

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 trombocytaltal $\geq 150,000/\mu\text{l}$ 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/dag* (en 100 mg kapsel)

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

Tabel 2: Dosisændringer ved ikke-hæmatologiske bivirkninger	
Ikke-hæmatologisk behandlingsrelateret bivirkning af \geq grad 3 (iht. CTCAE*-kriterierne), hvor profylakse ikke anses for at være mulig, eller bivirkning varer ved trods behandling.	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none">• Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning.• Genoptag Zejula ved nedsat dosisniveau i henhold til tabel 1.
	Anden forekomst: <ul style="list-style-type: none">• 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 \geq 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	<ul style="list-style-type: none">• Hos patienter med et trombocytaltal på $\leq 10.000/\mu\text{l}$ bør trombocyttransfusion overvejes. Hvis der er andre risikofaktorer for blødning, såsom samtidig administration af antikoagulantia eller

Tabel 3: Dosisændringer ved hæmatologiske bivirkninger	
	<p>trombocythæmmere, skal det overvejes at afbryde disse lægemidler og/eller anvende transfusion for at øge trombocytallet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genoptag Zejula i nedsat dosis.
Trombocytaltal < 100.000/µl	<p>Første forekomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg det komplette blodtal ugentligt, indtil trombocytallet igen er $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Genoptag Zejula i samme eller nedsat dosis i henhold til tabel 1 baseret på en klinisk vurdering. • Hvis trombocytallet på noget tidspunkt er $< 75.000/\mu\text{l}$, genoptages behandlingen ved nedsat dosis i henhold til tabel 1.
	<p>Anden forekomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil trombocytallet igen er $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. • Seponer Zejula, hvis trombocytallet 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 1 gang dagligt.
Neutrofilital < 1.000/µl eller hæmoglobin < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil neutrofilitallet igen er $\geq 1.500/\mu\text{l}$, eller hæmoglobin igen er $\geq 9 \text{ g/dl}$. • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. • Seponer Zejula, hvis neutrofilitallet 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 1 gang dagligt.
Bekræftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> • 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) \leq 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 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 trombocytaltal 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 trombocytaltallet, 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 af patienterne havde også knoglemarvssuppression i anamnesen. I NOVA-studiet var forekomsten af MDS/AML højere i gBRCAmut kohorten (7,4 %) end i ikke-gBRCAmut 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, hovedpine, 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

Andre lægemidlers indvirkning på niraparib

Niraparib er et substrat for CYP'er (CYP1A2 og CYP3A4)

Niraparib er et substrat for carboxylestaser (CE'er) og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT'er) *in vivo*. Den oxidative metabolisering af niraparib er minimal *in vivo*. Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP-enzymen (f.eks. itraconazol, ritonavir og clarithromycin) eller inducerer CYP-enzymen (f.eks. rifampicin, carbamazepin og phenytoin).

Niraparib som substrat for effluxtransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). På grund af dets høje permeabilitet og biotilgængelighed er risikoen for klinisk relevante interaktioner med lægemidler, der hæmmer disse transportører, usandsynlig. Der kræves derfor ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-gp (f.eks. amiodaron, verapamil) eller BCRP (f.eks. osimertinib, velpatasvir og eltrombopag).

Niraparib er ikke et substrat for galdealkalisk transportpumpen (BSEP) eller multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2). Den vigtigste primære metabolit, M1, er ikke et substrat for P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib er ikke et substrat for multidrug and toxin extrusion (MATE)-1 eller 2, mens M1 er et substrat for begge.

Niraparib som et substrat for hepatiske optagelsestransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hverken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) eller organisk kationtransportør 1 (OCT1). Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer optagelsestransportørerne OATP1B1 eller 1B3 (f.eks. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (f.eks. dolutegravir).

Niraparib som et substrat for renale optagelsestransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hverken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportør 1 (OAT1), 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 2 (OCT2). Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer optagelsestransportørerne OAT1 (f.eks. probenecid), OAT3 (f.eks. probenecid, diclofenac) eller OCT2 optagelsestransportører (f.eks. cimetidin, quinidin).

Niraparibs indvirkning på andre lægemidler

Hæmning af CYP'er (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

Hverken niraparib eller M1 hæmmer nogen aktivt stof-metaboliserende CYP-enzym, dvs. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5.

Selvom der ikke forventes nogen hæmning af CYP3A4 i leveren, er muligheden for hæmning af CYP3A4 i tarmen ikke klarlagt ved relevante niraparib-koncentrationer. Derfor bør der udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, hvis metabolisering er CYP3A4-afhængig, og især stoffer, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, quetiapin og halofantrin).

Hæmning af UDP-glucuronosyltransferaser (UGT'er)

Niraparib udviste ikke hæmmende virkning på UGT isoformerne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) ved op til 200 µM *in vitro*. Derfor er potentialet for en klinisk relevant hæmning af UGT'er fra niraparib minimal.

Induktion af CYP'er (CYP1A2 og CYP3A4)

Hverken niraparib eller M1 er en CYP3A4-inducer *in vitro*. *In vitro* er niraparib en svag inducer af CYP1A2 ved høje koncentrationer, og den kliniske relevans af denne virkning kan ikke udelukkes helt. M1 er ikke en CYP1A2-inducer. Derfor bør der udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, hvis metabolisme er CYP1A2-afhængig, og navnlig stoffer, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. clozapin, theophyllin og ropinirol).

Hæmning af effluxtransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ikke en hæmmer af BSEP eller MRP2. *In vitro* hæmmer niraparib P-gp meget svagt og BCRP med en IC₅₀ på hhv. 161 µm og 5,8 µm. Derfor kan en klinisk relevant interaktion, der er relateret til en hæmning af disse effluxtransportører, ikke udelukkes, selvom det er usandsynligt. Forsigtighed tilrådes derfor, når niraparib kombineres med substrater for BCRP (irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og methotrexat).

Niraparib hæmmer MATE1 og -2 med en IC₅₀ på hhv. 0,18 µm og ≤ 0,14 µm. Øgede plasma-koncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater for disse transportere (f.eks. metformin), kan ikke udelukkes.

Den vigtigste primære metabolit, M1, synes ikke at være en hæmmer af P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eller MATE1/2.

Hæmning af hepatiske optagelsestransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hverken niraparib eller M1 er en hæmmer af organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) eller 1B3 (OATP1B3).

In vitro er niraparib en svag hæmmer af organisk kationtransportør 1 (OCT1) med en IC₅₀ på 34,4 µm. Der bør udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, der er underlagt optagelsestransport via OCT1, f.eks. metformin.

Hæmning af renale optagelsestransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hverken niraparib eller M1 hæmmer organisk aniontransportør 1 (OAT1), 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 2 (OCT2).

Alle kliniske studier er kun udført hos voksne.

