindelig**  Dysgeusi  **Sjælden**  Posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)a | **Ikke almindelig**  Hovedpine |
| Hjerte | **Meget almindelig**  Palpitationer  **Almindelig**  Takykardi |  |
| Vaskulære sygdomme | **Meget almindelig**  Hypertension  **Sjælden**  Hypertensiv krise | **Almindelig**  Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | **Meget almindelig**  Dyspnø, hoste, nasopharyngitis  **Almindelig**  Epistaxis  **Ikke almindelig**  Pneumonitis | **Ikke almindelig**  Dyspnø, epistaxis, pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | **Meget almindelig**  Kvalme, obstipation, opkastning, mavesmerter, diarré, dyspepsi  **Almindelig**  Mundtørhed, udspilet mave, slimhindebetændelse, stomatitis | **Almindelig**  Kvalme, opkastning, mavesmerter  **Ikke almindelig**  Diarré, obstipation, slimhindebetændelse, stomatitis, mundtørhed |
| Hud og subkutane væv | **Almindelig**  Lysfølsomhed, udslæt | **Ikke almindelig**  Lysfølsomhed, udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | **Meget almindelig**  Rygsmerter, artralgi  **Almindelig**  Myalgi | **Ikke almindelig**  Rygsmerter, artralgi, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | **Meget almindelig**  Træthed, asteni  **Almindelig**  Perifert ødem | **Almindelig**  Træthed, asteni |
| Undersøgelser | **Almindelig**  Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet ASAT, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet ALAT, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, vægttab | **Almindelig**  Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet ALAT  **Ikke almindelig**  Forhøjet ASAT, forhøjet alkalisk fosfatase |

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.02.

a Baseret på data fra kliniske studier med niraparib. Dette er ikke begrænset til det pivotale ENGOT-OV16 monoterapi studie.

b Herunder overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktoide reaktioner, lægemiddeludslæt, angioødem og urticaria.

c Herunder nedsat hukommelse, nedsat koncentrationsevne.

Bivirkningerne, der blev set hos gruppen af patienter, der fik en startdosis på 200 mg Zejula, baseret på vægt eller trobocyttal, var af tilsvarende eller lavere hyppighed sammenlignet med gruppen af patienter, der fik en fast startdosis på 300 mg Zejula (tabel 4).

Se nedenfor for specifik information vedrørende hyppigheden af trombocytopeni, anæmi og neutropeni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger (trombocytopeni, anæmi, neutropeni), herunder kliniske diagnoser og/eller laboratoriefund, forekom generelt tidligt i niraparib-behandlingen, og incidensen faldt med tiden.

I NOVA- og PRIMA havde patienter, der var egnede til behandling med Zejula, følgende hæmatologiske parametre ved *baseline*: absolut neutrofiltal (ANC) ≥ 1.500 celler/µl; blodplader ≥ 100.000 celler/µl og hæmoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) før behandling. I det kliniske program blev hæmatologiske bivirkninger håndteret med laboratorieovervågning og med dosismodifikationer (se pkt. 4.2).

I PRIMA blev der hos patienter, der fik en startdosis af Zejula baseret på *baseline* vægt eller trombocyttal, set en reduktion i grad ≥ 3 trombocytopeni, anæmi og neutropeni på henholdsvis fra 48 % til 21 %, 36 % til 23 % og 24 % til 15 % sammenlignet med den gruppe, der fik en fast startdosis på 300 mg. Seponering af behandlingen pga. trombocytopeni, anæmi og neutropeni forekom hos henholdsvis 3 %, 3 % og 2 % af patienterne.

*Trombocytopeni*

I PRIMA oplevede 39 % af patienterne behandlet med Zejula grad 3/4 trombocytopeni, sammenlignet med 0,4 % af patienterne behandlet med placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 22 dage (interval: 15 til 335 dage), og den mediane varighed var 6 dage (interval: 1 til 374 dage). Seponering på grund af trombocytopeni forekom hos 4 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 60 % af patienterne trombocytopeni af alle grader, og 34 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3/4. Hos patienter med et trombocyttal ved *baseline* på mindre end 180 × 109/l sås trombocytopeni af alle grader hos 76 % af patienterne og af grad 3/4 hos 45 % af patienterne. Den mediane tid til indtræden af trombocytopeni, uanset grad, og trombocytopeni af grad 3/4, var hhv. 22 og 23 dage. Efter intensiv dosisjustering i løbet af de første to måneder af behandling fra 4. cyklus var hyppigheden af nye forekomster af trombocytopeni 1,2 %. Den mediane varighed af trombocytopeni-hændelser af alle grader var 23 dage, og den mediane varighed af trombocytopeni-hændelser af grad 3/4 var 10 dage. Patienter, som behandles med Zejula og udvikler trombocytopeni, kan have en forhøjet blødningsrisiko. I det kliniske program blev trombocytopeni håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning, dosisjustering og trombocyttransfusion, hvor det var relevant (se pkt. 4.2). Seponering på grund af trombocytopeni-hændelser (trombocytopeni og nedsat antal trombocytter) forekom hos ca. 3 % af patienterne.

I NOVA oplevede 13 % (48/367) af patienterne blødning med samtidig trombocytopeni; alle blødninger, der forekom med trombocytopeni, var grad 1 eller 2 i alvorlighed, undtagen ét tilfælde af grad 3 petekkier og hæmatom, der blev observeret samtidigt med et alvorligt tilfælde af pancytopeni. Trombocytopeni forekom hyppigere hos patienter med et *baseline* trombocyttal lavere end 180 × 109/l. Ca. 76 % af patienterne med lavt trombocyttal (< 180 × 109/l) ved *baseline*, der fik Zejula, oplevede trombocytopeni af alle grader og 45 % af patienterne oplevede grad 3/4 trombocytopeni. Pancytopeni er set hos < 1 % af de patienter, der fik niraparib.

*Anæmi*

I PRIMA oplevede 31 % af de patienter, der fik Zejula, grad 3/4 anæmi sammenlignet med 2 % af patienterne, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 80 dage (interval: 15 til 533 dage), og den mediane varighed var 7 dage (interval: 1 til 119 dage). Seponering på grund af anæmi forekom hos 2 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 50 % af patienterne anæmi af alle grader, og 25 % oplevede anæmi af grad 3/4. Den mediane tid til indtræden af anæmi af alle grader var 42 dage og 85 dage for hændelser af grad 3/4. Den mediane varighed af anæmi af alle grader var 63 dage og 8 dage for hændelser af grad 3/4. Anæmi af alle grader kan vare ved under Zejula-behandlingen. I det kliniske program blev anæmi håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning, dosisjustering (se pkt. 4.2) og, hvor det var relevant, med erytrocyttransfusioner. Seponering på grund af anæmi forekom hos 1 % af patienterne.

*Neutropeni*

I PRIMA oplevede 21 % af de patienter, der blev behandlet med Zejula, grad 3/4 neutropeni, sammenlignet med 1 % af de patienter, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 29 dage (interval: 15 til 421 dage), og den mediane varighed var 8 dage (interval: 1 til 42 dage). Seponering på grund af neutropeni forekom hos 2 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 30 % af patienterne neutropeni af alle grader, og 20 % af patienterne oplevede neutropeni af grad 3/4. Den mediane tid til indtræden af neutropeni af alle grader var 27 dage og 29 dage for hændelser af grad 3/4. Den mediane varighed af neutropeni af alle grader var 26 dage og 13 dage for hændelser af grad 3/4. Derudover blev granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) administreret til ca. 6 % af de patienter, der fik niraparib, som samtidig behandling for neutropeni. Seponering på grund af neutropeni forekom hos 2 % af patienterne.

*Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi*

I kliniske studier forekom MDS/AML hos 1 % af patienterne behandlet med Zejula, hvor 41 % af tilfældene havde et dødeligt udfald. Forekomsten var højere hos patienter med recidiverende ovariecancer, som havde fået 2 eller flere linjer med platinbaseret kemoterapi og med g*BRCA*mut efter 75 måneders overlevelses opfølgning. Alle patienter havde potentielle medvirkende faktorer til udvikling af MDS/AML, efter at de tidligere havde modtaget platinbaseret kemoterapi. Mange havde også fået andre DNA-skadelige stoffer og strålebehandling. Størstedelen af rapporterne var i g*BRCA*mut-bærere. Nogle patienter havde tidligere haft kræft eller knoglemarvssuppression.

I PRIMA var forekomsten af MDS/AML 2,3 % hos patienter, der fik Zejula, og 1,6 % hos patienter, der fik placebo ved opfølgning efter 74 måneder.

I NOVA med patienter med recidiverende ovariecancer, som tidligere havde fået mindst to linier af platinbaseret kemoterapi, var den samlede forekomst af MDS/AML 3,8 % hos patienter, der fik Zejula og 1,7 % hos patienter, der fik placebo ved opfølgning efter 75 måneder. I g*BRCA*mut- og ikke-g*BRCA*mut-kohorter var forekomsten af MDS/AML henholdsvis 7,4 % og 1,7 % hos patienter, der fik Zejula, og 3,1 % og 0,9 % hos patienter, der fik placebo.

*Hypertension*

I PRIMA forekom grad 3/4 hypertension hos 6 % af de patienter, der blev behandlet med Zejula, sammenlignet med 1 % af de patienter, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 50 dage (interval: 1 til 589 dage) med en median varighed på 12 dage (interval: 1 til 61 dage). Der var ingen seponering af Zejula på grund af hypertension.

I NOVA forekom hypertension af alle grader hos 19,3 % af de patienter, som blev behandlet med Zejula. Hypertension af grad 3/4 forekom hos 8,2 % af patienterne. Hypertension blev nemt behandlet med antihypertensiva. Seponering på grund af hypertension forekom hos < 1 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering af Zejula, og symptomerne på overdosering er ikke fastlagt. I tilfælde af en overdosering skal læger følge generelle understøttende foranstaltninger og behandle symptomatisk.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK02.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Niraparib er en hæmmer af poly (ADP‑ribose) polymerase-/PARP-enzymerne PARP‑1 og PARP‑2, der spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro*-studier har vist, at niraparib-induceret cytotoksicitet kan omfatte hæmning af PARP-enzymatisk aktivitet og øget dannelse af PARP‑DNA-komplekser med deraf følgende DNA-skader, apoptose og celledød. Øget niraparib-induceret cytotoksicitet sås i tumorcellelinjer med eller uden defekter i tumorsuppressorgenerne BReast CAncer (*BRCA)* 1 og 2. Ved ortotopiske xenografttumorer fra patienter med høj-grads serøs ovariecancer (PDX), der er dyrket i mus, er det påvist, at niraparib reducerer tumorvæksten i *BRCA* 1 og 2-mutant, *BRCA*-vildtype, men med homolog rekombination-defekt (HR-defekt), og i tumorer af BRCA-vildtype og uden detekterbar HR-defekt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Første linje vedligeholdelsesbehandling af ovariecancer*

PRIMA var et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, hvor patienter (n = 733) med fuldstændigt eller delvist respons på første linje platinbaseret kemoterapi blev randomiseret 2:1 til niraparib eller matchende placebo. PRIMA blev initieret med en startdosis på 300 mg dagligt hos 475 patienter (hvoraf 317 var randomiseret til niraparib-armen vs. 158 til placebo-armen) i fortløbende 28 dages cyklusser. Startdosis i PRIMA blev ændret med *Amendment* 2 i protokollen. Derefter fik patienter med en *baseline* kropsvægt ≥ 77 kg og *baseline* trombocyttal ≥ 150.000/µl administreret 300 mg niraparib (n = 34) eller placebo dagligt (n = 21), mens patienter med en *baseline* kropsvægt < 77 kg eller *baseline* trombocyttal < 150.000/μl fik administreret 200 mg niraparib (n = 122) eller placebo dagligt (n = 61).

Patienterne blev randomiseret efter først at have gennemført første linje platinbaseret kemoterapi, med eller uden operation. Patienterne blev randomiseret inden for 12 uger efter den første dag i den sidste cyklus med kemoterapi. Patienterne havde fået ≥ 6 og ≤ 9 cyklusser med platinbaseret terapi. Efter *debulking* kirurgi fik patienter ≥ 2 post-operative cyklusser med platinbaseret behandling. Patienter, der havde fået bevacizumab med kemoterapi, men som ikke kunne få bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling, blev ikke ekskluderet fra studiet. Patienterne måtte ikke tidligere have været behandlet med PARP-inhibitor (PARPi), herunder niraparib. Patienter, der fik neoadjuverende kemoterapi (NACT) efterfulgt af *debulking* kirurgi kunne have synlig residual sygdom eller ingen residual sygdom. Patienter med stadie III sygdom, som havde komplet cytoreduktion (dvs. ingen synlig residual sygdom) efter primær *debulking* kirurgi blev ekskluderet. Randomisering blev stratificeret efter bedste respons under front-line platinbaseret regime (fuldstændigt respons vs. delvist respons), NACT (Ja vs. Nej); og homolog rekombination defekt (HRD)-status [positiv (HR-*deficient*) vs. negativ (HR-*proficient*) eller ikke fastlagt]. Test for HRD blev udført ved brug af HRD-test på tumorvæv, udtaget på tidspunktet for første diagnosticering. CA-125-niveauerne skulle være inden for normalområdet (eller et fald i CA-125 > 90 %) under patientens front-line behandling og være stabil i mindst 7 dage.

Patienter påbegyndte behandling på Cyklus 1/Dag 1 (C1/D1) med 200 eller 300 mg niraparib eller matchende placebo, administreret dagligt i fortløbende 28-dages cyklusser. Klinikbesøg forekom i hver cyklus (4 uger ± 3 dage).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), bestemt ved *blinded independent central review* (BICR) efter RECIST, version 1.1. PFS-undersøgelse blev udført hierarkisk: først hos den HR-*deficiente* population, derefter i den samlede population. Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og samlet overlevelse (OS) (tabel 5). Den mediane alder var 62 år blandt patienter (fra 32 til 85 år) randomiseret til niraparib eller blandt patienter (fra 33 til 88 år) randomiseret til placebo. Niogfirs procent af alle patienterne var hvide. Niogtres procent af patienterne randomiseret til niraparib og 71 % af patienterne randomiseret til placebo havde en ECOG på 0 ved studiets *baseline*. I den samlede population havde 65 % af patienterne stadie III sygdom og 35 % havde stadie IV sygdom. I den samlede population var det primære turmorsted hos de fleste patienter (≥ 80 %) ovarierne; de fleste patienter (> 90 %) havde tumorer med serøs histologi. Syvogtres procent af patienterne fik NACT. Niogtres procent af patienterne havde et fuldstændigt respons på første linje platinbaseret kemoterapi. I alt 6 patienter i Zejula-gruppen havde tidligere fået bevacizumab som behandling af deres ovariecancer.

PRIMA demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til niraparib, sammenlignet med placebo i den HR-*deficiente* og i den samlede population (tabel 5 og figur 1 og 2). Effektresultater for den endelige analyse af OS data er vist i tabel 5.

