

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 254,5 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Höljet till varje hård kapsel innehåller också färgämnet tartrazin (E 102) [0,0172 mg].

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Hård kapsel, cirka 22 mm × 8 mm; vit underdel med ”100 mg” tryckt med svart färg och lila överdel med ”Niraparib” tryckt med vit färg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserad cytostatika.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

#### Dosering

Dosen är trehårda 100 mg-kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg.

Patienterna bör uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag. Administrering vid sänggående kan vara en möjlig metod att hantera illamående.

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression.

#### *Missad dos*

Om en patient missar en dos ska nästa dos tas vid påföljande ordinarie doseringstillfälle.

### Dosjusteringar vid biverkningar

Rekommendationer för hantering av biverkningar finns i tabell 1. I allmänhet rekommenderas att man först gör ett uppehåll i behandlingen (men inte mer än 28 dagar i följd) för att låta patienten återhämta sig från biverkningen och därefter startar om med samma dos. Om biverkningen skulle återkomma rekommenderas en reduktion av dosen. Om biverkningar kvarstår efter ett behandlingsuppehåll på 28 dagar rekommenderas att Zejula sätts ut permanent. Om biverkningarna inte kan hanteras med behandlingsuppehåll och dosreduktion, rekommenderas att Zejula sätts ut permanent.

Dosreduktioner kan göras baserat på biverkningar. Rekommenderad första dosreduktion är från trehårda kapslar dagligen (300 mg) till tvåhårda kapslar dagligen (200 mg). Om ytterligare dosreduktion krävs, kan en andra dosreduktion från tvåhårda kapslar dagligen (200 mg) till en kapsel dagligen (100 mg) göras.

Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar finns angivna i tabell 1 och 2.

<b>Tabell 1: Dosmodifieringar vid icke-hematologiska biverkningar</b>	
Icke-hematologisk behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad* $\geq 3$ där profylax inte anses vara möjlig eller biverkningen kvarstår trots behandling	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none"><li>Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört.</li><li>Återuppta Zejula i reducerad dos (200 mg/dag).</li></ul>
	Andra förekomsten: <ul style="list-style-type: none"><li>Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört.</li><li>Återuppta Zejula i reducerad dos (100 mg/dag).</li></ul>
Behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad $\geq 3$ som varar i mer än 28 dagar medan patienten behandlas med Zejula 100 mg/dag	Sätt ut behandlingen permanent.

\*CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

<b>Tabell 2: Dosmodifieringar vid hematologiska biverkningar</b>	
Hematologiska biverkningar har observerats under behandling med Zejula, särskilt under den inledande fasen av behandlingen. Det rekommenderas att man kontrollerar blodstatus varje vecka under den första behandlingsmånaden och vid behov modifierar dosen. Efter den första månaden rekommenderas att man kontrollerar blodstatus en gång i månaden och regelbundet därefter (se avsnitt 4.4). Baserat på individuella laboratorievärden kan det vara motiverat med kontroll varje vecka under den andra månaden.	
Hematologisk biverkning som kräver transfusion eller stödbehandling med hematopoetisk tillväxtfaktor	<ul style="list-style-type: none"><li>För patienter med trombocytantal <math>\leq 10\ 000/\mu\text{l}</math> bör trombocyttransfusion övervägas. Om det finns andra riskfaktorer för blödning, såsom samtidig administrering av antikoagulantia eller trombocythämmande läkemedel, ska man överväga att sätta ut dessa substanser och/eller utföra en transfusion vid ett högre trombocytantal.</li><li>Återuppta Zejula i reducerad dos.</li></ul>
Trombocytantal $< 100\ 000/\mu\text{l}$	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none"><li>Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li><li>Återuppta Zejula i samma eller reducerad dos baserat på klinisk utvärdering.</li><li>Om trombocytantalet vid något tillfälle är <math>&lt; 75\ 000/\mu\text{l}</math>, ska Zejula återupptas i reducerad dos.</li></ul>