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 spermatogenesis 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 $\geq 10\%$ 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 trombocytaltal, neutropeni, mavesmerter, nedsat appetit, diarré, dyspnø, hypertension, asteni, svimmelhed, nedsat neutrofilantal, 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$). 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 Bronchitis, konjunktivitis	Ikke almindelig Urinvejsinfektion, bronchitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi**	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi**
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	Ikke almindelig

Organklasse	Hyppeghed af alle CTCAE*-grader	Hyppeghed af CTCAE*-grad 3 eller 4
	Overfølsomhed [†]	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit Almindelig Hypokaliæmi	Almindelig Hypokaliæmi Ikke almindelig Nedsat appetit
Psykkiske forstyrrelser	Meget almindelig Insomni Almindelig Angst, depression, nedsat kognitiv funktion ^{††} Ikke almindelig Forvirringstilstand	Ikke almindelig Søvnløshed, angst, depression, forvirringstilstand
Nervesystemet	Meget almindelig Hovedpine, svimmelhed Almindelig Dysgeusi Sjælden Posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)**	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 Rygsmarter, artralgi Almindelig Myalgi	Ikke almindelig Rygsmarter, artralgi, myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Træthed, asteni Almindelig Perifert ødem	Almindelig Træthed, asteni
Undersøgelser	Almindelig Forhøjet	Almindelig Forhøjet

Organklasse	Hyppeghed af alle CTCAE*-grader	Hyppeghed af CTCAE*-grad 3 eller 4
	gammaglutamyltransferase, forhøjet ASAT, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet ALAT, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, væggtab	gammaglutamyltransferase, forhøjet ALAT Ikke almindelig Forhøjet ASAT, forhøjet alkalisk fosfatase

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

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

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

†† 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 trombocytaltal, 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 studierne havde patienter, der var egnede til behandling med Zejula, følgende hæmatologiske parametre ved *baseline*: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1,500$ 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 trombocytaltal, 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 de patienter, som fik Zejula, trombocytopeni af alle grader, og 34 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3/4. Hos patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på mindre end $180 \times 10^9/\text{l}$ 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 studiet oplevede 48 ud af 367 (13 %) 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* trombocytalt lavere end $180 \times 10^9/l$. Ca. 76 % af patienterne med lavt trombocytalt ($< 180 \times 10^9/l$) 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 være 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 erythrocyttransfusioner. 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 de patienter, som fik Zejula, 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 granulocyt-kolonistimulerende 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 *gBRCA*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 *gBRCA*mut-bærere. Nogle af patienterne havde tidligere haft kræft eller knoglemarvssuppression.

I PRIMA-studiet var forekomsten af MDS/AML 0,8 % hos patienter, der fik Zejula, og 0,4 % hos patienter, der fik placebo.

I NOVA-studiet 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 *gBRCA*mut- og ikke-*gBRCA*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). Seponering på grund af hypertension forekom hos 0 % af patienterne.

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](#).

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-enzymene PARP-1 og PARP-2, der spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro*-studier har vist, at niraparib-induceret cytotoxicitet 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 cytotoxicitet 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* trombocytal $\geq 150,000/\mu\text{l}$ administreret 300 mg niraparib (n = 34) eller placebo dagligt (n = 21), mens patienter med en *baseline* kropsvægt < 77 kg eller *baseline* trombocytal $< 150,000/\mu\text{l}$ 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 \pm 3 dage).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), bestemt ved *blinded independent central review* (BICR) efter RECIST, version 1.1. Samlet overlevelse (OS) var et vigtigt sekundært mål. PFS-undersøgelse blev udført hierarkisk: først hos den HR-*deficiente* population, derefter i den samlede population. Den mediane alder på 62 rangerede fra 32 til 85 år blandt patienter randomiseret til niraparib og fra 33 til 88 år blandt patienter 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 tumorsted 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 niraparib patienter 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).

Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og OS (tabel 5).

Tabel 5: Effekteresultater – PRIMA (fastlagt ved BICR)

	HR-deficient population		Samlet population	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
PFS median (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	
PFS2 Hazard ratio (95 % KI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

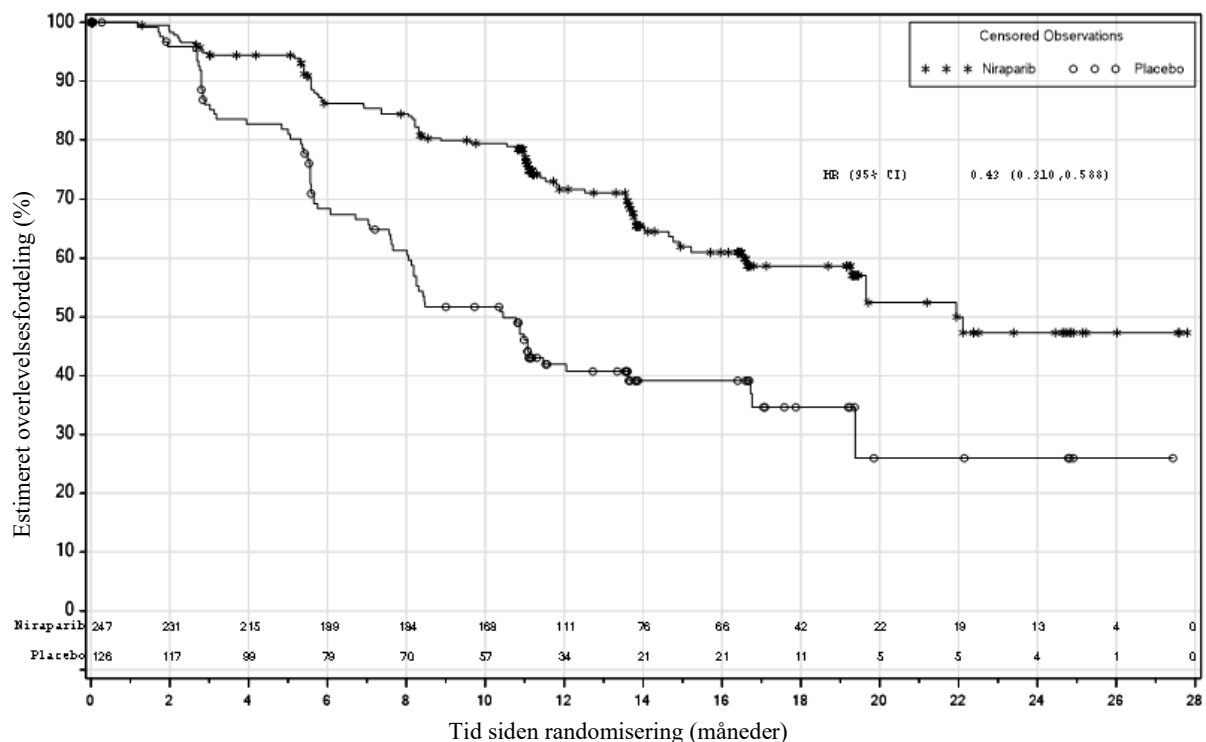
PFS = progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar; OS = Samlet overlevelse

PFS2 = PFS efter den første efterfølgende behandling.