**Tabel 5: Effektresultater – PRIMA**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HR-*deficient* population** | | | **Samlet population** | | |
| **Zejula**  **(n = 247)** | | **placebo**  **(n = 126)** | **Zejula**  **(n = 487)** | | **placebo**  **(n = 246)** |
| **Primære endepunkt**  **(fastlagt ved BICR)** |  | | | | | |
| PFS median, måneder  (95 % KI) | 21,9  (19,3; NE) | | 10,4  (8,1; 12,1) | 13,8  (11,5; 14,9) | | 8,2  (7,3; 8,5) |
| Hazard ratio  (95 % KI) | 0,43  (0,31; 0,59) | | | 0,62  (0,50; 0,76) | | |
| p-værdi | < 0,0001 | | | < 0,0001 | | |
| **Sekundær endepunktera, b, c** | | | | | | |
| PFS2 median, måneder  (95 % KI) | 43,4  (37,2; 54,1) | 39,3  (30,3; 55,7) | | 30,1  (27,1; 33,1) | 27,6  (24,2; 33,1) | |
| Hazard ratio  (95 % KI) | 0,87  (0,66; 1,17) | | | 0,96  (0,79; 1,17) | | |
| OS median, månederd  Hazard ratio (95 % KI) | 71,9  (55,5; NE) | 69,8  (51,6; NE) | | 46,6  (43,7; 52,8) | 48,8  (43,1; 61,0) | |
| Hazard ratio  (95 % KI) | 0,95  (0,70; 1,29) | | | 1,01  (0,84; 1,23) | | |

PFS = progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar; PFS2 = PFS efter den første efterfølgende behandling; OS = samlet overlevelse.

a Data baset på endelig analyse

b I den HR-*deficiente* population og i den samlede population, modtog henholdsvis 15,8% og 11,7% af patienterne i Zejula-armen efterfølgende PARPi-terapi.

c I den HR-*deficiente* population og i den samlede population, modtog henholdsvis 48,4% og 37,8% af placebopatienterne efterfølgende PARPi-terapi.

d Modenheden af OS data for den HR-*deficiente* population og den samlede population var henholdsvis 49,6% og 62,5%.

**Figur 1: Progressionsfri overlevelse hos HR-*deficiente* population – PRIMA (ITT)**

A graph showing the number of patients

AI-generated content may be incorrect.

Censored Observations

Placebo

Zejula  
Placebo

HR (95% CI) 0.43 (0.310,0.588)

Zejula

Estimeret overlevelsesfordeling (%)

Tid siden randomisering (måneder)

**Figur 2: Progressionsfri overlevelse i den samlede population – PRIMA (ITT)**

A graph showing the growth of a number

AI-generated content may be incorrect.

Placebo

Censored Observations

HR (95% CI) 0.62 (0.502,0.755)

Zejula  
Placebo

Zejula

Tid siden randomisering (måneder)

Estimeret overlevelsesfordeling (%)

*PFS subgruppeanalyser*

I den HR-*deficiente* population blev der observeret en PFS hazard ratio på 0,40 (95 % KI: 0,27; 0,62) hos subgruppen af patienter med *BRCA* mutation ovariecancer (n = 223). I subgruppen af HR-*deficiente* patienter uden en *BRCA* mutation (n = 150), blev der observeret en hazard ratio på 0,50 (95 % KI: 0,31; 0,83).

PFS medianen i den HR-*proficiente* population (n = 249) var 8,1 måned for patienter randomiseret til Zejula sammenlignet med 5,4 måned i placebogruppen med en hazard ratio på 0,68 (95% KI: 0,49; 0,94).

I eksplorative subgruppeanalyser af patienter, der fik administreret 200 eller 300 mg Zejula, baseret på vægt eller trombocyttal ved *baseline*, blev sammenlignelig virkning (investigator-vurderet PFS) observeret med en PFS hazard ratio på 0,54 (95 % KI: 0,33; 0,91) i den HR-*deficiente* population og med en hazard ratio på 0,68 (95 % KI: 0,49; 0,94) i den samlede population. I den HR-*proficiente* subgruppe tydede det på, at dosis på 200 mg gav en lavere behandlingsvirkning sammenlignet med 300 mg dosis.

*OS subgruppeanalyser*

Hos subgruppen af HR-*deficiente* patienter med *BRCA* mutation ovariecancer (n = 223), blev en OS hazard ratio på 0,94 (95 % KI: 0,63; 1,41) observeret. Hos subgruppen af HR-*deficiente* patienter uden *BRCA* mutation (n = 149), blev en hazard ratio på 0,97 (95 % KI: 0,62; 1,53) observeret.

Den mediane OS i HR-*proficient* populationen (n = 249) var 36,6 måneder for patienter randomiseret til Zejula sammenlignet med 32,2 måneder i placebogruppen, med en hazard ratio på 0,93 (95 % CI: 0,69, 1,26).

*Vedligeholdelsesbehandling af platinfølsom, recidiverende ovariecancer*

Niraparibs sikkerhed og virkning som vedligeholdelsesbehandling blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret internationalt fase 3-studie (NOVA) hos patienter med recidiv af fortrinsvis høj-grads serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som var platinfølsom, defineret ved fuldstændigt respons (CR) eller delvist respons (PR) i mere end seks måneder på deres (næstsidste) platinbaserede terapi. For at være egnet til niraparib-behandling bør patienten have udvist respons (CR eller PR) efter fuldførelse af den sidste platinbaserede kemoterapi. CA-125-niveauet bør være normalt (eller udvise et fald på > 90 % i CA-125 fra *baseline*) efter den sidste platinbehandling og bør være stabilt i mindst 7 dage. Patienterne måtte ikke tidligere have fået behandling med PARPi, herunder Zejula. Egnede patienter kom i en af to kohorter baseret på resultaterne af en test for *BRCA (*g*BRCA)* mutation i kimbanen. Inden for hver kohorte blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til niraparib eller placebo. Patienterne blev placeret i g*BRCA*mut-kohorten baseret på blodprøver for g*BRCA*-analyse, der blev taget før randomisering. Der blev udført test for tumor *BRCA* (t*BRCA)*-mutation og HRD ved hjælp af HRD-testen på tumorvæv, der var udtaget på tidspunktet for den oprindelige diagnose eller for tilbagefald.

Randomiseringen inden for hver kohorte blev stratificeret efter tid til progression efter den næstsidste platinbehandling før inklusion i studiet (6 til < 12 måneder og ≥ 12 måneder), brug eller ingen brug af bevacizumab sammen med det næstsidste eller sidste platinregime samt bedste respons i det seneste platinregime (fuldstændigt respons og delvist respons).

Patienterne begyndte behandling i cyklus 1/Dag 1 (C1/D1) med niraparib 300 mg eller tilsvarende placebo administreret dagligt i fortløbende cyklusser på 28 dage. Der var klinikbesøg i hver cyklus (4 uger ± 3 dage).

I NOVA-studiet havde 48 % af patienterne en dosisafbrydelse i cyklus 1. Ca. 47 % af patienterne startede igen på en nedsat dosis i cyklus 2.

Den mest almindeligt anvendte dosis til niraparib-behandlede patienter i NOVA-studiet var 200 mg.

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev fastslået i henhold til RECIST-kriterierne (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) eller kliniske tegn og symptomer samt forhøjet CA‑125. PFS blev målt fra randomiseringstidspunktet (der lå op til 8 uger efter afslutning af kemoterapiregimet) til sygdomsprogression eller død.

Den primære effektanalyse for PFS blev bedømt ved en central, blindet og uafhængig vurdering og blev prospektivt defineret og vurderet for g*BRCA*mut-kohorten og ikke‑g*BRCA*mut-kohorten hver for sig. Samlet overlevelse (OS) analyser var sekundære resultatmål.

Sekundære effektmål omfattede kemoterapifrit interval (CFI), tid til første efterfølgende behandling (TFST), PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og OS.

Demografi, sygdomskarakteristika ved *baseline* og tidligere behandlingsanamnese var generelt velafbalanceret mellem niraparib- og placeboarmene i kohorterne g*BRCA*mut (n = 203) og ikke‑g*BRCA*mut (n = 350). Medianaldre gik fra 57 til 63 år på tværs af behandlinger og kohorter. Det primære tumorsted hos de fleste patienter (> 80 %) i hver kohorte var ovarierne. De fleste patienter (> 84 %) havde tumorer med serøs histologi. En høj patientandel i begge behandlingsarme i begge kohorter havde fået 3 eller flere forudgående kemoterapilinjer, herunder 49 % og 34 % af niraparib-patienterne i hhv. kohorte g*BRCA*mut og ikke‑g*BRCA*mut. De fleste patienter var i alderen 18‑64 år (78 %), var kaukasiske (86 %) og havde en ECOG-performancestatus på 0 (68 %).

I g*BRCA*mut-kohorten var det mediane antal behandlingscyklusser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 14 og 7 cyklusser). Der var flere patienter i niraparib-gruppen end i placebogruppen, der fortsatte behandling i mere end 12 måneder (hhv. 54,4 % og 16,9 %). I ikke-g*BRCA*mut-kohorten overordnet set var det mediane antal behandlingscyklusser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 8 og 5 cyklusser). Der var flere patienter i niraparib-gruppen end i placebogruppen, der fortsatte behandling i mere end 12 måneder (hhv. 34,2 % og 21,1 %).

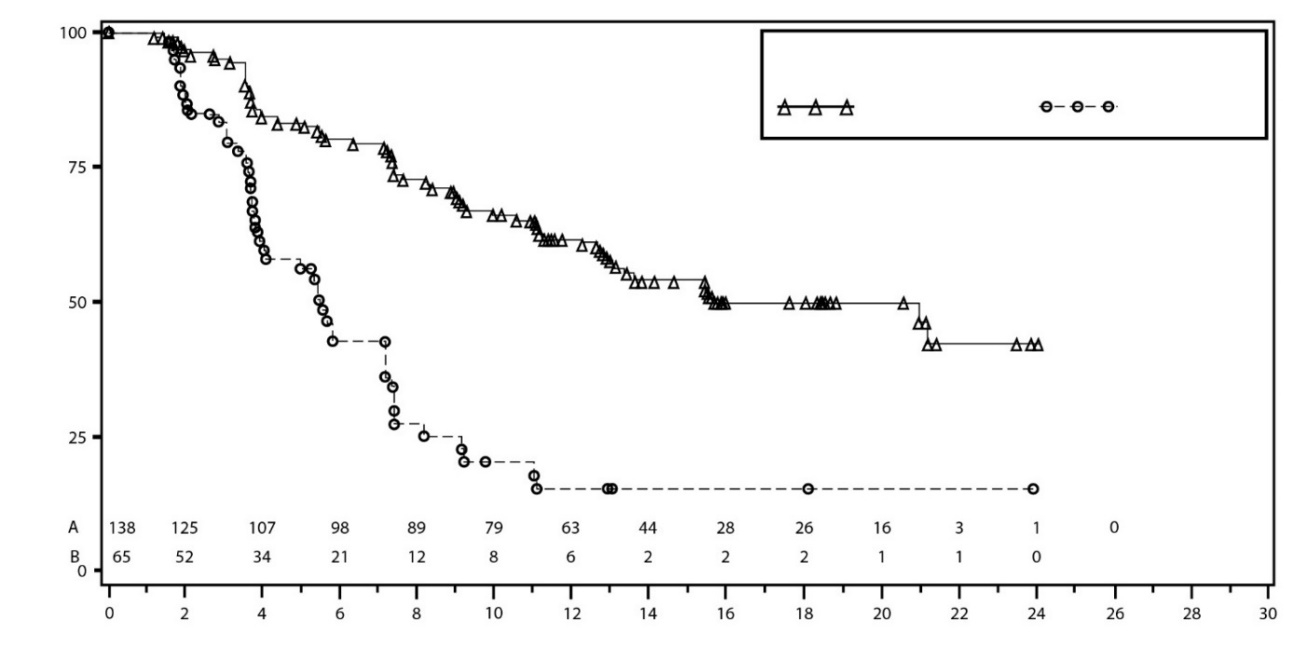
Studiet mødte sit primære mål med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedligeholdelsesmonoterapi med niraparib sammenlignet med placebo i g*BRCA*mut-kohorten samt i ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set. Tabel 6 og figur 3 og 4 viser resultaterne for det primære endepunkt PFS for primær effekt-populationerne (g*BRCA*mut-kohorten og ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set).

**Tabel 6: Sammendrag af resultaterne for det primære formål i NOVA-studiet**

|  | **g*BRCA*mut-kohorte** | | **Ikke‑g*BRCA*mut-kohorte** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zejula**  **(n = 138)** | **placebo**  **(n = 65)** | **Zejula**  **(n = 234)** | **placebo**  **(n = 116)** |
| PFS-median  (95 % KI) | 21,0  (12,9; NE) | 5,5  (3,8; 7,2) | 9,3  (7,2; 11,2) | 3,9  (3,7; 5,5) |
| p‑værdi | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Hazard ratio  (Zejula:placebo)  (95 % KI) | 0,27  (0,173; 0,410) | | 0,45  (0,338; 0,607) | |

PFS= progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar.

**Figur 3: Progressionsfri overlevelse i g*BRCA*mut-kohorten baseret på IRC-vurdering - NOVA (ITT)**



**Tid siden randomisering (måneder)**

**Estimerede overlevelsesfordeling**

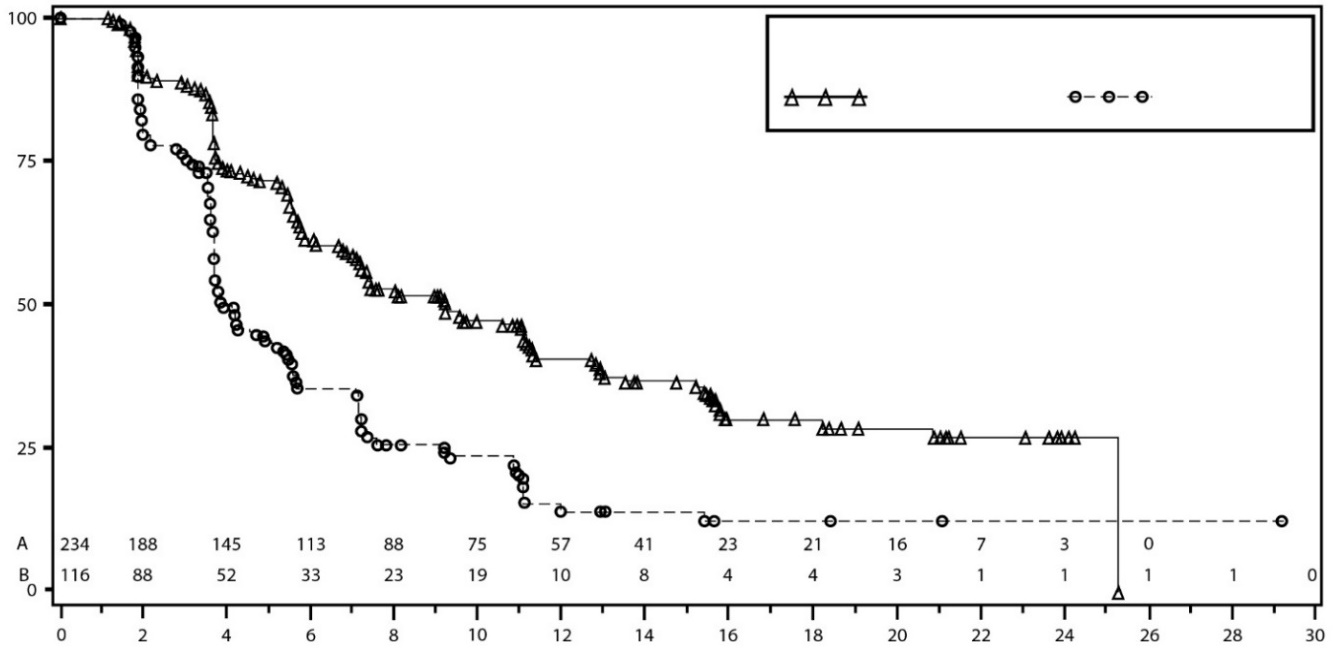
Behandling

HR (95% CI) 0.27 (0.173,0.410)

A: Zejula

B: Placebo

**Figur 4: Progressionsfri overlevelse i ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set baseret på IRC-vurdering - NOVA (ITT)**



**Tid siden randomisering (måneder)**

**Estimerede overlevelsesfordeling**

A: Zejula

B: Placebo

Behandling

HR (95% CI) 0.45 (0.338,0.607)

*Sekundære effektendepunkter i NOVA*

Ved den endelige analyse var median PFS2 i g*BRCA*mut-kohorten 29,9 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 22,7 måneder for patienter på placebo (HR = 0,70; 95 % KI: 0,50, 0,97). Medianen af PFS2 i non-g*BRCA*mut-kohorten var 19,5 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 16,1 måneder for patienter på placebo (HR = 0,80; 95 % KI: 0,63, 1,02).