<b>Tabell 2: Dosmodificeringar vid hematologiska biverkningar</b>	
	<p>Andra förekomsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>• Återuppta Zejula i reducerad dos.</li> <li>• Sätt ut Zejula permanent om trombocytantalet inte har återgått till godtagbara nivåer under 28 dagars behandlingsuppehåll, eller om patienten redan har fått dosen reducerad till 100 mg en gång dagligen.</li> </ul>
Neutrofiler $< 1\ 000/\mu\text{l}$ eller hemoglobin $< 8\ \text{g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills neutrofilantalet återgår till <math>\geq 1\ 500/\mu\text{l}</math> eller hemoglobin återgår till <math>\geq 9\ \text{g/dl}</math>.</li> <li>• Återuppta Zejula i reducerad dos.</li> <li>• Sätt ut Zejula permanent om neutrofiler och/eller hemoglobin inte har återgått till godtagbara värden under 28 dagars behandlingsuppehåll, eller om patienten redan har fått dosen reducerad till 100 mg en gång dagligen.</li> </ul>
Bekräftad diagnos på myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt ut Zejula permanent.</li> </ul>

#### *Patienter med låg kroppsvikt*

Cirka 25 % av patienterna i NOVA-studien vägde mindre än 58 kg, och cirka 25 % av patienterna vägde mer än 77 kg. Incidensen av biverkningar av grad 3 eller 4 var högre bland patienterna med låg vikt (78 %) än hos patienterna med hög vikt (53 %). Endast 13 % av patienterna med låg vikt låg kvar på en dos på 300 mg efter cykel 3. För patienter som väger mindre än 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter ( $\geq 65$  år). Det finns begränsade kliniska data för patienter i åldern 75 år eller äldre.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt, som genomgår hemodialys; iaktta försiktighet med dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion; iaktta försiktighet med dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med ECOG performance status 2-4*

Inga kliniska data finns tillgängliga för patienter med ECOG performance status 2-4.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för niraparib för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Oral användning. Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

Zejula kan tas utan hänsyn till måltider.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Hematologiska biverkningar

I NOVA-studien hade de patienter som uppfyllde kriterierna för behandling med Zejula följande hematologiska parametrar vid baseline: absolut neutrofilantal (ANC)  $\geq 1\,500$  celler/ $\mu\text{l}$ ; trombocyter  $\geq 100\,000$  celler/ $\mu\text{l}$  och hemoglobin  $\geq 9$  g/dl före behandling. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni) har rapporterats hos patienter som behandlades med Zejula. I NOVA-studien fick 48 av 367 patienter (13 %) blödning med åtföljande trombocytopeni; samtliga blödningshändelser som åtföljdes av trombocytopeni var av grad 1 eller 2 utom ett fall av petekier och hematom av grad 3, som observerades samtidigt med en allvarlig biverkning i form av pancytopeni. Trombocytopeni förekom oftare hos patienter vars trombocytantal vid baseline var lägre än  $180 \times 10^9/l$ . Cirka 76 % av patienterna med låga trombocytvärden vid baseline ( $< 180 \times 10^9/l$ ), som fick Zejula, fick trombocytopeni av någon grad, och 45 % av patienterna fick trombocytopeni av grad 3/4. Pancytopeni har observerats hos  $< 1$  % av patienterna som fått niraparib. Om en patient utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll, ska Zejula sättas ut permanent.

Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande 10 månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas för att monitorera kliniskt signifikanta förändringar av hematologiska parametrar under behandlingen (se avsnitt 4.2).

Om en patient utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll, ska Zejula sättas ut permanent.

På grund av risken för trombocytopeni ska antikoagulantia och läkemedel som man vet sänker trombocytantalet användas med försiktighet (se avsnitt 4.8).

#### Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos ett litet antal patienter som fick Zejula eller placebo. I den pivotala internationella fas 3-studien (ENGOT-OV16) var incidensen av MDS/AML hos patienter som fick niraparib (1,4 %) snarlik den hos patienter som fick placebo (1,1 %). Totalt har MDS/AML rapporterats hos 7 av 751 patienter (0,9 %) som behandlades med Zejula i kliniska studier.

Durationen för behandlingen med Zejula innan patienterna utvecklade MDS/AML varierade från 1 månad till  $> 2$  år. Fallen var typiska för sekundär, cancerbehandlingsrelaterad MDS/AML. Alla patienter hade fått multipla platinuminnehållande cytostatikaregimer, och många hade också fått andra DNA-skadande medel och strålbehandling. Vissa av patienterna hade anamnes på benmärgsdysplasi.