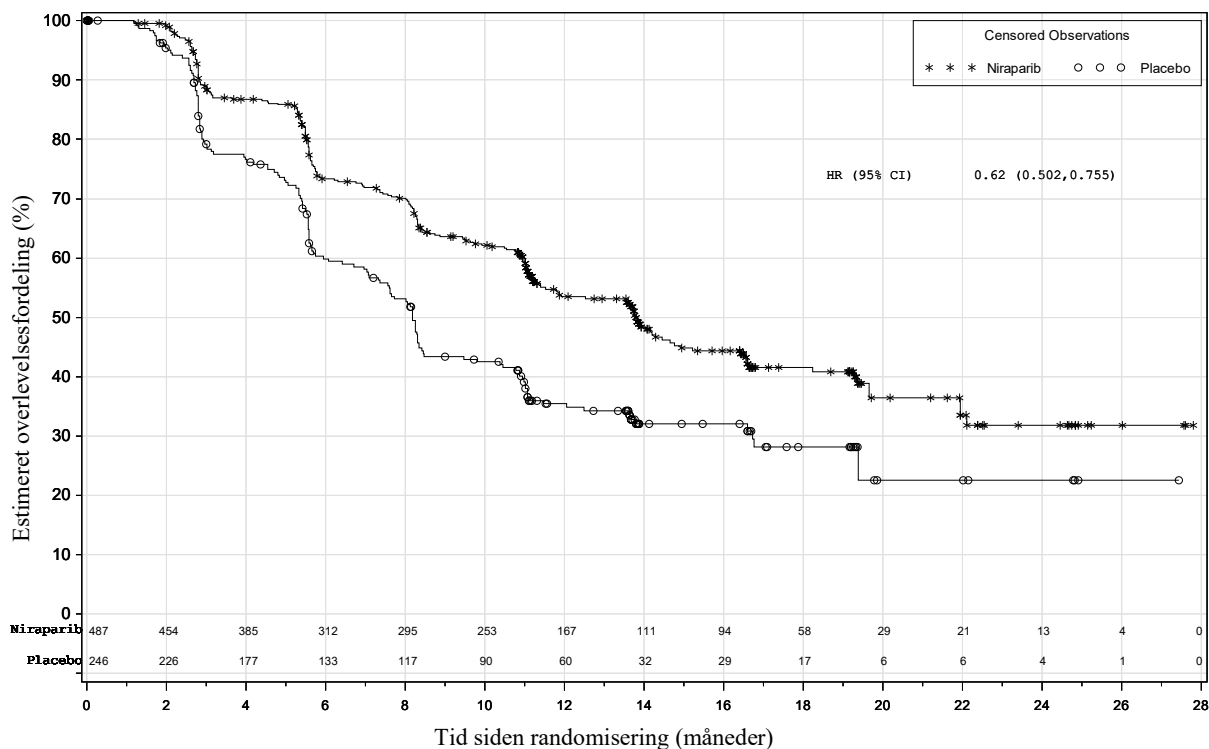
*Ved tidspunktet for primær PFS-analyse var den estimerede overlevelse 2 år efter randomisering 84 % for patienter, der fik Zejula, sammenlignet med 77 % for patienter, der fik placebo i den samlede population.

Data for PFS2 og OS er endnu ikke modne.

Figur 1: Progressionsfri overlevelse hos patienter med HR-deficiente tumorer – PRIMA (ITT population, N = 373)



Figur 2: Progressionsfri overlevelse i den samlede population – PRIMA (ITT population, N = 733)



Subgruppeanalyser

I den HR-deficiente population blev der observeret en hazard ratio på 0,40 (95 % KI: 0,27; 0,62) hos subgruppen af patienter med *BRC*Amut 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). I den HR-*proficiente* population (N = 249), blev der observeret 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 trombocytantal ved *baseline*, blev sammenlignelig virkning (investigator-vurderet PFS) observeret med en 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 behandlingsevne sammenlignet med 300 mg dosis.

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-niveaue 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* (*gBRCA*) mutation i kimplanen. Inden for hver kohorte blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til niraparib eller placebo. Patienterne blev placeret i *gBRCA*mut-kohorten baseret på blodprøver for *gBRCA*-analyse, der blev taget før randomisering. Der blev udført test for tumor *BRCA* (*tBRCA*)-mutation og HRD ved hjælp af HRD-testen på tumorevne, 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 *gBRCA*mut-kohorten og ikke-*gBRCA*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, sygdoms karakteristika ved *baseline* og tidligere behandlingsanamnese var generelt velafbalanceret mellem niraparib- og placeboarmene i kohorterne *gBRCA*mut (n = 203) og ikke-*gBRCA*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 *gBRCA*mut og ikke-*gBRCA*mut. De fleste patienter var i alderen 18-64 år (78 %), var kaukasiske (86 %) og havde en ECOG-performancestatus på 0 (68 %).

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

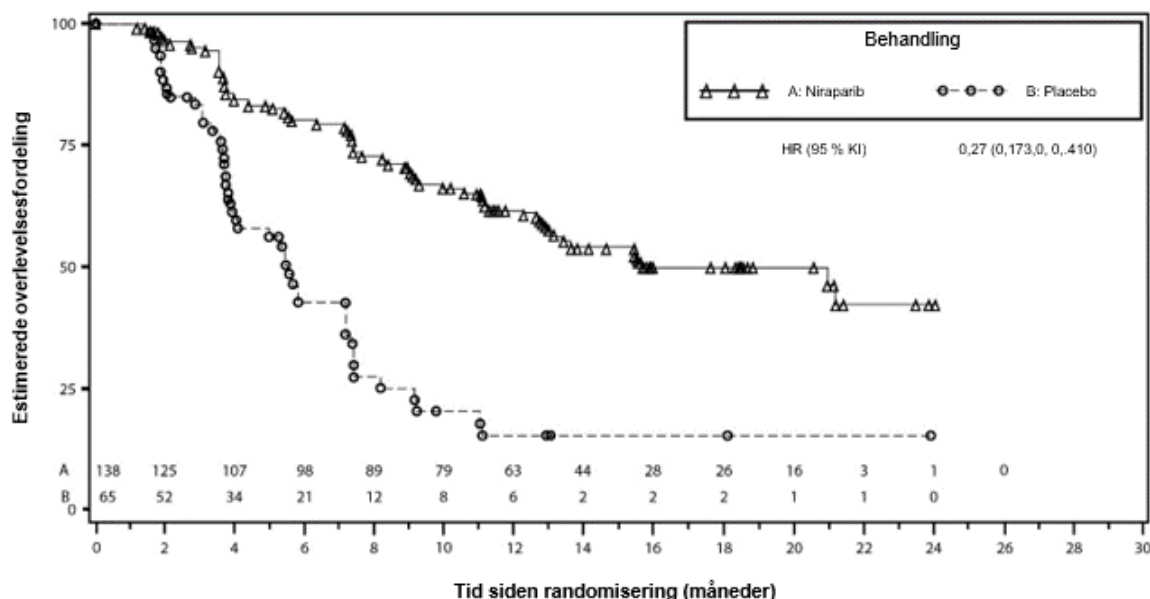
Studiet mødte sit primære mål med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedligeholdelsesmonoterapi med niraparib sammenlignet med placebo i *gBRCA*mut-kohorten samt i ikke-*gBRCA*mut-kohorten overordnet set. Tabel 6 og figur 3 og 4 viser resultaterne for det primære endepunkt PFS for primær effekt-populationerne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