Ved den endelige analyse af den samlede overlevelse var median OS i g*BRCA*mut-kohorten (n = 203) 40,9 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 38,1 måneder for patienter på placebo (HR = 0,85; 95 % KI: 0,61, 1,20). Modenheden for g*BRCA*mut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-g*BRCA*mut-kohorten (n = 350) var 31,0 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 34,8 måneder for patienter på placebo (HR = 1,06; 95 % KI: 0,81, 1,37). Modenheden for ikke-g*BRCA*mut-kohorten var 79 %.

*Patientrapporterede oplysninger*

Data for patientrapporterede resultater fra validerede undersøgelsesværktøjer (FOSI og EQ-5D) tyder på, at niraparib-behandlede patienter ikke oplevede nogen forskel i forhold til placebo, når de blev adspurgt om forhold vedrørende livskvaliteten.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Zejula i alle undergrupper af den pædiatriske population ved ovariecancer undtagen rhabdomyosarkom og kimcelletumorer (se pkt. 4.2 om information om pædiatrisk brug).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis på 300 mg niraparib, kunne niraparib måles i plasma i løbet af 30 minutter, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (Cmax) af niraparib blev nået inden 3 til 5 timer (508-875 ng/ml på tværs af studier). Efter flere orale doser niraparib fra 30 mg til 400 mg én gang dagligt var akkumulationen af niraparib ca. 2 til 3 gange så stor.

De systemiske eksponeringer for niraparib (Cmax og AUC) steg proportionalt med dosis, når niraparib-dosis blev øget fra 30 mg til 400 mg. Niraparibs absolutte biotilgængelighed er ca. 73 %, hvilket peger på en minimal first-pass effekt. I en farmakokinetisk populationsanalyse af niraparib, blev den inter-individuelle variabilitet i biotilgængelighed estimeret til en variationskoefficient (CV) på 33,8 %.

Et samtidigt måltid med højt fedtindhold havde ingen signifikant indvirkning på niraparibs farmakokinetik efter administration af 300 mg niraparib kapsler (Cmax.faldet med 22 % og AUCinf øget med 10 % sammenlignet med under faste, se pkt 4.2).

Tablet- og kapselformuleringerne har vist at være bioækvivalente. Efter administration af enten én 300 mg tablet eller tre 100 mg kapsler niraparib til 108 patienter med solide tumorer under fastende forhold, faldt 90%-konfidensintervallerne for de geometriske gennemsnitsforhold for tablet sammenlignet med kapsler for Cmax, AUClast og AUC∞ inden for grænsen for bioækvivalens (0,80 og 1,25).

Fordeling

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83 %), hovedsagelig med serumalbumin. I en farmakokinetisk populationsanalyse af niraparib var det tilsyneladende distributionsvolumen (Vd/F) 1.206 l (baseret på en patient på 70 kg) hos cancerpatienter (CV 18,4 %), hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling af niraparib.

Biotransformation

Niraparib metaboliseres primært af carboxylesteraser (CE'er) og danner en væsentlig inaktiv metabolit, M1. I et massebalancestudie var M1 og M10 (de efterfølgende dannede M1-glucuronider) de væsentligste cirkulerende metabolitter.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis niraparib på 300 mg lå niraparibs gennemsnitlige terminale halveringstid (t½) på 44-54 timer (ca. 2 dage) på tværs af studier. I en farmakokinetisk populationsanalyse var niraparibs tilsyneladende totale clearance (CL/F) 15,9 l/h hos cancerpatienter (CV 24,0 %).

Niraparib elimineres primært via leveren/galdevejene og nyrerne. Efter oral administration af en enkelt dosis [14C]‑niraparib på 300 mg blev i gennemsnit 86,2 % (interval 71-91 %) af dosis udskilt i urinen og fæces i løbet af 21 dage. Den radioaktive udskillelse i urinen og fæces tegnede sig for hhv. 47,5 % (interval 33,4-60,2 %) og 38,8 % (interval 28,3-47 %) af dosis. I samlede prøver indsamlet over 6 dage blev 40 % af dosis udskilt i urinen primært som metabolitter, og 31,6 % af dosis blev udskilt i fæces primært som uændret niraparib.

In vitro studier

Niraparib inducerer CYP1A2 *in vitro* (se pkt. 4.5).

Niraparib er et substrat for P-gp og BCRP. Men på grund af niraparibs høje permeabilitet og biotilgængelighed, er risikoen for klinisk relevante interaktioner med lægemidler, der hæmmer disse transportører, usandsynlig.

Niraparib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1/2K og organisk kationtransportør 1 (OCT1) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

I den farmakokinetiske populationsanalyse havde patienter med let (kreatininclearance 60-90 ml/min) og moderat (30-60 ml/min) nedsat nyrefunktion en let reduceret clearance af niraparib sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Forskellen i eksponering anses ikke for at give anledning til dosisjustering. Der blev ikke identificeret patienter med eksisterende svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom i dialyse i de kliniske studier (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

I den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier hos patienter havde eksisterende let nedsat leverfunktion (n = 155) ingen indflydelse på clearance af niraparib. I et klinisk studie hos cancerpatienter med anvendelse af NCI-ODWG-kriterier til at klassificere graden af nedsat leverfunktion, var AUCinf for niraparib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (n = 8) 1,56 (90% KI: 1,06, 2,30) gange større end AUCinf for niraparib hos patienter med normal leverfunktion (n = 9) efter administration af en enkelt 300 mg dosis. Dosisjustering af niraparib anbefales hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Moderat nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på Cmax eller proteinbindingen af niraparib. Farmakokinetikken for niraparib hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Vægt, alder og race*

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det set, at øget vægt øger niraparibs fordelingsvolumen. Vægt blev ikke fundet at påvirke niraparibs clearance eller samlede eksponering.

Alder (fra 26 til 91 år) var ikke en signifikant faktor for niraparibs clearance eller fordelingsvolumen i den farmakokinetiske populationsanalyse.

Der er ikke tilstrækkelige data på tværs af racer til at konkludere på races indvirkning på niraparibs farmakokinetik.

*Pædiatrisk population*

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af farmakokinetikken af niraparib hos børn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sikkerhedsfarmakologi

*In vitro* hæmmede niraparib dopamintransportøren DAT ved koncentrationsniveauer under humane eksponeringsniveauer. Hos mus øgede enkeltdoser niraparib de intracellulære niveauer af dopamin og metabolitter i cortex. Reduceret lokomotorisk aktivitet blev observeret i et ud af to enkeltdosisstudier hos mus. Den kliniske betydning af disse fund er ikke kendt. Der er ikke observeret nogen indvirkning på adfærdsmæssige og/eller neurologiske parametre i undersøgelser af toksicitet ved gentagne doser hos rotter og hunde ved skønnede CNS-eksponeringsniveauer svarende til eller under de forventede terapeutiske eksponeringsniveauer.

Toksicitet ved gentagen dosering

Nedsat spermatogenese blev observeret hos rotter og hunde ved eksponeringsniveauer, der er under dem, der ses klinisk, og var stort set reversible i løbet af 4 uger efter doseringens ophør.

Genotoksicitet

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriel revers mutationsanalyse (Ames), men var klastogent i en *in vitro*-kromosomafvigelsesanalyse hos pattedyr og i en *in vivo*-analyse af knoglemarvsmikronukleus hos rotter. Denne klastogenicitet er forenelig med genominstabilitet, der skyldes niraparibs primære farmakologi, og tyder på et potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af niraparibs reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med niraparib.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Magnesiumstearat

Lactosemonohydrat

Kapselskal

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Brilliant blue FCF (E 133)

Erythrosin (E 127)

Tartrazin (E 102)

Trykfarve

Shellac (E 904)

Propylenglycol (E 1520)

Kaliumhydroxid (E 525)

Sort jernoxid (E 172)

Natriumhydroxid (E 524)

Povidon (E 1201)

Titandioxid (E 171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforerede enkeltdosisblistre af aclar/PVC/aluminiumsfolie i kartoner af 84 × 1, 56 × 1 og 28 × 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16 november 2017

Dato for seneste fornyelse: 18 juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, filmovertrukne tabletter

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 34,7 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

Grå, ovalformet filmovertrukket tablet på ca. 12 × 8 mm, mærket med ”100” på den ene side og ”Zejula” på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Zejula er indiceret:

* som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden epitelial (FIGO stadie III og IV) høj-grads ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser (fuldstændigt eller delvist) respons på første linje platinbaseret kemoterapi.
* som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med recidiv af platinfølsom høj-grads serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser (fuldstændigt eller delvist) respons på platinbaseret kemoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Zejula skal iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i brugen af cancerlægemidler.

Dosering

*Første linje vedligeholdelsesbehandling af ovariecancer*

Den anbefalede startdosis af Zejula er 200 mg (to tabletter a 100 mg), taget 1 gang dagligt. For patienter, der vejer ≥ 77 kg og har et trombocyttal ≥ 150,000/μl ved *baseline*, er den anbefalede startdosis af Zejula dog 300 mg (tre tabletter a 100 mg), taget 1 gang dagligt (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Vedligeholdelsesbehandling af recidiverende ovariecancer*

Dosis er 3 tabletter a 100 mg 1 gang dagligt, svarende til en daglig dosis på i alt 300 mg.

Patienterne skal opfordres til at tage deres dosis på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Administration ved sengetid kan være en mulighed for at undertrykke kvalme.

Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller toxicitet.

*Manglende dosis*

Hvis patienterne springer en dosis over, skal de tage deres næste dosis på det normalt planlagte tidspunkt.

*Dosisjusteringer ved bivirkninger*

De anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger er anført i tabel 1, 2 og 3.

Det anbefales generelt først at afbryde behandlingen (men ikke i mere end 28 på hinanden følgende dage), så patienten kan komme sig over bivirkningen, og derefter starte igen ved samme dosis. Hvis bivirkningen vender tilbage, anbefales det at afbryde behandlingen og starte igen ved en lavere dosis. Hvis bivirkningen varer ved ud over en dosisafbrydelse på 28 dage, bør Zejula seponeres. Hvis bivirkningerne ikke kan behandles med denne strategi med dosisafbrydelse og -nedsættelse, bør Zejula seponeres.

**Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Startdosis** | **200 mg** | **300 mg** |
| Første dosisreduktion | 100 mg/dag | 200 mg/dag (to 100 mg tabletter) |
| Anden dosisreduktion | Seponer Zejula | 100 mg/daga (en 100 mg tablet) |

a Seponer Zejula, hvis yderligere dosisreduktion under 100 mg/dag er nødvendig.

**Tabel 2: Dosisændringer ved ikke-hæmatologiske bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| Ikke-hæmatologisk behandlingsrelateret bivirkning af ≥ grad 3 (iht. CTCAE\*-kriterierne), hvor profylakse ikke anses for at være mulig, eller bivirkning varer ved trods behandling. | Første forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning.  • Genoptag Zejula ved nedsat dosisniveau i henhold til tabel 1. |
| Anden forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis eller seponer i henhold til tabel 1. |
| Behandlingsrelateret bivirkning af ≥ grad 3 (iht. CTCAE-kriterierne), der varer i mere end 28 dage, mens patienten får Zejula 100 mg/dag | Seponer behandling. |

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (fælles terminologiske kriterier for bivirkninger).

**Tabel 3: Dosisændringer ved hæmatologiske bivirkninger**

|  |  |
| --- | --- |
| Hæmatologiske bivirkninger er observeret under behandling med Zejula, især i behandlingens startfase. Det komplette blodtal bør derfor overvåges ugentligt i behandlingens første måned, og dosis skal justeres efter behov. Efter den første måned bør det komplette blodtal overvåges månedligt og derefter med jævne mellemrum (se pkt. 4.4). Baseret på individuelle laboratorieværdier kan der være behov for ugentlig overvågning i den anden måned. | |
| Hæmatologisk bivirkning, der kræver støtte i form af transfusion eller hæmatopoietisk vækstfaktor | • Hos patienter med et trombocyttal på ≤ 10.000/μl bør trombocyttransfusion overvejes. Hvis der er andre risikofaktorer for blødning, såsom samtidig administration af antikoagulantia eller trombocythæmmere, skal det overvejes at afbryde disse lægemidler og/eller anvende transfusion for at øge trombocyttallet.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. |
| Trombocyttal < 100.000/μl | Første forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg det komplette blodtal ugentligt, indtil trombocyttallet igen er ≥ 100.000/µl.  • Genoptag Zejula i samme eller nedsat dosis i henhold til tabel 1 baseret på en klinisk vurdering.  • Hvis trombocyttallet på noget tidspunkt er < 75.000/μl, genoptages behandlingen ved nedsat dosis i henhold til tabel 1. |
| Anden forekomst:  • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil trombocyttallet igen er ≥ 100.000/µl.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1.  • Seponer Zejula, hvis trombocyttallet ikke er vendt tilbage til et acceptabelt niveau i løbet af de 28 dages dosisafbrydelse, eller hvis patientens dosis allerede er nedsat til 100 mg dagligt. |
| Neutrofiltal < 1.000/µl eller hæmoglobin < 8 g/dl | • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil neutrofiltallet igen er ≥ 1.500/µl, eller hæmoglobin igen er ≥ 9 g/dl.  • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1.  • Seponer Zejula, hvis neutrofiltallet og/eller hæmoglobin ikke er vendt tilbage til et acceptabelt niveau i løbet af de 28 dages dosisafbrydelse, eller hvis patientens dosis allerede er nedsat til 100 mg dagligt. |
| Bekræftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi  (AML) | • Seponer Zejula permanent. |

*Patienter med lav legemsvægt i vedligeholdelsesbehandling af recidiverende ovariecancer*

Omtrent 25 % af patienterne i NOVA-studiet vejede mindre end 58 kg, og ca. 25 % af patienterne vejede mere end 77 kg. Forekomsten af bivirkninger af grad 3 eller 4 var højere hos patienter med en lav legemsvægt (78 %) end hos patienter med en høj legemsvægt (53 %). Kun 13 % af patienterne med en lav kropsvægt fik stadig en dosis på 300 mg efter 3. cyklus. En startdosis på 200 mg hos patienter, som vejer mindre end 58 kg, kan overvejes.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år). Der er begrænsede kliniske data for patienter i alderen 75 år og derover.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutfasen, som får hæmodialyse. Anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (enten aspartataminotransferase (ASAT) > *upper limit of normal* (ULN) og total bilirubin (TB) ≤ ULN eller ASAT og/eller TB > 1,0 x – 1,5 x ULN). For patienter med moderat nedsat leverfunktion (ASAT og/eller TB > 1,5 x – 3 x ULN) er den anbefalede startdosis Zejula 200 mg en gang dagligt. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (ASAT og/eller TB > 3 x ULN). Anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus 2‑4*

Der foreligger ingen kliniske data om patienter med ECOG-funktionsstatus 2‑4.

*Pædiatrisk population*

Niraparibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zejula er til oral anvendelse.

Det anbefales at tage Zejula tabletter uden mad (mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid) eller sammen med et let måltid (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hæmatologiske bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger (trombocytopeni, anæmi, neutropeni) er indberettet hos patienter, der er behandlet med Zejula (se pkt. 4.8). Patienter med en lav kropsvægt eller lavt trombocyttal ved *baseline* kan have højere risiko for grad 3+ trombocytopeni (se pkt. 4.2).

Test af det komplette blodtal ugentligt i den første måned, fulgt af månedlig overvågning under de næste 10 måneders behandling og med jævne mellemrum herefter, anbefales for at overvåge klinisk signifikante ændringer i alle hæmatologiske værdier under behandlingen (se pkt. 4.2).

Hvis en patient udvikler svær vedvarende hæmatologisk toksicitet, herunder pancytopeni, der ikke forsvinder i løbet af 28 dages afbrydelse, skal Zejula seponeres.

På grund af risikoen for trombocytopeni skal antikoagulantia og lægemidler, der nedsætter trombocyttallet, anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.8).

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Tilfælde af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML), herunder tilfælde med dødelig udgang, er indberettet hos patienter, der er behandlet med Zejula som monoterapi eller som kombinationsterapi i kliniske studier og efter markedsføring (se pkt. 4.8).

I kliniske studier er varigheden af Zejula-behandlingen hos patienter, før de udviklede MDS/AML, varierende fra 0,5 måned til > 4,9 år. Tilfældene var typiske for sekundært MDS/AML relateret til kræftbehandling. Alle patienter havde fået platinbaserede kemobehandlingsregimer, og mange havde også fået andre DNA-skadelige stoffer og strålebehandling. Nogle patienter havde også knoglemarvssuppresion i anamnesen. I NOVA-studiet var forekomsten af MDS/AML højere i g*BRCA*mut kohorten (7,4 %) end i ikke-g*BRCA*mut kohorten (1,7 %).

Ved mistanke om MDS/AML eller langvarig hæmatologisk toksicitet bør patienten henvises til en hæmatolog for yderligere udredning. Hvis MDS/AML bekræftes, bør behandlingen med Zejula seponeres, og patienten skal have passende behandling.

Hypertension, herunder hypertensiv krise

Hypertension, herunder hypertensiv krise, er indberettet ved brug af Zejula (se pkt. 4.8). Eksisterende hypertension skal være tilstrækkeligt kontrolleret før start på Zejula-behandling. Blodtrykket skal overvåges minimum ugentligt i to måneder og herefter monitoreres månedligt i det første år og med jævne mellemrum derefter under behandling med Zejula. Hjemmemonitorering af blodtrykket kan overvejes for visse patienter med instruktion i at kontakte lægen ved en stigning i blodtrykket.

Hypertension skal behandles medicinsk med antihypertensiva, og Zejula-dosis skal om nødvendigt justeres (se pkt. 4.2). I det kliniske program blev blodtrykket målt på Dag 1 i hver 28-dages cyklus, mens patienten blev behandlet med Zejula. Hypertension var i de fleste tilfælde tilstrækkeligt kontrolleret med standard antihypertensiv behandling med eller uden dosisjustering af Zejula (se pkt. 4.2). Zejula skal afbrydes i tilfælde af hypertensiv krise, eller hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med antihypertensiv behandling.

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

PRES er rapporteret hos patienter der får Zejula (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk sygdom, der kan forekomme med hurtigt udviklende symptomer, herunder krampeanfald, hovepine, ændret mental status, synsforstyrrelser, eller cortical blindhed, med eller uden medfølgende hypertension. Diagnostik af PRES kræver bekræftelse ved en hjernescanning; magnetisk resonans (MR)-scanning er foretrukket.

I tilfælde af PRES anbefales det er seponere Zejula og behandle specifikke symptomer, herunder hypertension. Sikkerheden ved at reinitiere behandling med Zejula hos patienter, der udviklede PRES er ikke kendt.

Graviditet/prævention

Zejula må ikke bruges under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke vil anvende sikker prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Zejula (se pkt. 4.6). Der skal tages en graviditetstest af alle kvinder i den fødedygtige alder før behandlingen.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra patienter med moderat nedsat leverfunktion kan patienter med svært nedsat leverfunktion have en øget eksponering for niraparib og skal monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lactose

Zejula filmovertrukne tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

Kombinationen af niraparib og vacciner eller immunsupprimerende midler er ikke undersøgt.

Der er begrænsede data om niraparib i kombination med cytotoksiske lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis niraparib anvendes i kombination med vacciner, immunsupprimerende midler eller med andre cytotoksiske lægemidler.

Farmakokinetiske interaktioner

Ingen kliniske lægemiddelinteraktionsstudier er blevet udført med niraparib

*Niraparibs indvirkning på andre lægemidler*

*Induktion af CYP1A2*

*In vitro* er niraparib inducer af CYP1A2 . Derfor bør der udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, hvis metabolisering er CYP1A2‑afhængig, og navnlig stoffer, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. clozapin, theophyllin og ropinirol).

*Hæmning af effluxtransportører [P-glycoprotein (P‑gp), Breast Concer Resistance Protein (BCRP) og MATE1/2K].*

*In vitro* er niraparib en hæmmer af P‑gp. Da der ikke foreligger nogle kliniske data, kan det ikke udelukkes, at niraparib kan øge den systemiske eksponering af andre lægemidler, der transporteres af P-gp og er følsomme overfor intestinal P-gp hæmmer (f.eks. dabigatran etexilate).

*In vitro* er niraparib en hæmmer af BCRP. En klinisk relevant interaktion med BCRP substrater kan ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes derfor, når niraparib kombineres med substrater for BCRP (f.eks. irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og methotrexat), på grund af risiko for øget systemisk eksponering.

Niraparib hæmmer MATE1 og -2K *in vitro*. Plasma-koncentrationer af metformin kan øges, når det administreres samtidigt med niraparib. Nøje overvågning af glykæmi anbefales ved opstart eller ophør af niraparib hos patienter, der får metformin. En dosisjustering af metformin kan være nødvendig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder/Prævention hos kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal undgå at blive gravide, mens de er i behandling, og må ikke være gravide, når de starter behandlingen. Der skal tages en graviditetstest af alle kvinder i den fødedygtige alder før behandlingen.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis Zejula.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af niraparib til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg af reproduktions- og udviklingstoksicitet. Men ud fra niraparibs virkningsmekanisme kan det muligvis forårsage skade på embryo eller foster, herunder dødelig og teratogen virkning på embryo, når det gives til en gravid kvinde.

Zejula må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om niraparib eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

Amning er kontraindiceret under administration af Zejula og i 1 måned efter den sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende fertilitet. Der er observeret en reversibel reduktion af spermatogenesen hos rotter og hunde (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zejula påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som tager Zejula, kan opleve asteni, træthed, svimmelhed eller koncentrationsbesvær. Patienter, som oplever disse symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger af alle sværhedsgrader, der forekom hos ≥ 10 % af de i alt 851 patienter, der fik Zejula som monoterapi i PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdosis) og NOVA studierne var kvalme, anæmi, trombocytopeni, træthed, obstipation, opkastning, hovedpine, insomni, nedsat trombocyttal, neutropeni, mavesmerter, nedsat appetit, diarré, dyspnø, hypertension, asteni, svimmelhed, nedsat neutrofiltal, hoste, artralgi, rygsmerter, nedsat antal hvide blodceller og hedeture.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger hos > 1 % (hyppigheder under behandling) var trombocytopeni og anæmi.

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger er identificeret baseret på kliniske studier og post-marketing overvågning hos patienter, der fik Zejula som monoterapi (se tabel 4). Forekomsten af bivirkninger er baseret på samlede data om bivirkninger fra PRIMA og NOVA studier (fast startdosis på 300 mg/dag) hvor patienteksponering er kendt og defineres som:

Meget almindelig: ≥ 1/10

Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden: < 1/10.000.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 4: Oversigt over bivirkninger**

| **Organklasse** | **Hyppighed af alle CTCAE-grader** | **Hyppighed af CTCAE-grad 3 eller 4** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | **Meget almindelig**  Urinvejsinfektion  **Almindelig**  Bronkitis, konjunktivitis | **Ikke almindelig**  Urinvejsinfektion, bronkitis |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | **Almindelig**  Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmia | **Almindelig**  Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmia |
| Blod og lymfesystem | **Meget almindelig**  Trombocytopeni, anæmi, neutropeni, leukopeni  **Ikke almindelig**  Pancytopeni, febril neutropeni | **Meget almindelig**  Trombocytopeni, anæmi, neutropeni  **Almindelig**  Leukopeni  **Ikke almindelig**  Pancytopeni, febril neutropeni |
| Immunsystemet | **Almindelig**  Overfølsomhedb | **Ikke almindelig**  Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | **Meget almindelig**  Nedsat appetit  **Almindelig**  Hypokaliæmi | **Almindelig**  Hypokaliæmi  **Ikke almindelig**  Nedsat appetit |
| Psykiske forstyrrelser | **Meget almindelig**  Insomni  **Almindelig**  Angst, depression, nedsat kognitiv funktionc  **Ikke almindelig**  Forvirringstilstand | **Ikke almindelig**  Søvnløshed, angst, depression, forvirringstilstand |
| Nervesystemet | **Meget almindelig**  Hovedpine, svimmelhed  **Almindelig**  Dysgeusi  **Sjælden**  Posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)a | **Ikke almindelig**  Hovedpine |
| Hjerte | **Meget almindelig**  Palpitationer  **Almindelig**  Takykardi |  |
| Vaskulære sygdomme | **Meget almindelig**  Hypertension  **Sjælden**  Hypertensiv krise | **Almindelig**  Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | **Meget almindelig**  Dyspnø, hoste, nasopharyngitis  **Almindelig**  Epistaxis  **Ikke almindelig**  Pneumonitis | **Ikke almindelig**  Dyspnø, epistaxis, pneumonitis |
| Mave-tarm-kanalen | **Meget almindelig**  Kvalme, obstipation, opkastning, mavesmerter, diarré, dyspepsi  **Almindelig**  Mundtørhed, udspilet mave, slimhindebetændelse, stomatitis | **Almindelig**  Kvalme, opkastning, mavesmerter  **Ikke almindelig**  Diarré, obstipation, slimhindebetændelse, stomatitis, mundtørhed |
| Hud og subkutane væv | **Almindelig**  Lysfølsomhed, udslæt | **Ikke almindelig**  Lysfølsomhed, udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | **Meget almindelig**  Rygsmerter, artralgi  **Almindelig**  Myalgi | **Ikke almindelig**  Rygsmerter, artralgi, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | **Meget almindelig**  Træthed, asteni  **Almindelig**  Perifert ødem | **Almindelig**  Træthed, asteni |
| Undersøgelser | **Almindelig**  Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet ASAT, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet ALAT, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, vægttab | **Almindelig**  Forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet ALAT  **Ikke almindelig**  Forhøjet ASAT, forhøjet alkalisk fosfatase |

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.02.

a Baseret på data fra kliniske studier med niraparib. Dette er ikke begrænset til det pivotale ENGOT-OV16 monoterapi studie.

b Herunder overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktoide reaktioner, lægemiddeludslæt, angioødem og urticaria.

c Herunder nedsat hukommelse, nedsat koncentrationsevne.

Bivirkningerne, der blev set hos gruppen af patienter, der fik en startdosis på 200 mg Zejula, baseret på vægt eller trobocyttal, var af tilsvarende eller lavere hyppighed sammenlignet med gruppen af patienter, der fik en fast startdosis på 300 mg Zejula (tabel 4).

Se nedenfor for specifik information vedrørende hyppigheden af trombocytopeni, anæmi og neutropeni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger (trombocytopeni, anæmi, neutropeni), herunder kliniske diagnoser og/eller laboratoriefund, forekom generelt tidligt i niraparib-behandlingen, og incidensen faldt med tiden.

I NOVA- og PRIMA havde patienter, der var egnede til behandling med Zejula, følgende hæmatologiske parametre ved *baseline*: absolut neutrofiltal (ANC) ≥ 1.500 celler/µl; blodplader ≥ 100.000 celler/µl og hæmoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) før behandling. I det kliniske program blev hæmatologiske bivirkninger håndteret med laboratorieovervågning og med dosismodifikationer (se pkt. 4.2).

I PRIMA blev der hos patienter, der fik en startdosis af Zejula baseret på *baseline* vægt eller trombocyttal, set en reduktion i grad ≥ 3 trombocytopeni, anæmi og neutropeni på henholdsvis fra 48 % til 21 %, 36 % til 23 % og 24 % til 15 % sammenlignet med den gruppe, der fik en fast startdosis på 300 mg. Seponering af behandlingen pga. trombocytopeni, anæmi og neutropeni forekom hos henholdsvis 3 %, 3 % og 2 % af patienterne.

*Trombocytopeni*

I PRIMA oplevede 39 % af patienterne behandlet med Zejula grad 3/4 trombocytopeni, sammenlignet med 0,4 % af patienterne behandlet med placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 22 dage (interval: 15 til 335 dage), og den mediane varighed var 6 dage (interval: 1 til 374 dage). Seponering på grund af trombocytopeni forekom hos 4 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 60 % af patienterne trombocytopeni af alle grader, og 34 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3/4. Hos patienter med et trombocyttal ved *baseline* på mindre end 180 × 109/l sås trombocytopeni af alle grader hos 76 % af patienterne og af grad 3/4 hos 45 % af patienterne. Den mediane tid til indtræden af trombocytopeni, uanset grad, og trombocytopeni af grad 3/4, var hhv. 22 og 23 dage. Efter intensiv dosisjustering i løbet af de første to måneder af behandling fra 4. cyklus var hyppigheden af nye forekomster af trombocytopeni 1,2 %. Den mediane varighed af trombocytopeni-hændelser af alle grader var 23 dage, og den mediane varighed af trombocytopeni-hændelser af grad 3/4 var 10 dage. Patienter, som behandles med Zejula og udvikler trombocytopeni, kan have en forhøjet blødningsrisiko. I det kliniske program blev trombocytopeni håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning, dosisjustering og trombocyttransfusion, hvor det var relevant (se pkt. 4.2). Seponering på grund af trombocytopeni-hændelser (trombocytopeni og nedsat antal trombocytter) forekom hos ca. 3 % af patienterne.