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

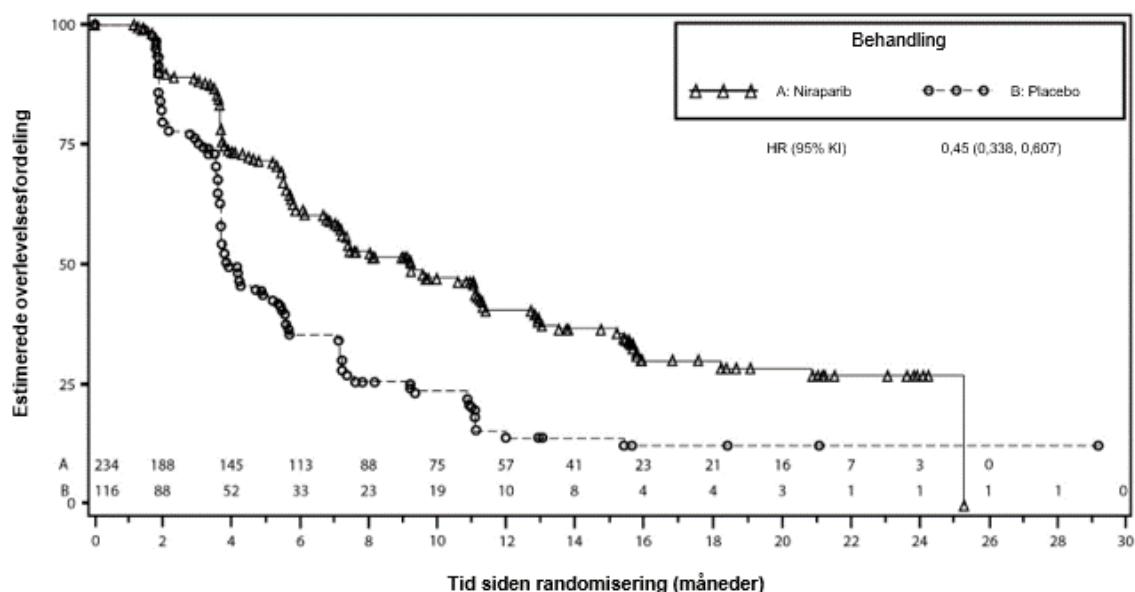
	<i>gBRCA</i> mut-kohorte		Ikke- <i>gBRCA</i> mut-kohorte	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
PFS-median (95 % KI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio (Nir:plac) (95 % KI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

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

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i *gBRCA*mut-kohorten baseret på IRC-vurdering - NOVA (ITT-population, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i ikke-*gBRCA*mut-kohorten overordnet set baseret på IRC-vurdering - NOVA (ITT-population, N = 350)



Sekundære effektendepunkter i NOVA

Ved den endelige analyse var median PFS2 i *gBRCA*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-*gBRCA*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 *gBRCA*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 *gBRCA*mut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-*gBRCA*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-*gBRCA*mut-kohorten var 79 %.

Data for patientrapporterede resultater fra validerede undersøgelsværktøjer (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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis på 300 mg niraparib under faste kunne niraparib måles i plasma i løbet af 30 minutter, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af niraparib blev nået på ca. 3 timer [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Efter flere orale doser niraparib fra 30 mg til 400 mg én gang dagligt var akkumuleringen af niraparib ca. 2 til 3 gange så stor.

De systemiske eksponeringer for niraparib (C_{max} 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 31 %.

Et samtidigt måltid med højt fedtindhold havde ingen signifikant indvirkning på niraparibs farmakokinetik efter administration af 300 mg niraparib kapsler.

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 C_{max} , AUC_{last} 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 (V_d/F) 1,311 l (baseret på en patient på 70 kg) hos cancerpatienter (CV 116 %), hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling af niraparib.

Biotransformation

Niraparib metaboliseres primært af carboxylestaser (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 ($t_{1/2}$) på 48-51 timer (ca. 2 dage). I en farmakokinetisk populationsanalyse var niraparibs tilsyneladende totale clearance (CL/F) 16,5 l/h hos cancerpatienter (CV 23,4 %).

Niraparib elimineres primært via leveren/galdevejene og nyrerne. Efter oral administration af en enkelt dosis [^{14}C]-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.

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 (7-17 % højere eksponering ved let nedsat nyrefunktion og 17-38 % højere eksponering ved moderat nedsat 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 AUC_{inf} for niraparib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (n = 8) 1,56 (90% KI: 1,06, 2,30) gange større end AUC_{inf} 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 C_{\max} 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. Dosisjustering i henhold til kropsvægt er ikke påkrævet fra et farmakokinetisk synspunkt.

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det set, at niraparibs clearance faldt med stigende alder. Den gennemsnitlige eksponering hos en 91-årig patient blev forudset til at være 23 % højere end hos en 30-årig patient. Alderens indflydelse vurderes ikke at give anledning til dosisjustering.

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

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 enkelt-doser niraparib de intracellulære niveauer af dopamin og metabolitter i cortex. Reduceret lokomotorisk aktivitet blev observeret i et ud af to enkelt-dosisstudier 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 mutagen i en bakteriel revers mutationsanalyse (Ames), men var klastogen 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 Hjælpstoffer

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 <http://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 trombocytaltal $\geq 150,000/\mu\text{l}$ 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/dag* (en 100 mg tablet)

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

Tabel 2: Dosisændringer ved ikke-hæmatologiske bivirkninger	
Ikke-hæmatologisk behandlingsrelateret bivirkning af \geq grad 3 (iht. CTCAE*-kriterierne), hvor profylakse ikke anses for at være mulig, eller bivirkning varer ved trods behandling.	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage eller indtil bedring af bivirkning. Genoptag Zejula ved nedsat dosisniveau i henhold til tabel 1.
	Anden forekomst: <ul style="list-style-type: none"> 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 \geq 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	<ul style="list-style-type: none"> Hos patienter med et trombocytaltal på $\leq 10.000/\mu\text{l}$ 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 trombocytallet. Genoptag Zejula i nedsat dosis.
Trombocytaltal $< 100.000/\mu\text{l}$	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg det

Tabel 3: Dosisændringer ved hæmatologiske bivirkninger	
	<p>komplette blodtal ugentligt, indtil trombocytallet igen er $\geq 100.000/\mu\text{l}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genoptag Zejula i samme eller nedsat dosis i henhold til tabel 1 baseret på en klinisk vurdering. • Hvis trombocytallet på noget tidspunkt er $< 75.000/\mu\text{l}$, genoptages behandlingen ved nedsat dosis i henhold til tabel 1.
	<p>Anden forekomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil trombocytallet igen er $\geq 100.000/\mu\text{l}$. • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. • Seponer Zejula, hvis trombocytallet 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 1 gang dagligt.
Neutrofilital $< 1.000/\mu\text{l}$ eller hæmoglobin $< 8 \text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold Zejula i maksimalt 28 dage, og overvåg blodtallene ugentligt, indtil neutrofilitallet igen er $\geq 1.500/\mu\text{l}$, eller hæmoglobin igen er $\geq 9 \text{ g/dl}$. • Genoptag Zejula i nedsat dosis i henhold til tabel 1. • Seponer Zejula, hvis neutrofilitallet 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 1 gang dagligt.
Bekræftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> • 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) \leq 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 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 trombocytaltal 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 trombocytaltallet, 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 af patienterne havde også knoglemarvssuppression i anamnesen. I NOVA-studiet var forekomsten af MDS/AML højere i *gBRCA*mut kohorten (7,4 %) end i ikke-*gBRCA*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, hovedpine, 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 cytotoxiske lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis niraparib anvendes i kombination med vacciner, immunsupprimerende midler eller med andre cytotoxiske lægemidler.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på niraparib

Niraparib er et substrat for CYP'er (CYP1A2 og CYP3A4)

Niraparib er et substrat for carboxylestaser (CE'er) og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT'er) *in vivo*. Den oxidative metabolisering af niraparib er minimal *in vivo*. Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP-enzymet (f.eks. itraconazol, ritonavir og clarithromycin) eller inducerer CYP-enzymet (f.eks. rifampicin, carbamazepin og phenytoin).

Niraparib som substrat for effluxtransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). På grund af dets høje permeabilitet og biotilgængelighed er risikoen for klinisk relevante interaktioner med lægemidler, der hæmmer disse transportører, usandsynlig. Der kræves derfor ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres sammen med lægemidler, der hæmmer P-gp (f.eks. amiodaron, verapamil) eller BCRP (f.eks. osimertinib, velpatasvir og eltrombopag).

Niraparib er ikke et substrat for galdesalteksportpumpen (BSEP) eller multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2). Den vigtigste primære metabolit, M1, er ikke et substrat for P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib er ikke et substrat for multidrug and toxin extrusion (MATE)-1 eller 2, mens M1 er et substrat for begge.

Niraparib som et substrat for hepatiske optagelsestransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hverken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) eller organisk kationtransportør 1 (OCT1). Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer optagelsestransportørerne OATP1B1 eller 1B3 (f.eks. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (f.eks. dolutegravir).

Niraparib som et substrat for renale optagelsestransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hverken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportør 1 (OAT1), 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 2 (OCT2). Der kræves ingen dosisjustering af Zejula, når det administreres samtidig med lægemidler, der hæmmer optagelsestransportørerne OAT1 (f.eks. probenecid), OAT3 (f.eks. probenecid, diclofenac) eller OCT2 optagelsestransportører (f.eks. cimetidin, quinidin).

Niraparibs indvirkning på andre lægemidler

Hæmning af CYP'er (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

Hverken niraparib eller M1 hæmmer nogen aktivt stof-metaboliserende CYP-enzymet, dvs. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5.

Selvom der ikke forventes nogen hæmning af CYP3A4 i leveren, er muligheden for hæmning af CYP3A4 i tarmen ikke klarlagt ved relevante niraparib-koncentrationer. Derfor bør der udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, hvis metabolisering er CYP3A4-afhængig, og især stoffer, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, quetiapin og halofantrin).

Hæmning af UDP-glucuronosyltransferaser (UGT'er)

Niraparib udviste ikke hæmmende virkning på UGT isoformerne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) ved op til 200 µM *in vitro*. Derfor er potentialet for en klinisk relevant hæmning af UGT'er fra niraparib minimal.

Induktion af CYP'er (CYP1A2 og CYP3A4)

Hverken niraparib eller M1 er en CYP3A4-inducer *in vitro*. *In vitro* er niraparib en svag inducer af CYP1A2 ved høje koncentrationer, og den kliniske relevans af denne virkning kan ikke udelukkes helt. M1 er ikke en CYP1A2-inducer. 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-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ikke en hæmmer af BSEP eller MRP2. *In vitro* hæmmer niraparib P-gp meget svagt og BCRP med en IC₅₀ på hhv. 161 µm og 5,8 µm. Derfor kan en klinisk relevant interaktion, der er relateret til en hæmning af disse effluxtransportører, ikke udelukkes, selvom det er usandsynligt. Forsigtighed tilrådes derfor, når niraparib kombineres med substrater for BCRP (irinotecan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og methotrexat).

Niraparib hæmmer MATE1 og -2 med en IC₅₀ på hhv. 0,18 µm og ≤ 0,14 µm. Øgede plasma-koncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater for disse transportere (f.eks. metformin), kan ikke udelukkes.

Den vigtigste primære metabolit, M1, synes ikke at være en hæmmer af P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eller MATE1/2.

Hæmning af hepatiske optagelsestransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

Hverken niraparib eller M1 er en hæmmer af organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) eller 1B3 (OATP1B3).

In vitro er niraparib en svag hæmmer af organisk kationtransportør 1 (OCT1) med en IC₅₀ på 34,4 µm. Der bør udvises forsigtighed, når niraparib kombineres med aktive stoffer, der er underlagt optagelsestransport via OCT1, f.eks. metformin.

Hæmning af renale optagelsestransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

Hverken niraparib eller M1 hæmmer organisk aniontransportør 1 (OAT1), 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 2 (OCT2).

Alle kliniske studier er kun udført hos voksne.