I NOVA oplevede 13 % (48/367) af patienterne blødning med samtidig trombocytopeni; alle blødninger, der forekom med trombocytopeni, var grad 1 eller 2 i alvorlighed, undtagen ét tilfælde af grad 3 petekkier og hæmatom, der blev observeret samtidigt med et alvorligt tilfælde af pancytopeni. Trombocytopeni forekom hyppigere hos patienter med et *baseline* trombocyttal lavere end 180 × 109/l. Ca. 76 % af patienterne med lavt trombocyttal (< 180 × 109/l) ved *baseline*, der fik Zejula, oplevede trombocytopeni af alle grader og 45 % af patienterne oplevede grad 3/4 trombocytopeni. Pancytopeni er set hos < 1 % af de patienter, der fik niraparib.

*Anæmi*

I PRIMA oplevede 31 % af de patienter, der fik Zejula, grad 3/4 anæmi sammenlignet med 2 % af patienterne, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 80 dage (interval: 15 til 533 dage), og den mediane varighed var 7 dage (interval: 1 til 119 dage). Seponering på grund af anæmi forekom hos 2 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 50 % af patienterne anæmi af alle grader, og 25 % oplevede anæmi af grad 3/4. Den mediane tid til indtræden af anæmi af alle grader var 42 dage og 85 dage for hændelser af grad 3/4. Den mediane varighed af anæmi af alle grader var 63 dage og 8 dage for hændelser af grad 3/4. Anæmi af alle grader kan vare ved under Zejula-behandlingen. I det kliniske program blev anæmi håndteret ved hjælp af laboratorieovervågning, dosisjustering (se pkt. 4.2) og, hvor det var relevant, med erytrocyttransfusioner. Seponering på grund af anæmi forekom hos 1 % af patienterne.

*Neutropeni*

I PRIMA oplevede 21 % af de patienter, der blev behandlet med Zejula, grad 3/4 neutropeni, sammenlignet med 1 % af de patienter, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 29 dage (interval: 15 til 421 dage), og den mediane varighed var 8 dage (interval: 1 til 42 dage). Seponering på grund af neutropeni forekom hos 2 % af de patienter, der fik niraparib.

I NOVA oplevede ca. 30 % af patienterne neutropeni af alle grader, og 20 % af patienterne oplevede neutropeni af grad 3/4. Den mediane tid til indtræden af neutropeni af alle grader var 27 dage og 29 dage for hændelser af grad 3/4. Den mediane varighed af neutropeni af alle grader var 26 dage og 13 dage for hændelser af grad 3/4. Derudover blev granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) administreret til ca. 6 % af de patienter, der fik niraparib, som samtidig behandling for neutropeni. Seponering på grund af neutropeni forekom hos 2 % af patienterne.

*Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi*

I kliniske studier forekom MDS/AML hos 1 % af patienterne behandlet med Zejula, hvor 41 % af tilfældene havde et dødeligt udfald. Forekomsten var højere hos patienter med recidiverende ovariecancer, som havde fået 2 eller flere linjer med platinbaseret kemoterapi og med g*BRCA*mut efter 75 måneders overlevelses opfølgning. Alle patienter havde potentielle medvirkende faktorer til udvikling af MDS/AML, efter at de tidligere havde modtaget platinbaseret kemoterapi. Mange havde også fået andre DNA-skadelige stoffer og strålebehandling. Størstedelen af rapporterne var i g*BRCA*mut-bærere. Nogle patienter havde tidligere haft kræft eller knoglemarvssuppression.

I PRIMA var forekomsten af MDS/AML 2,3 % hos patienter, der fik Zejula, og 1,6 % hos patienter, der fik placebo ved opfølgning efter 74 måneder.

I NOVA med patienter med recidiverende ovariecancer, som tidligere havde fået mindst to linier af platinbaseret kemoterapi, var den samlede forekomst af MDS/AML 3,8 % hos patienter, der fik Zejula og 1,7 % hos patienter, der fik placebo ved opfølgning efter 75 måneder. I g*BRCA*mut- og ikke-g*BRCA*mut-kohorter var forekomsten af MDS/AML henholdsvis 7,4 % og 1,7 % hos patienter, der fik Zejula, og 3,1 % og 0,9 % hos patienter, der fik placebo.

*Hypertension*

I PRIMA forekom grad 3/4 hypertension hos 6 % af de patienter, der blev behandlet med Zejula, sammenlignet med 1 % af de patienter, der fik placebo. Den mediane tid fra første dosis til første indtræden var 50 dage (interval: 1 til 589 dage) med en median varighed på 12 dage (interval: 1 til 61 dage). Der var ingen seponering af Zejula på grund af hypertension.

I NOVA forekom hypertension af alle grader hos 19,3 % af de patienter, som blev behandlet med Zejula. Hypertension af grad 3/4 forekom hos 8,2 % af patienterne. Hypertension blev nemt behandlet med antihypertensiva. Seponering på grund af hypertension forekom hos < 1 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier med pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering af Zejula, og symptomerne på overdosering er ikke fastlagt. I tilfælde af en overdosering skal læger følge generelle understøttende foranstaltninger og behandle symptomatisk.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK02.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Niraparib er en hæmmer af poly (ADP‑ribose) polymerase-/PARP-enzymerne PARP‑1 og PARP‑2, der spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro*-studier har vist, at niraparib-induceret cytotoksicitet kan omfatte hæmning af PARP-enzymatisk aktivitet og øget dannelse af PARP‑DNA-komplekser med deraf følgende DNA-skader, apoptose og celledød. Øget niraparib-induceret cytotoksicitet sås i tumorcellelinjer med eller uden defekter i tumorsuppressorgenerne BReast CAncer (*BRCA)* 1 og 2. Ved ortotopiske xenografttumorer fra patienter med høj-grads serøs ovariecancer (PDX), der er dyrket i mus, er det påvist, at niraparib reducerer tumorvæksten i *BRCA* 1 og 2-mutant, *BRCA*-vildtype, men med homolog rekombination-defekt (HR-defekt), og i tumorer af BRCA-vildtype og uden detekterbar HR-defekt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Første linje vedligeholdelsesbehandling af ovariecancer*

PRIMA var et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, hvor patienter (n = 733) med fuldstændigt eller delvist respons på første linje platinbaseret kemoterapi blev randomiseret 2:1 til niraparib eller matchende placebo. PRIMA blev initieret med en startdosis på 300 mg dagligt hos 475 patienter (hvoraf 317 var randomiseret til niraparib-armen vs. 158 til placebo-armen) i fortløbende 28 dages cyklusser. Startdosis i PRIMA blev ændret med *Amendment* 2 i protokollen. Derefter fik patienter med en *baseline* kropsvægt ≥ 77 kg og *baseline* trombocyttal ≥ 150.000/µl administreret 300 mg niraparib (n = 34) eller placebo dagligt (n = 21), mens patienter med en *baseline* kropsvægt < 77 kg eller *baseline* trombocyttal < 150.000/μl fik administreret 200 mg niraparib (n = 122) eller placebo dagligt (n = 61).

Patienterne blev randomiseret efter først at have gennemført første linje platinbaseret kemoterapi, med eller uden operation. Patienterne blev randomiseret inden for 12 uger efter den første dag i den sidste cyklus med kemoterapi. Patienterne havde fået ≥ 6 og ≤ 9 cyklusser med platinbaseret terapi. Efter *debulking* kirurgi fik patienter ≥ 2 post-operative cyklusser med platinbaseret behandling. Patienter, der havde fået bevacizumab med kemoterapi, men som ikke kunne få bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling, blev ikke ekskluderet fra studiet. Patienterne måtte ikke tidligere have været behandlet med PARP-inhibitor (PARPi), herunder niraparib. Patienter, der fik neoadjuverende kemoterapi (NACT) efterfulgt af *debulking* kirurgi kunne have synlig residual sygdom eller ingen residual sygdom. Patienter med stadie III sygdom, som havde komplet cytoreduktion (dvs. ingen synlig residual sygdom) efter primær *debulking* kirurgi blev ekskluderet. Randomisering blev stratificeret efter bedste respons under front-line platinbaseret regime (fuldstændigt respons vs. delvist respons), NACT (Ja vs. Nej); og homolog rekombination defekt (HRD)-status [positiv (HR-*deficient*) vs. negativ (HR-*proficient*) eller ikke fastlagt]. Test for HRD blev udført ved brug af HRD-test på tumorvæv, udtaget på tidspunktet for første diagnosticering. CA-125-niveauerne skulle være inden for normalområdet (eller et fald i CA-125 > 90 %) under patientens front-line behandling og være stabil i mindst 7 dage.

Patienter påbegyndte behandling på Cyklus 1/Dag 1 (C1/D1) med 200 eller 300 mg niraparib eller matchende placebo, administreret dagligt i fortløbende 28-dages cyklusser. Klinikbesøg forekom i hver cyklus (4 uger ± 3 dage).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), bestemt ved *blinded independent central review* (BICR) efter RECIST, version 1.1. PFS-undersøgelse blev udført hierarkisk: først hos den HR-*deficiente* population, derefter i den samlede population. Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og samlet overlevelse (OS) (tabel 5). Den mediane alder var 62 år blandt patienter (fra 32 til 85 år) randomiseret til niraparib eller blandt patienter (fra 33 til 88 år) randomiseret til placebo. Niogfirs procent af alle patienterne var hvide. Niogtres procent af patienterne randomiseret til niraparib og 71 % af patienterne randomiseret til placebo havde en ECOG på 0 ved studiets *baseline*. I den samlede population havde 65 % af patienterne stadie III sygdom og 35 % havde stadie IV sygdom. I den samlede population var det primære turmorsted hos de fleste patienter (≥ 80 %) ovarierne; de fleste patienter (> 90 %) havde tumorer med serøs histologi. Syvogtres procent af patienterne fik NACT. Niogtres procent af patienterne havde et fuldstændigt respons på første linje platinbaseret kemoterapi. I alt 6 patienter i Zejula-gruppen havde tidligere fået bevacizumab som behandling af deres ovariecancer.

PRIMA demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til niraparib, sammenlignet med placebo i den HR-*deficiente* og i den samlede population (tabel 5 og figur 1 og 2). Effektresultater for den endelige analyse af OS data er vist i tabel 5.

**Tabel 5: Effektresultater – PRIMA**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **HR-*deficient* population** | | | **Samlet population** | | | |
| **Zejula**  **(n  = 247)** | | **placebo**  **(n = 126)** | **Zejula**  **(n = 487)** | | **placebo**  **(n = 246)** | |
| **Primære endepunkt**  **(fastlagt ved BICR)** |  | | | | | | |
| PFS median, måneder  (95 % KI) | | 21,9  (19,3; NE) | | 10,4  (8,1; 12,1) | 13,8  (11,5; 14,9) | | 8,2  (7,3; 8,5) | |
| Hazard ratio  (95 % KI) | | 0,43  (0,31; 0,59) | | | 0,62  (0,50; 0,76) | | | |
| p-værdi | | < 0,0001 | | | < 0,0001 | | | |
| **Sekundær endepunktera, b, c** | | | | | | | | |
| PFS2 median, måneder  (95 % KI) | | 43,4  (37,2; 54,1) | 39,3  (30,3; 55,7) | | 30,1  (27,1; 33,1) | 27,6  (24,2; 33,1) | | |
| Hazard ratio  (95 % KI) | | 0,87  (0,66; 1,17) | | | 0,96  (0,79; 1,17) | | | |
| OS median, månederd  Hazard ratio (95 % KI) | | 71,9  (55,5; NE) | 69,8  (51,6; NE) | | 46,6  (43,7; 52,8) | 48,8  (43,1; 61,0) | | |
| Hazard ratio  (95 % KI) | | 0,95  (0,70; 1,29) | | | 1,01  (0,84; 1,23) | | | |

PFS = progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar; PFS2 = PFS efter den første efterfølgende behandling; OS = samlet overlevelse.

a Data baset på endelig analyse.

b I den HR-*deficiente* population og i den samlede population, modtog henholdsvis 15,8% og 11,7% af patienterne i Zejula-armen efterfølgende PARPi-terapi.

c I den HR-*deficiente* population og i den samlede population, modtog henholdsvis 48,4% og 37,8% af placebopatienterne efterfølgende PARPi-terapi.

d Modenheden af OS data for den HR-*deficiente* population og den samlede population var henholdsvis 49,6% og 62,5%.

Figur 1: Progressionsfri overlevelse hos HR-*deficient* population - PRIMA (ITT)

A graph showing the number of patients

AI-generated content may be incorrect.

Zejula  
Placebo

HR (95% CI) 0.43 (0.310,0.588)

Placebo

Censored Observations

Zejula

Estimeret overlevelsesfordeling (%)

Tid siden randomisering (måneder)

Figur 2: Progressionsfri overlevelse i den samlede population – PRIMA (ITT)

A graph showing the growth of a number

AI-generated content may be incorrect.

HR (95% CI) 0.62 (0.502,0.755)

Zejula

Placebo

Censored Observations

Zejula  
Placebo

Tid siden randomisering (måneder)

Estimeret overlevelsesfordeling (%)

*PFS subgruppeanalyser*

I den HR-*deficiente* population blev der observeret en PFS hazard ratio på 0,40 (95 % KI: 0,27; 0,62) hos subgruppen af patienter med *BRCA* mutation ovariecancer (n = 223). I subgruppen af HR-*deficiente* patienter uden en *BRCA-*mutation (n = 150), blev der observeret en hazard ratio på 0,50 (95 % KI: 0,31; 0,83).

PFS medianen i den HR-*proficiente* population (n = 249) var 8,1 måned for patienter randomiseret til Zejula sammenlignet med 5,4 måned i placebogruppen med en hazard ratio på 0,68 (95% KI: 0,49; 0,94).

I eksplorative subgruppeanalyser af patienter, der fik administreret 200 eller 300 mg Zejula, baseret på vægt eller trombocyttal ved *baseline*, blev sammenlignelig virkning (investigator-vurderet PFS) observeret med en PFS hazard ratio på 0,54 (95 % KI: 0,33; 0,91) i den HR-*deficiente* population og med en hazard ratio på 0,68 (95 % KI: 0,49; 0,94) i den samlede population. I den HR-*proficiente* subgruppe tydede det på, at dosis på 200 mg gav en lavere behandlingsvirkning sammenlignet med 300 mg dosis.

*OS subgruppeanalyser*

Hos subgruppen af HR-*deficiente* patienter med *BRCA* mutation ovariecancer (n = 223), blev en OS hazard ratio på 0,94 (95 % KI: 0,63; 1,41) observeret. Hos subgruppen af HR-*deficiente* patienter uden *BRCA* mutation (n = 149), blev en hazard ratio på 0,97 (95 % KI: 0,62; 1,53) observeret.

Den mediane OS i HR-*proficient* populationen (n = 249) var 36,6 måneder for patienter randomiseret til Zejula sammenlignet med 32,2 måneder i placebogruppen, med en hazard ratio på 0,93 (95 % CI: 0,69, 1,26).

*Vedligeholdelsesbehandling af platinfølsom, recidiverende ovariecancer*

Niraparibs sikkerhed og virkning som vedligeholdelsesbehandling blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret internationalt fase 3-studie (NOVA) hos patienter med recidiv af fortrinsvis høj-grads serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som var platinfølsom, defineret ved fuldstændigt respons (CR) eller delvist respons (PR) i mere end seks måneder på deres (næstsidste) platinbaserede terapi. For at være egnet til niraparib-behandling bør patienten have udvist respons (CR eller PR) efter fuldførelse af den sidste platinbaserede kemoterapi. CA-125-niveauet bør være normalt (eller udvise et fald på > 90 % i CA-125 fra *baseline*) efter den sidste platinbehandling og bør være stabilt i mindst 7 dage. Patienterne måtte ikke tidligere have fået behandling med PARPi, herunder Zejula. Egnede patienter kom i en af to kohorter baseret på resultaterne af en test for *BRCA (*g*BRCA)* mutation i kimbanen. Inden for hver kohorte blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til niraparib eller placebo. Patienterne blev placeret i g*BRCA*mut-kohorten baseret på blodprøver for g*BRCA*-analyse, der blev taget før randomisering. Der blev udført test for tumor *BRCA* (t*BRCA)*-mutation og HRD ved hjælp af HRD-testen på tumorvæv, der var udtaget på tidspunktet for den oprindelige diagnose eller for tilbagefald.

Randomiseringen inden for hver kohorte blev stratificeret efter tid til progression efter den næstsidste platinbehandling før inklusion i studiet (6 til < 12 måneder og ≥ 12 måneder), brug eller ingen brug af bevacizumab sammen med det næstsidste eller sidste platinregime samt bedste respons i det seneste platinregime (fuldstændigt respons og delvist respons).

Patienterne begyndte behandling i cyklus 1/Dag 1 (C1/D1) med niraparib 300 mg eller tilsvarende placebo administreret dagligt i fortløbende cyklusser på 28 dage. Der var klinikbesøg i hver cyklus (4 uger ± 3 dage).

I NOVA-studiet havde 48 % af patienterne en dosisafbrydelse i cyklus 1. Ca. 47 % af patienterne startede igen på en nedsat dosis i cyklus 2.

Den mest almindeligt anvendte dosis til niraparib-behandlede patienter i NOVA-studiet var 200 mg.

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev fastslået i henhold til RECIST-kriterierne (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) eller kliniske tegn og symptomer samt forhøjet CA‑125. PFS blev målt fra randomiseringstidspunktet (der lå op til 8 uger efter afslutning af kemoterapiregimet) til sygdomsprogression eller død.

Den primære effektanalyse for PFS blev bedømt ved en central, blindet og uafhængig vurdering og blev prospektivt defineret og vurderet for g*BRCA*mut-kohorten og ikke‑g*BRCA*mut-kohorten hver for sig. Samlet overlevelse (OS) analyser var sekundære resultatmål.

Sekundære effektmål omfattede kemoterapifrit interval (CFI), tid til første efterfølgende behandling (TFST), PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og OS.

Demografi, sygdomskarakteristika ved *baseline* og tidligere behandlingsanamnese var generelt velafbalanceret mellem niraparib- og placeboarmene i kohorterne g*BRCA*mut (n = 203) og ikke‑g*BRCA*mut (n = 350). Medianaldre gik fra 57 til 63 år på tværs af behandlinger og kohorter. Det primære tumorsted hos de fleste patienter (> 80 %) i hver kohorte var ovarierne. De fleste patienter (> 84 %) havde tumorer med serøs histologi. En høj patientandel i begge behandlingsarme i begge kohorter havde fået 3 eller flere forudgående kemoterapilinjer, herunder 49 % og 34 % af niraparib-patienterne i hhv. kohorte g*BRCA*mut og ikke‑g*BRCA*mut. De fleste patienter var i alderen 18‑64 år (78 %), var kaukasiske (86 %) og havde en ECOG-performancestatus på 0 (68 %).

I g*BRCA*mut-kohorten var det mediane antal behandlingscyklusser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 14 og 7 cyklusser). Der var flere patienter i niraparib-gruppen end i placebogruppen, der fortsatte behandling i mere end 12 måneder (hhv. 54,4 % og 16,9 %).

I ikke-g*BRCA*mut-kohorten overordnet set var det mediane antal behandlingscyklusser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 8 og 5 cyklusser). Der var flere patienter i niraparib-gruppen end i placebogruppen, der fortsatte behandling i mere end 12 måneder (hhv. 34,2 % og 21,1 %).

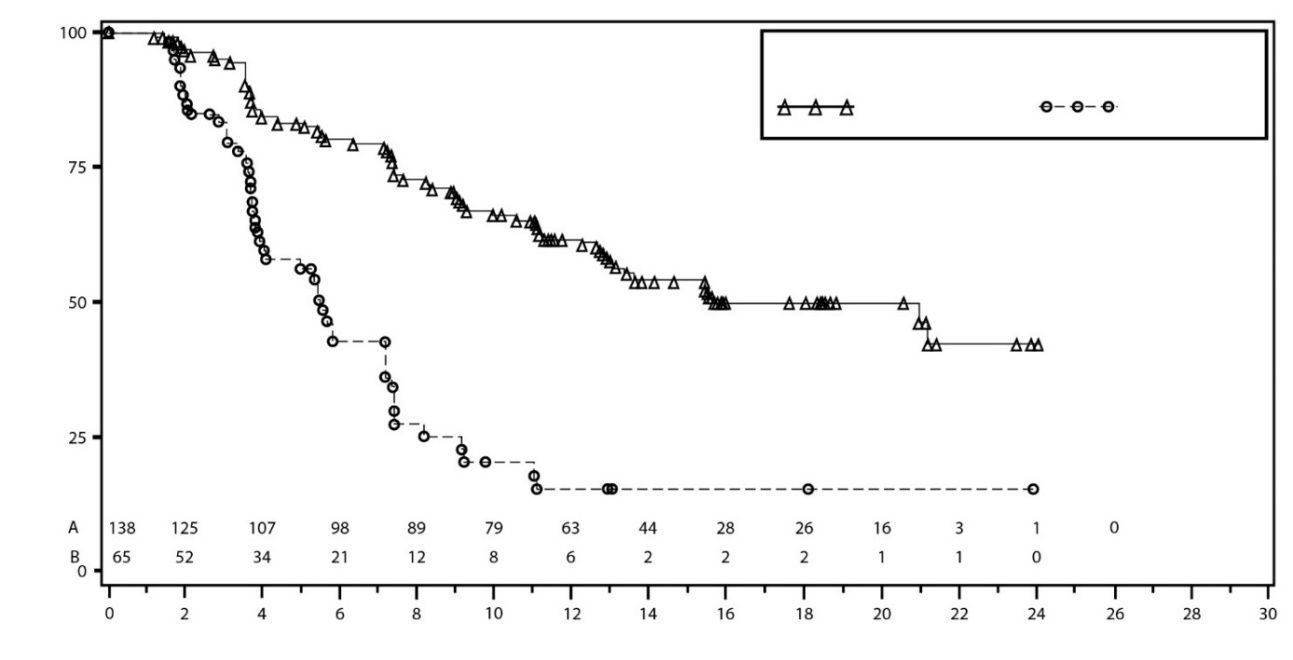
Studiet mødte sit primære mål med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedligeholdelsesmonoterapi med niraparib sammenlignet med placebo i g*BRCA*mut-kohorten samt i ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set. Tabel 6 og figur 3 og 4 viser resultaterne for det primære endepunkt PFS for primær effekt-populationerne (g*BRCA*mut-kohorten og ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set).

**Tabel 6: Sammendrag af resultaterne for det primære formål i NOVA-studiet**

|  | **g*BRCA*mut-kohorte** | | **Ikke‑g*BRCA*mut-kohorte** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Zejula**  **(n = 138)** | **placebo**  **(n = 65)** | **Zejula**  **(n = 234)** | **placebo**  **(n = 116)** |
| PFS-median  (95 % KI) | 21,0  (12,9; NE) | 5,5  (3,8; 7,2) | 9,3  (7,2; 11,2) | 3,9  (3,7; 5,5) |
| p‑værdi | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Hazard ratio  (Zejula:placebo)  (95 % KI) | 0,27  (0,173; 0,410) | | 0,45  (0,338; 0,607) | |

PFS= progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar.

**Figur 3: Progressionsfri overlevelse i gBRCAmut-kohorten baseret på IRC-vurdering – NOVA (ITT)**



**Time since Randomization (Months)**

**Estimated Survival Function**

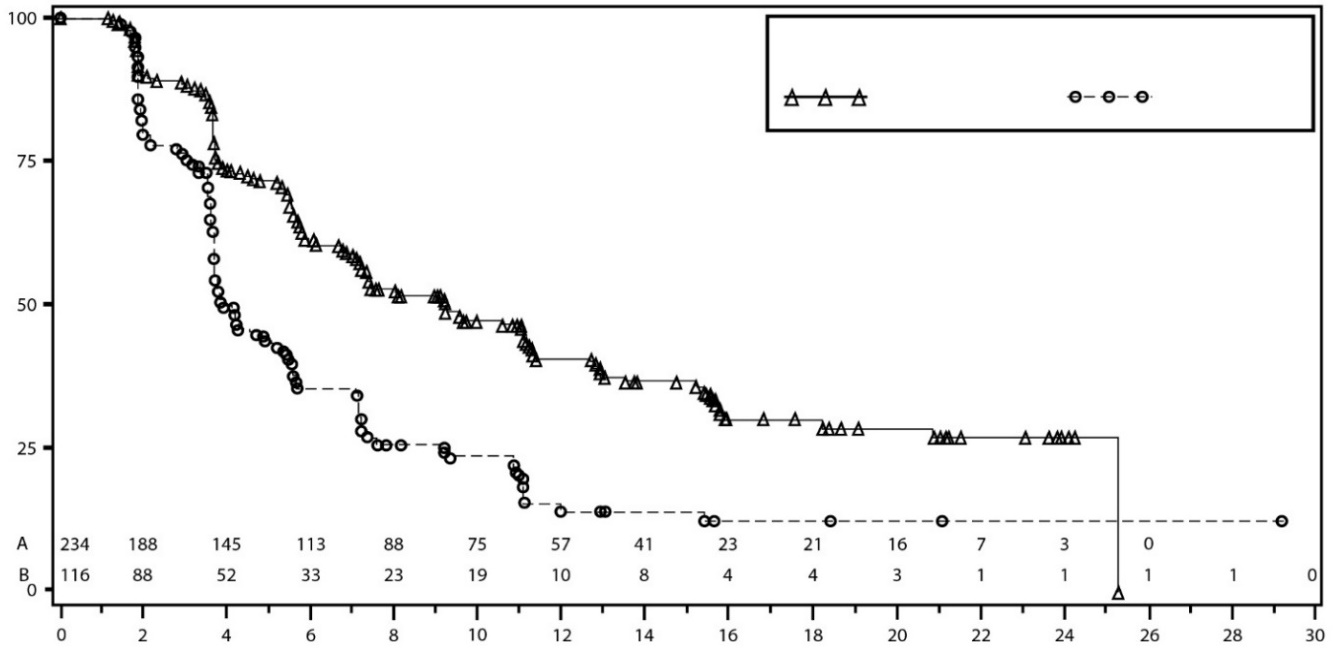
Treatment

HR (95% CI) 0.27 (0.173,0.410)

A: Zejula

B: Placebo

**Figur 4: Progressionsfri overlevelse i ikke‑g*BRCA*mut-kohorten overordnet set baseret på IRC-vurdering – NOVA (ITT)**



**Tid siden randomisering (måneder)**

**Estimerede overlevelsesfordeling**

A: Zejula

B: Placebo

Behandling

HR (95% CI) 0.45 (0.338,0.607)

*Sekundære effektendepunkter i NOVA*

Ved den endelige analyse var median PFS2 i g*BRCA*mut-kohorten 29,9 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 22,7 måneder for patienter på placebo (HR = 0,70; 95 % KI: 0,50, 0,97). Medianen af PFS2 i non-g*BRCA*mut-kohorten var 19,5 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 16,1 måneder for patienter på placebo (HR = 0,80; 95 % KI: 0,63, 1,02).

Ved den endelige analyse af den samlede overlevelse var median OS i g*BRCA*mut-kohorten (n = 203) 40,9 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 38,1 måneder for patienter på placebo (HR = 0,85; 95 % KI: 0,61, 1,20). Modenheden forg*BRCA*mut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-g*BRCA*mut-kohorten (n = 350) var 31,0 måneder for patienter behandlet med niraparib sammenlignet med 34,8 måneder for patienter på placebo (HR = 1,06; 95 % KI: 0,81, 1,37). Modenheden for ikke-g*BRCA*mut-kohorten var 79 %.

*Patientrapporterede oplysninger*

Data for patientrapporterede resultater fra validerede undersøgelsesværktøjer (FOSI og EQ-5D) tyder på, at niraparib-behandlede patienter ikke oplevede nogen forskel i forhold til placebo, når de blev adspurgt om forhold vedrørende livskvaliteten.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Zejula i alle undergrupper af den pædiatriske population ved ovariecancer undtagen rhabdomyosarkom og kimcelletumorer (se pkt. 4.2 om information om pædiatrisk brug).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis på 300 mg niraparib, kunne niraparib måles i plasma i løbet af 30 minutter, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (Cmax) af niraparib blev nået inden 3 til 5 timer (508-875 ng/ml på tværs af studier). Efter flere orale doser niraparib fra 30 mg til 400 mg én gang dagligt var akkumulationen af niraparib ca. 2 til 3 gange så stor.

De systemiske eksponeringer for niraparib (Cmax og AUC) steg proportionalt med dosis, når niraparib-dosis blev øget fra 30 mg til 400 mg. Niraparibs absolutte biotilgængelighed er ca. 73 %, hvilket peger på en minimal first-pass effekt. I en farmakokinetisk populationsanalyse af niraparib, blev den inter-individuelle variabilitet i biotilgængelighed estimeret til en variationskoefficient (CV) på 33,8 %.

Efter et måltid med højt fedtindhold hos patienter med solide tumorer var Cmax og AUCinf for niraparib tabletter øget med henholdsvis 11 % og 28 % sammenlignet med fastende forhold (se pkt. 4.2).

Tablet- og kapselformuleringerne har vist at være bioækvivalente. Efter administration af enten én 300 mg tablet eller tre 100 mg kapsler niraparib til 108 patienter med solide tumorer under fastende forhold, faldt 90 %-konfidensintervallerne for de geometriske gennemsnitsforhold for tablet sammenlignet med kapsler for Cmax, AUClast og AUC∞ inden for grænsen for bioækvivalens (0,80 og 1,25).