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 spermatogenesis 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 $\geq 10\%$ 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 trombocytaltal, neutropeni, mavesmerter, nedsat appetit, diarré, dyspnø, hypertension, asteni, svimmelhed, nedsat neutrofilantal, 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og 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 Bronchitis, konjunktivitis	Ikke almindelig Urinvejsinfektion, bronchitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi**	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi**
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 Overfølsomhed [†]	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 funktion ^{††}	Ikke almindelig Søvnløshed, angst, depression, forvirringstilstand

Organklasse	Hyppighed af alle CTCAE*-grader	Hyppighed af CTCAE*-grad 3 eller 4
	Ikke almindelig Forvirringstilstand	
Nervesystemet	Meget almindelig Hovedpine, svimmelhed Almindelig Dysgeusi Sjælden Posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES)**	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 Rygsmerte, artralgi Almindelig Myalgi	Ikke almindelig Rygsmerte, 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.

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

† Herunder overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktoide reaktioner, lægemiddeludslæt,

angioødem og urticaria.

†† 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 trombocytaltal, 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 studierne havde patienter, der var egnede til behandling med Zejula, følgende hæmatologiske parametre ved *baseline*: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1,500$ 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 trombocytaltal, 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 de patienter, som fik Zejula, trombocytopeni af alle grader, og 34 % af patienterne oplevede trombocytopeni af grad 3/4. Hos patienter med et trombocytaltal ved *baseline* på mindre end $180 \times 10^9/\text{l}$ 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 studiet oplevede 48 ud af 367 (13 %) 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* trombocytaltal lavere end $180 \times 10^9/\text{l}$. Ca. 76 % af patienterne med lavt trombocytaltal ($< 180 \times 10^9/\text{l}$) 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 være 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 erythrocyttransfusioner. 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 de patienter, som fik Zejula, 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 granulocyt-kolonistimulerende 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 *gBRCA*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 *gBRCA*mut-bærere. Nogle af patienterne havde tidligere haft kræft eller knoglemarvssuppression.

I PRIMA-studiet var forekomsten af MDS/AML 0,8 % hos patienter, der fik Zejula, og 0,4 % hos patienter, der fik placebo.

I NOVA-studiet 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 *gBRCA*mut- og ikke-*gBRCA*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). Seponering på grund af hypertension forekom hos 0 % af patienterne.

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](#).

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-enzymene PARP-1 og PARP-2, der spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro*-studier har vist, at niraparib-induceret cytotoxicitet 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 cytotoxicitet 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* trombocytal $\geq 150,000/\mu\text{l}$ administreret 300 mg niraparib (n = 34) eller placebo dagligt (n = 21), mens patienter med en *baseline* kropsvægt < 77 kg eller *baseline* trombocytal $< 150,000/\mu\text{l}$ 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 \pm 3 dage).

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), bestemt ved *blinded independent central review* (BICR) efter RECIST, version 1.1. Samlet overlevelse (OS) var et vigtigt sekundært mål. PFS-undersøgelse blev udført hierarkisk: først hos den HR-*deficiente* population, derefter i den samlede population. Den mediane alder på 62 rangerede fra 32 til 85 år blandt patienter randomiseret til niraparib og fra 33 til 88 år blandt patienter 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 tumorsted hos de fleste patienter (\geq 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 niraparib patienter 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).

Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter den første efterfølgende behandling (PFS2) og OS (tabel 5).

Tabel 5: Effektræsultater – PRIMA (fastlagt ved BICR)

	HR- <i>deficient</i> population		Samlet population	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
PFS median (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	
PFS2 Hazard ratio (95 % KI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Hazard ratio (95 % KI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

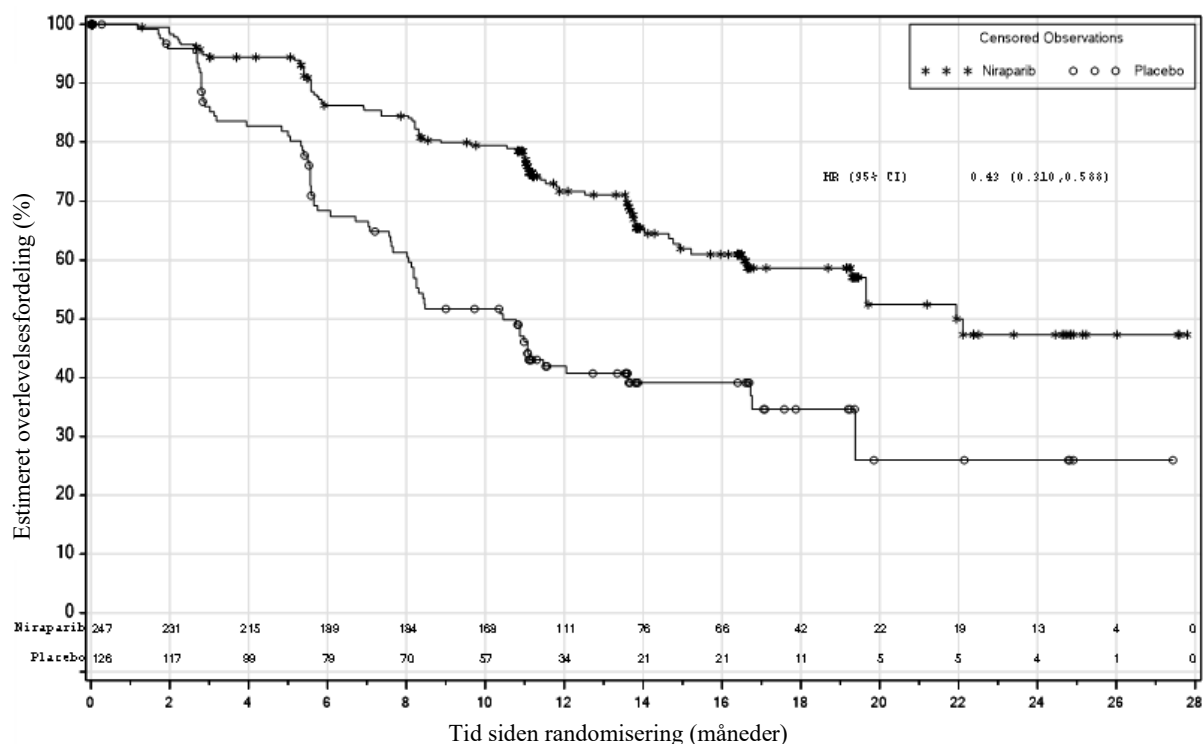
PFS = progressionsfri overlevelse; KI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar; OS = Samlet overlevelse

PFS2 = PFS efter den første efterfølgende behandling.

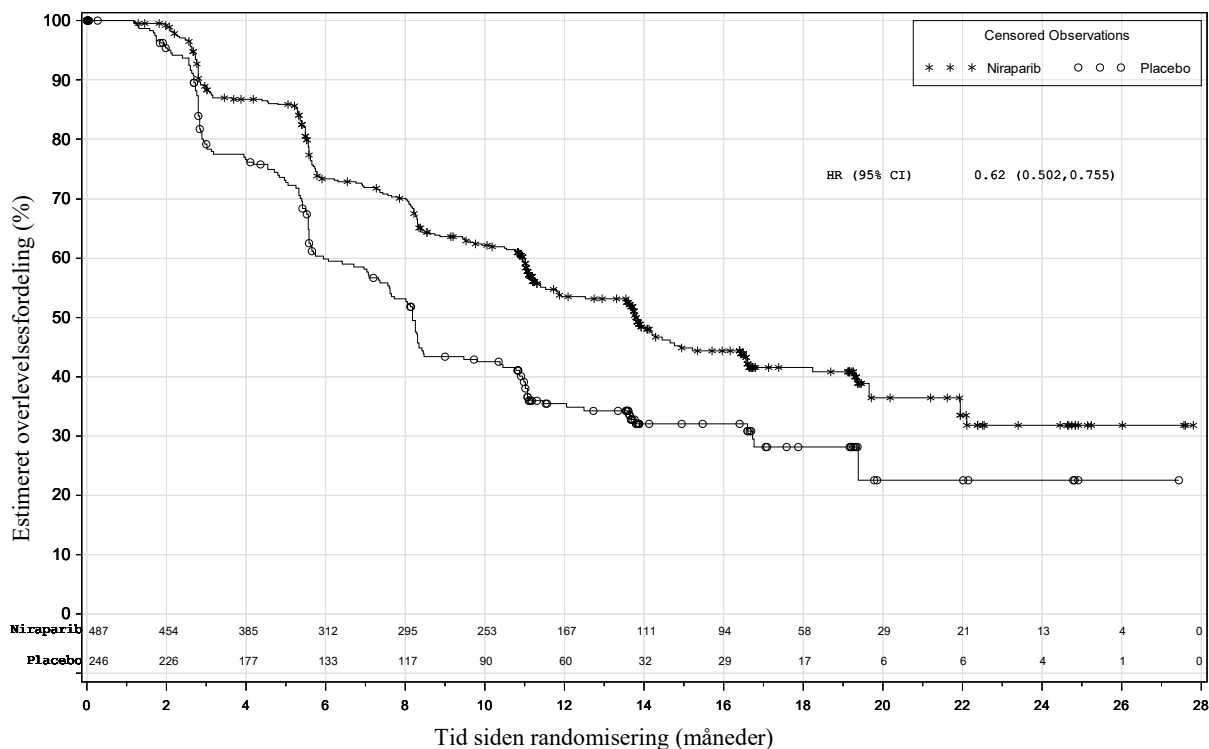
*Ved tidspunktet for primær PFS-analyse var den estimerede overlevelse 2 år efter randomisering 84 % for patienter, der fik Zejula, sammenlignet med 77 % for patienter, der fik placebo i den samlede population.

Data for PFS2 og OS er endnu ikke modne.

Figur 1: Progressionsfri overlevelse hos patienter med HR-deficiente tumorer - PRIMA (ITT population, N = 373)



Figur 2: Progressionsfri overlevelse i den samlede population - PRIMA (ITT population, N = 733)



Subgruppeanalyser

I den HR-deficiente population blev der observeret en hazard ratio på 0,40 (95 % KI: 0,27; 0,62) hos subgruppen af patienter med *BRC*Amut 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). I den HR-*proficiente* population (N = 249), blev der observeret 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 trombocytal ved *baseline*, blev sammenlignelig virkning (investigator-vurderet PFS) observeret med en 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 behandlingsevne sammenlignet med 300 mg dosis.

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* (*gBRCA*) mutation i kimplanen. Inden for hver kohorte blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til niraparib eller placebo. Patienterne blev placeret i *gBRCA*mut-kohorten baseret på blodprøver for *gBRCA*-analyse, der blev taget før randomisering. Der blev udført test for tumor *BRCA* (*tBRCA*)-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 *gBRCA*mut-kohorten og ikke-*gBRCA*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, sygdoms karakteristika ved *baseline* og tidligere behandlingsanamnese var generelt velafbalanceret mellem niraparib- og placeboarmene i kohorterne *gBRCA*mut (n = 203) og ikke-*gBRCA*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 *gBRCA*mut og ikke-*gBRCA*mut. De fleste patienter var i alderen 18-64 år (78 %), var kaukasiske (86 %) og havde en ECOG-performancestatus på 0 (68 %).

I *gBRCA*mut-kohorten var det mediane antal behandlingscykluser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 14 og 7 cykluser). 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-*gBRCA*mut-kohorten overordnet set var det mediane antal behandlingscykluser højere i niraparib-armen end i placeboarmen (hhv. 8 og 5 cykluser). Der var flere patienter i niraparib-gruppen end i placebogruppen, der fortsatte behandling i mere end 12 måneder (hhv. 34,2 % og 21,1 %).

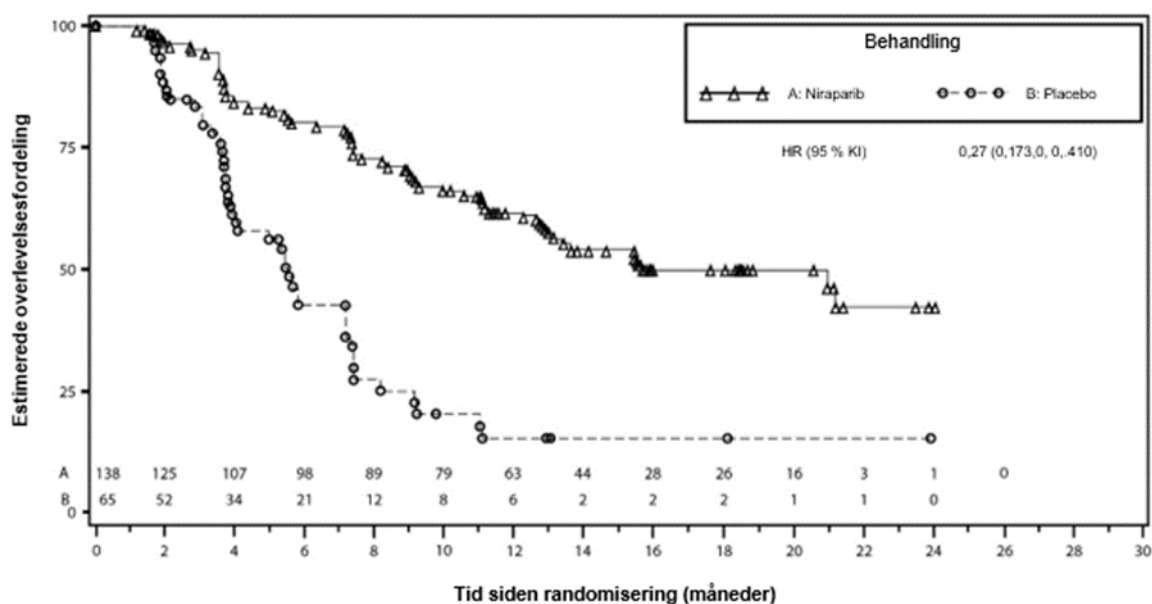
Studiet mødte sit primære mål med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedligeholdelsesmonoterapi med niraparib sammenlignet med placebo i *gBRCA*mut-kohorten samt i ikke-*gBRCA*mut-kohorten overordnet set. Tabel 6 og figur 3 og 4 viser resultaterne for det primære endepunkt PFS for primær effekt-populationerne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