Fordeling

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83 %), hovedsagelig med serumalbumin. I en farmakokinetisk populationsanalyse af niraparib var det tilsyneladende distributionsvolumen (Vd/F) 1.206 l (baseret på en patient på 70 kg) hos cancerpatienter (CV 18,4 %), hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling af niraparib.

Biotransformation

Niraparib metaboliseres primært af carboxylesteraser (CE'er) og danner en væsentlig inaktiv metabolit, M1. I et massebalancestudie var M1 og M10 (de efterfølgende dannede M1-glucuronider) de væsentligste cirkulerende metabolitter.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis niraparib på 300 mg lå niraparibs gennemsnitlige terminale halveringstid (t½) på 44-54 timer (ca. 2 dage) på tværs af studier. I en farmakokinetisk populationsanalyse var niraparibs tilsyneladende totale clearance (CL/F) 15,9 l/h hos cancerpatienter (CV 24,0 %).

Niraparib elimineres primært via leveren/galdevejene og nyrerne. Efter oral administration af en enkelt dosis [14C]‑niraparib på 300 mg blev i gennemsnit 86,2 % (interval 71-91 %) af dosis udskilt i urinen og fæces i løbet af 21 dage. Den radioaktive udskillelse i urinen og fæces tegnede sig for hhv. 47,5 % (interval 33,4-60,2 %) og 38,8 % (interval 28,3-47 %) af dosis. I samlede prøver indsamlet over 6 dage blev 40 % af dosis udskilt i urinen primært som metabolitter, og 31,6 % af dosis blev udskilt i fæces primært som uændret niraparib.

In vitro studier

Niraparib inducerer CYP1A2 *in vitro* (se pkt. 4.5).

Niraparib er et substrat for P-gp og BCRP. Men på grund af niraparibs høje permeabilitet og biotilgængelighed, er risikoen for klinisk relevante interaktioner med lægemidler, der hæmmer disse transportører, usandsynlig.

Niraparib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1/2K og organisk kationtransportør 1 (OCT1) *in vitro* (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

I den farmakokinetiske populationsanalyse havde patienter med let (kreatininclearance 60-90 ml/min) og moderat (30-60 ml/min) nedsat nyrefunktion en let reduceret clearance af niraparib sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Forskellen i eksponering anses ikke for at give anledning til dosisjustering. Der blev ikke identificeret patienter med eksisterende svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom i dialyse i de kliniske studier (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

I den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier hos patienter havde eksisterende let nedsat leverfunktion (n = 155) ingen indflydelse på clearance af niraparib. I et klinisk studie hos cancerpatienter med anvendelse af NCI-ODWG-kriterier til at klassificere graden af nedsat leverfunktion, var AUCinf for niraparib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (n = 8) 1,56 (90 % KI: 1,06, 2,30) gange større end AUCinf for niraparib hos patienter med normal leverfunktion (n = 9) efter administration af en enkelt 300 mg dosis. Dosisjustering af niraparib anbefales hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Moderat nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på Cmax eller proteinbindingen af niraparib. Farmakokinetikken for niraparib hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Vægt, alder og race*

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det set, at øget vægt øger niraparibs fordelingsvolumen. Vægt blev ikke fundet at påvirke niraparibs clearance eller samlede eksponering.

Alder (fra 26 til 91 år) var ikke en signifikant faktor for niraparibs clearance eller fordelingsvolumen i den farmakokinetiske polupationsanalyse.

Der er ikke tilstrækkelige data på tværs af racer til at konkludere på races indvirkning på niraparibs farmakokinetik.

*Pædiatrisk population*

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af farmakokinetikken af niraparib hos børn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sikkerhedsfarmakologi

*In vitro* hæmmede niraparib dopamintransportøren DAT ved koncentrationsniveauer under humane eksponeringsniveauer. Hos mus øgede enkeltdoser niraparib de intracellulære niveauer af dopamin og metabolitter i cortex. Reduceret lokomotorisk aktivitet blev observeret i et ud af to enkeltdosisstudier hos mus. Den kliniske betydning af disse fund er ikke kendt. Der er ikke observeret nogen indvirkning på adfærdsmæssige og/eller neurologiske parametre i undersøgelser af toksicitet ved gentagne doser hos rotter og hunde ved skønnede CNS-eksponeringsniveauer svarende til eller under de forventede terapeutiske eksponeringsniveauer.

Toksicitet ved gentagen dosering

Nedsat spermatogenese blev observeret hos rotter og hunde ved eksponeringsniveauer, der er under dem, der ses klinisk, og var stort set reversible i løbet af 4 uger efter doseringens ophør.

Genotoksicitet

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriel revers mutationsanalyse (Ames), men var klastogent i en *in vitro*-kromosomafvigelsesanalyse hos pattedyr og i en *in vivo*-analyse af knoglemarvsmikronukleus hos rotter. Denne klastogenicitet er forenelig med genominstabilitet, der skyldes niraparibs primære farmakologi, og tyder på et potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af niraparibs reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med niraparib.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Crospovidon

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Povidon (E 1201)

Silica, kolloidt vandfrit

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Talkum (E 553b)

Sort jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Denne medicin kræver ingen særlige opbevaringsforhold, opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/aluminiumfolie/PVC/aluminiumsfolie/vinyl/akryl blister i kartoner af 84 og 56 filmovertrukne tabletter eller OPA/aluminiumfolie/PVC/aluminiumsfolie/vinyl/akryl/papir børnesikret blister i kartoner af 84 og 56 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16 november 2017

Dato for seneste fornyelse: 18 juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

**BILAG II**

**A.** **FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B.** **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C.** **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D.** **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Hårde kapsler og filmovertrukne tabletter:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

Filmovertrukne tabletter:

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Irland

eller

Glaxo Wellcome, S.A.   
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

* **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

* **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

* på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
* når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KAPSEL KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, hårde kapsler

niraparib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/ AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

**3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose og tartrazin (E 102). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

84 × 1 hårde kapsler

56 × 1 hårde kapsler

28 × 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale

retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1235/001 84 hårde kapsler

EU/1/17/1235/002 56 hårde kapsler

EU/1/17/1235/003 28 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zejula

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KAPSEL BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, hårde kapsler

niraparib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TABLET KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, filmovertrukne tabletter

niraparib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/ AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

**3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

56 Filmovertrukne tabletter

84 Filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i original emballage.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale

retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1235/004 56 Filmovertrukne tabletter

EU/1/17/1235/005 84 Filmovertrukne tabletter

EU/1/17/1235/006 56 Filmovertrukne tabletter i børnesikret blister

EU/1/17/1235/007 84 Filmovertrukne tabletter i børnesikret blister

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

zejula tablet

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**TABLET BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg, tabletter

niraparib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**Zejula 100 mg, hårde kapsler**

niraparib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.

- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.

- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zejula

3. Sådan skal du tage Zejula

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

**Virkning**

Zejula indeholder det aktive stof niraparib. Niraparib er en type kræftmedicin, der kaldes PARP-hæmmere. PARP-hæmmere blokerer et enzym, der kaldes poly[adenosindiphosphat‑ribose]-polymerase (PARP). PARP hjælper cellerne med at reparere beskadiget DNA, så når enzymet blokeres, kan kræftcellernes DNA ikke blive repareret. Dette medfører tumorcelledød, der hjælper med at behandle kræften.

**Anvendelse**

Zejula anvendes til voksne kvinder til behandling af kræft i æggestokkene, æggelederne (den del af kvindens kønsorganer, der forbinder æggestokkene med livmoderen) eller bughinden (den hinde, der beklæder bugvæggens inderside).

Zejula anvendes mod kræft der:

* har responderet på første behandling med kemoterapi baseret på platin, eller
* er kommet tilbage efter kræften tidligere har responderet på behandling med standard kemoterapi baseret på platin.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zejula**

**Tag ikke Zejula**

• hvis du er allergisk over for niraparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zejula (angivet i punkt 6).

• hvis du ammer.

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før eller mens du tager dette lægemiddel, hvis noget af følgende gælder dig:

Lave blodtal

Zejula giver lave blodtal, f.eks. et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel (anæmi)), hvide blodlegemer (neutropeni) eller blodplader (trombocytopeni). De tegn og symptomer, du skal holde øje med, er bl.a. feber eller infektion samt unormale blå mærker eller blødning (læs mere i punkt 4). Lægen vil teste dit blod med jævne mellemrum under hele behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Lave blodtal kan i sjældne tilfælde være tegn på alvorligere problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML). Lægen vil måske teste din knoglemarv for at undersøge, om det er tilfældet.

Højt blodtryk

Zejula kan forårsage højt blodtryk, der i nogle tilfælde kan være alvorligt. Lægen måler dit blodtryk med jævne mellemrum under hele din behandling. Han/hun kan også give dig medicin mod højt blodtryk og eventuelt justere din Zejula-dosis. Lægen kan anbefale dig at måle blodtrykket hjemme og give dig instruktioner i, hvornår lægen skal kontaktes i tilfælde af, at dit blodtryk stiger.

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

En sjælden neurologisk bivirkning kaldet PRES er blevet forbundet med Zejula-behandling. Hvis du har hovedpine, synsændringer, forvirring eller krampeanfald, med eller uden forhøjet blodtryk, skal du kontakte lægen.

**Børn og unge**

Børn under 18 år må ikke få Zejula. Dette lægemiddel er ikke undersøgt til denne aldersgruppe.

**Brug af anden medicin sammen med Zejula**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Zejula kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker. Det er især vigtigt, at du nævner eventuelle lægemidler, der indeholder det aktive stof metformin (bruges til at sænke blodsukkeret), da din læge muligvis skal justere dosis af metformin.

**Graviditet**

Zejula må ikke tages under graviditet, da det kan skade barnet. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Zejula, og du skal blive ved med at bruge sikker prævention i 6 måneder efter, at du har taget den sidste dosis. Lægen vil bede dig bekræfte, at du ikke er gravid, og du vil få taget en graviditetstest, før du starter behandlingen. Kontakt straks lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Zejula.

**Amning**

Du må ikke tage Zejula, hvis du ammer, da man ikke ved, om det udskilles i mælken. Hvis du ammer, skal du holde op, før du begynder at tage Zejula, og du må først begynde at amme igen 1 måned efter, at du har taget din sidste dosis. Spørg lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan føle dig svag, ufokuseret, træt eller svimmel, når du tager Zejula, og det påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Udvis forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**Zejula indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

**Zejula indeholder tartrazin (E 102)**

Kan medføre allergiske reaktioner.

**3. Sådan skal du tage Zejula**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

*Kræft i æggestokkene, der har responderet på første behandling med kemoterapi baseret på platin*

Den anbefalede startdosis er 200 mg (to 100 mg kapsler), der tages sammen én gang dagligt med eller uden mad. Hvis du vejer ≥ 77 kg og har et blodpladetal ≥ 150.000/μl før start af behandlingen, er den anbefalede startdosis 300 mg (tre 100 mg kapsler), der tages sammen én gang dagligt med eller uden mad.

*Kræft i æggestokkene, der er kommet tilbage*

Den anbefalede startdosis er 300 mg (tre 100 mg kapsler), der tages samlet én gang dagligt med eller uden mad.

Tag Zejula på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Hvis du tager Zejula ved sengetid, kan det hjælpe med til at undertrykke kvalme.

Lægen kan justere din startdosis, hvis du har problemer med din lever.

Kapslerne skal synkes hele sammen med vand. Du må ikke tygge eller knuse kapslerne. Dette vil sikre, at lægemidlet virker så godt som muligt.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, hvis du får bivirkninger (såsom kvalme, træthed, unormal blødning, unormale blå mærker, blodmangel).

Lægen kontrollerer dig med jævne mellemrum, og du vil normalt kunne fortsætte med at tage Zejula, så længe du har fordel af det og ikke har uacceptable bivirkninger.

**Hvis du har taget for meget Zejula**

Kontakt straks lægen, hvis du tager mere end din normale dosis.

**Hvis du har glemt at tage Zejula**

Du må ikke tage en ekstra dosis, hvis du glemmer en dosis eller kaster op efter, at du har taget Zejula. Tag din næste dosis på det normalt planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af følgende ALVORLIGE bivirkninger, da du kan have behov for akut behandling:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

• Blå mærker eller blødning, der varer længere end normalt, hvis du kommer til skade – dette kan være tegn på et lavt antal blodplader (trombocytopeni).

• Åndenød, udtalt træthed, bleg hud eller hurtig puls – dette kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel (anæmi)).

• Feber eller infektion – et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) kan medføre øget risiko for infektioner. Tegnene kan være feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, smerter eller en brændende fornemmelse, når du tisser. Nogle infektioner kan være alvorlige og kan have dødelig udgang.

• Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni).

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

• Allergisk reaktion (herunder alvorlig allergisk reaktion, der kan være livstruende). Tegn på dette inkluderer hævede og kløende udslæt (nældefeber) og hævelse – nogle gange i ansigtet eller munden (angioødem), hvilket medfører åndedrætsbesvær og kollaps eller tab af bevidsthed.

• Lavt antal blodlegemer på grund af et problem i knoglemarven eller blodkræft stammende fra knoglemarven 'myelodysplastisk syndrom' (MDS) eller 'akut myeloid leukæmi' (AML).

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

• Feber med lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni)

• Nedsat antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader (pancytopeni)

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

• Pludselig stigning i blodtrykket, hvilket kan være et medicinsk nødstilfælde, der kan føre til organskade eller være livstruende.

• En hjernesygdom med symptomer, der inkluderer krampeanfald, hovedpine, forvirring og synsændringer (posterior reversibelt encefalopati syndrom eller PRES), som er et medicinsk nødstilfælde, der kan føre til organskade eller være livstruende.

Tal med lægen, hvis du får andre bivirkninger. De kan omfatte:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

• Kvalme

• Nedsat antal hvide blodlegemer

• Nedsat antal blodplader

• Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)

• Træthed

• Svaghed

• Forstoppelse

• Opkastning

• Mavesmerter

• Søvnløshed

• Hovedpine

• Nedsat appetit

• Løbende eller tilstoppet næse

• Diarré

• Åndenød

• Rygsmerter

• Ledsmerter

• Højt blodtryk

• Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)

• Svimmelhed

• Hoste

• Urinvejsinfektion

• Palpitationer (føles, som om hjertet springer slag over eller slår hårdere end normalt)

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

• Reaktioner ved udsættelse for lys, der ligner solskoldninger

• Hævelse i fødder, ankler, ben og/eller hænder

• Lavt kaliumniveau i blodet

• Betændelse eller hævelse i luftvejene mellem mund og næse og lungerne, bronkitis

• Oppustet mave

• Følelse af bekymring, nervøsitet eller utryghed

• Følelse af tristhed, depression

• Næseblod

• Vægttab

• Muskelsmerter

* Nedsat koncentration, forståelse, hukommelse og evne til at tænke (nedsat kognitiv funktion)

• Øjenbetændelse

• Hurtig puls kan medføre svimmelhed, brystsmerter eller åndenød

• Mundtørhed

• Betændelse i munden og/eller fordøjelseskanalen

• Hududslæt

• Forhøjede blodprøveværdier

• Unormale blodprøveværdier

• Unormal smag i munden

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

* Forvirringstilstand
* Betændelse i lungerne, der kan forårsage åndenød og åndedrætsbesvær (ikke-infektiøs pneumonitis)

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Zejula indeholder**

• Aktivt stof: niraparib. Hver hård kapsel indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

• Øvrige indholdsstoffer:

Kapslens indhold: magnesiumstearat, lactosemonohydrat

Kapslens skal: titandioxid (E 171), gelatine, brilliant blue FCF (E 133), erythrosin (E 127), tartrazin (E 102)

Trykfarve: shellac (E 904), propylenglycol (E 1520), kaliumhydroxid (E 525), sort jernoxid (E 172), natriumhydroxid (E 524), povidon (E 1201) og titandioxid (E 171).