Tabel 6: Sammen drag af resultaterne for det primære formål i NOVA-studiet

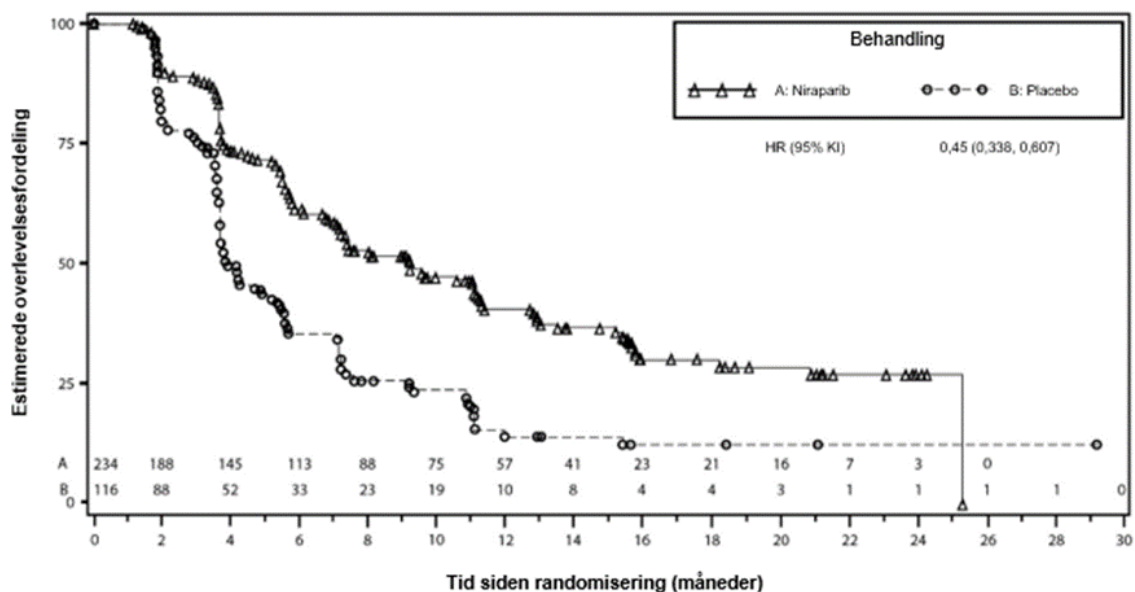
	<i>gBRCA</i> mut-kohorte		Ikke- <i>gBRCA</i> mut-kohorte	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
PFS-median (95 % KI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio (Nir:plac) (95 % KI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

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

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i *gBRCA*mut-kohorten baseret på IRC-vurdering – NOVA (ITT-population, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse i ikke-gBRCAmut-kohorten overordnet set baseret på IRC-vurdering – NOVA (ITT-population, N = 350)



Sekundære effektendepunkter i NOVA

Ved den endelige analyse var median PFS2 i gBRCAmut-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-gBRCAmut-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 gBRCAmut-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 gBRCAmut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-gBRCAmut-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-gBRCAmut-kohorten var 79 %.

Data for patientrapporterede resultater fra validerede undersøgelsværktøjer (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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis på 300 mg niraparib under faste kunne niraparib måles i plasma i løbet af 30 minutter, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af niraparib blev nået på ca. 3 timer [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Efter flere orale doser niraparib fra 30 mg til 400 mg én gang dagligt var akkumuleringen af niraparib ca. 2 til 3 gange så stor.

De systemiske eksponeringer for niraparib (C_{max} 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 31 %.

Efter et måltid med højt fedtindhold hos patienter med solide tumorer var C_{\max} og AUC_{inf} 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 C_{\max} , AUC_{last} 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 (V_d/F) 1,311 l (baseret på en patient på 70 kg) hos cancerpatienter (CV 116 %), hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling af niraparib.

Biotransformation

Niraparib metaboliseres primært af carboxylestaser (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 ($t_{1/2}$) på 48-51 timer (ca. 2 dage). I en farmakokinetisk populationsanalyse var niraparibs tilsyneladende totale clearance (CL/F) 16,5 l/h hos cancerpatienter (CV 23,4 %).

Niraparib elimineres primært via leveren/galdevejene og nyrerne. Efter oral administration af en enkelt dosis [^{14}C]-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.

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 (7-17 % højere eksponering ved let nedsat nyrefunktion og 17-38 % højere eksponering ved moderat nedsat 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 AUC_{inf} for niraparib hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (n = 8) 1,56 (90 % KI: 1,06, 2,30) gange større end AUC_{inf} 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 C_{\max} 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. Dosisjustering i henhold til kropsvægt er ikke påkrævet fra et farmakokinetisk synspunkt.

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det set, at niraparibs clearance faldt med stigende alder. Den gennemsnitlige eksponering hos en 91-årig patient blev forudset til at være 23 % højere end hos en 30-årig patient. Alderens indflydelse vurderes ikke at give anledning til dosisjustering.

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

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 enkelt-doser niraparib de intracellulære niveauer af dopamin og metabolitter i cortex. Reduceret lokomotorisk aktivitet blev observeret i et ud af to enkelt-dosisstudier 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 Hjælpstoffer

Tabletterne

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 <http://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.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at undersøge niraparibs virkning ved vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med fremskreden epitelial (FIGO stadie III og IV) høj-grads ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der har responderet (fuldkomment eller delvist) efter fuldført behandling med første linje platinbaseret kemoterapi yderligere, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige OS analyse og opdaterede analyser for TFST, PFS-2 samt resultater af næste anticancerbehandling fra PRIMA-studiet.	31. december 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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, æggelejerne (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.

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 $\geq 150,000/\mu\text{l}$ 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, brystsmertter 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-infektøs 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](#). 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 rødt 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
Тел.: + 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 Α.Ε.Β.Ε.
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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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, æggelejerne (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.

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 $\geq 150,000/\mu\text{l}$ 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)

- Reaktionen 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, bronchitis
- 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, bryst smerter 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-infektøs 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](#). 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, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zejula indeholder

- Aktivt stof: niraparib. Hver filmovertrukket tablet indeholder niraparibtosylatmonohydrat svarende til 100 mg niraparib.
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: crosповidon, 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
Тел.: + 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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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