Dette lægemiddel indeholder lactose og tartrazin – se punkt 2 for yderligere oplysninger.

**Udseende og pakningsstørrelser**

Zejula hårde kapsler har en hvid uigennemsigtig underdel og en lilla uigennemsigtig overdel. Den hvide uigennemsigtige underdel er påtrykt "100 mg" med sort blæk, og den lilla overdel er påtrykt "Niraparib" med hvidt blæk. Kapslerne indeholder et hvidt til råhvidt pulver.

De hårde kapsler er pakket i enkeltdosis-blisterpakninger med

• 84 × 1 hårde kapsler

* 56 × 1 hårde kapsler
* 28 × 1 hårde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**Fremstiller**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 | **Lietuva**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 370 80000334 |
| **България**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Teл.: + 359 80018205 | **Luxembourg/Luxemburg**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Belgique/Belgien  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 |
| **Česká republika**  GlaxoSmithKline, s.r.o.  Tel: + 420 222 001 111  cz.info@gsk.com | **Magyarország**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel.: + 36 80088309 |
| **Danmark**  GlaxoSmithKline Pharma A/S  Tlf.: + 45 36 35 91 00  dk-info@gsk.com | **Malta**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 356 80065004 |
| **Deutschland**  GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  produkt.info@gsk.com | **Nederland**  GlaxoSmithKline BV  Tel: + 31 (0)33 2081100 |
| **Eesti**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 372 8002640 | **Norge**  GlaxoSmithKline AS  Tlf: + 47 22 70 20 00 |
| **Ελλάδα**  GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.  Τηλ: + 30 210 68 82 100 | **Österreich**  GlaxoSmithKline Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 97075 0  at.info@gsk.com |
| **España**  GlaxoSmithKline, S.A.  Tel: + 34 900 202 700  es-ci@gsk.com | | **Polska**  GSK Services Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 576 9000 |
| **France**  Laboratoire GlaxoSmithKline  Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  diam@gsk.com | | **Portugal**  GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 412 95 00  FI.PT@gsk.com |
| **Hrvatska**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: +385 800787089  **Ireland**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 353 (0)1 4955000 | | **România**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 40 800672524  **Slovenija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 386 80688869 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | | **Slovenská republika**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 421 800500589 |
| **Italia**  GlaxoSmithKline S.p.A.  Tel: + 39 (0)45 7741111 | | **Suomi/Finland**  GlaxoSmithKline Oy  Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 |
| **Κύπρος**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Τηλ: + 357 80070017 | | **Sverige**  GlaxoSmithKline AB  Tel: + 46 (0)8 638 93 00  info.produkt@gsk.com |
| **Latvija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 371 80205045 | |  |

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**Zejula 100 mg, filmovertrukne tabletter**

niraparib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.

- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.

- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zejula

3. Sådan skal du tage Zejula

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

**Virkning**

Zejula indeholder det aktive stof niraparib. Niraparib er en type kræftmedicin, der kaldes PARP-hæmmere. PARP-hæmmere blokerer et enzym, der kaldes poly[adenosindiphosphat‑ribose]-polymerase (PARP). PARP hjælper cellerne med at reparere beskadiget DNA, så når enzymet blokeres, kan kræftcellernes DNA ikke blive repareret. Dette medfører tumorcelledød, der hjælper med at behandle kræften.

**Anvendelse**

Zejula anvendes til voksne kvinder til behandling af kræft i æggestokkene, æggelederne (den del af kvindens kønsorganer, der forbinder æggestokkene med livmoderen) eller bughinden (den hinde, der beklæder bugvæggens inderside).

Zejula anvendes mod kræft der:

* har responderet på første behandling med kemoterapi baseret på platin, eller
* er kommet tilbage efter kræften tidligere har responderet på behandling med standard kemoterapi baseret på platin.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zejula**

**Tag ikke Zejula**

• hvis du er allergisk over for niraparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zejula (angivet i punkt 6).

• hvis du ammer.

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før eller mens du tager dette lægemiddel, hvis noget af følgende gælder dig:

Lave blodtal

Zejula giver lave blodtal, f.eks. et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel (anæmi)), hvide blodlegemer (neutropeni) eller blodplader (trombocytopeni). De tegn og symptomer, du skal holde øje med, er bl.a. feber eller infektion samt unormale blå mærker eller blødning (læs mere i punkt 4). Lægen vil teste dit blod med jævne mellemrum under hele behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Lave blodtal kan i sjældne tilfælde være tegn på alvorligere problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML). Lægen vil måske teste din knoglemarv for at undersøge, om det er tilfældet.

Højt blodtryk

Zejula kan forårsage højt blodtryk, der i nogle tilfælde kan være alvorligt. Lægen måler dit blodtryk med jævne mellemrum under hele din behandling. Han/hun kan også give dig medicin mod højt blodtryk og eventuelt justere din Zejula-dosis. Lægen kan anbefale dig at måle blodtrykket hjemme og give dig instruktioner i, hvornår lægen skal kontaktes i tilfælde af, at dit blodtryk stiger.

Posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

En sjælden neurologisk bivirkning kaldet PRES er blevet forbundet med Zejula-behandling. Hvis du har hovedpine, synsændringer, forvirring eller krampeanfald, med eller uden forhøjet blodtryk, skal du kontakte lægen.

**Børn og unge**

Børn under 18 år må ikke få Zejula. Dette lægemiddel er ikke undersøgt til denne aldersgruppe.

**Brug af anden medicin sammen med Zejula**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Zejula kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker. Det er især vigtigt, at du nævner eventuelle lægemidler, der indeholder det aktive stof metformin (bruges til at sænke blodsukkeret), da din læge muligvis skal justere dosis af metformin.

**Graviditet**

Zejula må ikke tages under graviditet, da det kan skade barnet. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Zejula, og du skal blive ved med at bruge sikker prævention i 6 måneder efter, at du har taget den sidste dosis. Lægen vil bede dig bekræfte, at du ikke er gravid, og du vil få taget en graviditetstest, før du starter behandlingen. Kontakt straks lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Zejula.

**Amning**

Du må ikke tage Zejula, hvis du ammer, da man ikke ved, om det udskilles i mælken. Hvis du ammer, skal du holde op, før du begynder at tage Zejula, og du må først begynde at amme igen 1 måned efter, at du har taget din sidste dosis. Spørg lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan føle dig svag, ufokuseret, træt eller svimmel, når du tager Zejula, og det påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Udvis forsigtighed, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**Zejula indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

**3. Sådan skal du tage Zejula**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

*Kræft i æggestokkene, der har responderet på første behandling med kemoterapi baseret på platin*

Den anbefalede startdosis er 200 mg (to 100 mg tabletter), der tages sammen én gang dagligt uden mad (mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid) eller sammen med et let måltid. Hvis du vejer ≥ 77 kg og har et blodpladetal ≥ 150.000/μl før start af behandlingen, er den anbefalede startdosis 300 mg (tre 100 mg tabletter), der tages sammen én gang dagligt uden mad (mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid) eller sammen med et let måltid.

*Kræft i æggestokkene, der er kommet tilbage*

Den anbefalede startdosis er 300 mg (tre 100 mg tabletter), der tages samlet én gang dagligt uden mad (mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid) eller sammen med et let måltid.

Tag Zejula på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Hvis du tager Zejula ved sengetid, kan det hjælpe med til at undertrykke kvalme.

Lægen kan justere din startdosis, hvis du har problemer med din lever.

Lægen kan anbefale en lavere dosis, hvis du får bivirkninger (såsom kvalme, træthed, unormal blødning, unormale blå mærker, blodmangel).

Lægen kontrollerer dig med jævne mellemrum, og du vil normalt kunne fortsætte med at tage Zejula, så længe du har fordel af det og ikke har uacceptable bivirkninger.

**Hvis du har taget for meget Zejula**

Kontakt straks lægen, hvis du tager mere end din normale dosis.

**Hvis du har glemt at tage Zejula**

Du må ikke tage en ekstra dosis, hvis du glemmer en dosis eller kaster op efter, at du har taget Zejula. Tag din næste dosis på det normalt planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Kontakt straks lægen, hvis du får nogen af følgende ALVORLIGE bivirkninger, da du kan have behov for akut behandling:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

• Blå mærker eller blødning, der varer længere end normalt, hvis du kommer til skade – dette kan være tegn på et lavt antal blodplader (trombocytopeni).

• Åndenød, udtalt træthed, bleg hud eller hurtig puls – dette kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel (anæmi)).

• Feber eller infektion – et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) kan medføre øget risiko for infektioner. Tegnene kan være feber, kulderystelser, svaghed eller forvirring, hoste, smerter eller en brændende fornemmelse, når du tisser. Nogle infektioner kan være alvorlige og kan have dødelig udgang.

• Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni).

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

• Allergisk reaktion (herunder alvorlig allergisk reaktion, der kan være livstruende). Tegn på dette inkluderer hævede og kløende udslæt (nældefeber) og hævelse – nogle gange i ansigtet eller munden (angioødem), hvilket medfører åndedrætsbesvær og kollaps eller tab af bevidsthed.

• Lavt antal blodlegemer på grund af et problem i knoglemarven eller blodkræft stammende fra knoglemarven 'myelodysplastisk syndrom' (MDS) eller 'akut myeloid leukæmi' (AML).

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

• Feber med lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni)

• Nedsat antal af røde og hvide blodlegemer samt blodplader (pancytopeni)

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

• Pludselig stigning i blodtrykket, hvilket kan være et medicinsk nødstilfælde, der kan føre til organskade eller være livstruende.

• En hjernesygdom med symptomer, der inkluderer krampeanfald, hovedpine, forvirring og synsændringer (posterior reversibelt encefalopati syndrom eller PRES), som er et medicinsk nødstilfælde, der kan føre til organskade eller være livstruende.

Tal med lægen, hvis du får andre bivirkninger. De kan omfatte:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

• Kvalme

• Nedsat antal hvide blodlegemer

• Nedsat antal blodplader

* Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)

• Træthed

• Svaghed

• Forstoppelse

• Opkastning

• Mavesmerter

• Søvnløshed

• Hovedpine

• Nedsat appetit

• Løbende eller tilstoppet næse

• Diarré

• Åndenød

• Rygsmerter

• Ledsmerter

• Højt blodtryk

• Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)

• Svimmelhed

• Hoste

• Urinvejsinfektion

• Palpitationer (føles, som om hjertet springer slag over eller slår hårdere end normalt)

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

• Reaktioner ved udsættelse for lys, der ligner solskoldninger

• Hævelse i fødder, ankler, ben og/eller hænder

• Lavt kaliumniveau i blodet

• Betændelse eller hævelse i luftvejene mellem mund og næse og lungerne, bronkitis

• Oppustet mave

• Følelse af bekymring, nervøsitet eller utryghed

• Følelse af tristhed, depression

• Næseblod

• Vægttab

• Muskelsmerter

* Nedsat koncentration, forståelse, hukommelse og evne til at tænke (nedsat kognitiv funktion)

• Øjenbetændelse

• Hurtig puls kan medføre svimmelhed, brystsmerter eller åndenød

• Mundtørhed

• Betændelse i munden og/eller fordøjelseskanalen

• Hududslæt

• Forhøjede blodprøveværdier

• Unormale blodprøveværdier

• Unormal smag i munden

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

* Forvirringstilstand
* Betændelse i lungerne, der kan forårsage åndenød og åndedrætsbesvær (ikke-infektiøs pneumonitis)

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige opbevaringsforhold, opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Zejula indeholder**

• Aktivt stof: niraparib. Hver filmovertrukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.

• Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkerne: crospovidon, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose (E 460), povidon (E 1201) silica, kolloidt vandfrit.

Tabletovertræk: polyvinylalkohol (E 1203), titandioxid (E 171), macrogol (E 1521), talkum (E 553b), sort jernoxid (E 172).

Dette lægemiddel indeholder lactose – se punkt 2 for yderligere oplysninger.

**Udseende og pakningsstørrelser**

Zejula 100 mg filmovertrukne tabletter er grå, ovalformet og mærket med ”100” på den ene side og ”Zejula” på den anden.

De filmovertrukne tabletter er pakket i blisterpakninger eller børnesikret blisterpakninger med

• 84 filmovertrukne tabletter

* 56 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

**Fremstiller**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

Filmovertrukne tabletter

Millmount Healthcare Ltd.

Block 7, City North Business Campus,

Stamullen, Co Meath

Irland

Glaxo Wellcome, S.A.   
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 | **Lietuva**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 370 80000334 |
| **България**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Teл.: + 359 80018205 | **Luxembourg/Luxemburg**  GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  Belgique/Belgien  Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00 |
| **Česká republika**  GlaxoSmithKline, s.r.o.  Tel: + 420 222 001 111  cz.info@gsk.com | **Magyarország**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel.: + 36 80088309 |
| **Danmark**  GlaxoSmithKline Pharma A/S  Tlf.: + 45 36 35 91 00  dk-info@gsk.com | **Malta**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 356 80065004 |
| **Deutschland**  GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  produkt.info@gsk.com | **Nederland**  GlaxoSmithKline BV  Tel: + 31 (0)33 2081100 |
| **Eesti**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 372 8002640 | **Norge**  GlaxoSmithKline AS  Tlf: + 47 22 70 20 00 |
| **Ελλάδα**  GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.  Τηλ: + 30 210 68 82 100 | **Österreich**  GlaxoSmithKline Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 97075 0  at.info@gsk.com |
| **España**  GlaxoSmithKline, S.A.  Tel: + 34 900 202 700  es-ci@gsk.com | | **Polska**  GSK Services Sp. z o.o.  Tel.: + 48 (0)22 576 9000 |
| **France**  Laboratoire GlaxoSmithKline  Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  diam@gsk.com | | **Portugal**  GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 412 95 00  FI.PT@gsk.com |
| **Hrvatska**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: +385 800787089  **Ireland**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 353 (0)1 4955000 | | **România**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 40 800672524  **Slovenija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 386 80688869 |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | | **Slovenská republika**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 421 800500589 |
| **Italia**  GlaxoSmithKline S.p.A.  Tel: + 39 (0)45 7741111 | | **Suomi/Finland**  GlaxoSmithKline Oy  Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 |
| **Κύπρος**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Τηλ: + 357 80070017 | | **Sverige**  GlaxoSmithKline AB  Tel: + 46 (0)8 638 93 00  info.produkt@gsk.com |
| **Latvija**  GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  Tel: + 371 80205045 | |  |

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>