Om MDS och/eller AML bekräftas under behandling med Zejula, ska behandlingen sättas ut permanent och patienten behandlas på lämpligt sätt.

#### Hypertoni, inklusive hypertensiv kris

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris, har rapporterats vid användning av Zejula. Befintlig hypertoni ska vara under god kontroll innan behandling med Zejula påbörjas. Blodtrycket ska kontrolleras en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen med Zejula.

Hypertoni ska hanteras medicinskt med antihypertensiva läkemedel samt vid behov med dosjustering av Zejula (se avsnitt 4.2). I det kliniska programmet gjordes blodtrycksmätningar på dag 1 i varje 28-dagarscykel så länge patienten behandlades med Zejula. I de flesta fall kunde hypertoni hållas under god kontroll med hjälp av gängse antihypertensiv behandling, med eller utan dosjustering av Zejula (se avsnitt 4.2). Zejula ska sättas ut permanent vid hypertensiv kris eller om medicinskt signifikant hypertoni inte kan hållas under tillräckligt god kontroll med antihypertensiv behandling.

#### Graviditet/preventivmedel

Zejula ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte accepterar att använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Zejula (se avsnitt 4.6). Ett graviditetstest ska utföras på alla fertila kvinnor före behandling.

#### Laktos

Zejula hårda kapslar innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Tartrazin (E 102)

Detta läkemedel innehåller tartrazin (E 102), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakodynamiska interaktioner

Kombination av niraparib med vacciner eller immunsuppressiva medel har inte studerats.

Data om niraparib i kombination med cytotoxiska läkemedel är begränsade. Därför bör försiktighet iakttas om niraparib används i kombination med vacciner, immunsuppressiva medel eller andra cytotoxiska läkemedel.

#### Farmakokinetiska interaktioner

##### Andra läkemedels effekt på niraparib

##### *Niraparib som substrat för CYP-enzym (CYP1A2 och CYP3A4)*

Niraparib är ett substrat för karboxylesteraser (CE) och UDP-glukuronosyltransferaser (UGT) *in vivo*. Den oxidativa metaboliseringen av niraparib är minimal *in vivo*. Ingen dosjustering krävs för Zejula vid samtidig administrering med läkemedel som man vet hämmar CYP-enzym (t.ex. itrakonazol, ritonavir och klaritromycin) eller inducerar CYP-enzym (t.ex. rifampicin, karbamazepin och fenytoin).

##### *Niraparib som substrat för effluxtransportörer (P-gp, BCRP och MATE1/2)*

Niraparib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och BCRP (breast cancer resistance protein). På grund av dess höga permeabilitet och biotillgänglighet är dock risken för kliniskt relevanta interaktioner med läkemedel som hämmar dessa transportörer osannolik. Därför krävs ingen dosjustering för Zejula vid samtidig administrering med läkemedel som man vet hämmar P-gp (t.ex. amiodaron, verapamil) eller BCRP (t.ex. osimertinib, velpatasvir och eltrombopag).

Niraparib är inte ett substrat för gallsaltexportpumpen (bile salt export pump; BSEP). Den huvudsakliga primära metaboliten M1 är inte ett substrat för P-gp, BCRP eller BSEP. Niraparib är inte ett substrat för MATE 1 eller 2, medan M1 är ett substrat för båda.

##### *Niraparib som substrat för upptagstransportörer i levern (OATP1B1, OATP1B3 och OCT1)*

Varken niraparib eller M1 är substrat för organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) eller organisk katjontransportör 1 (OCT1). Ingen dosjustering krävs för Zejula vid samtidig administrering med läkemedel som man vet hämmar upptagstransportörerna OATP1B1 eller 1B3 (t.ex. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (t.ex. dolutegravir).

#### *Niraparib som substrat för upptagstransportörer i njuren (OAT1, OAT3 och OCT2)*

Varken niraparib eller M1 är substrat för organisk anjontransportör 1 (OAT1), 3 (OAT3) och organisk katjontransportör 2 (OCT2). Ingen dosjustering krävs för Zejula vid samtidig administrering med läkemedel som man vet hämmar upptagstransportörerna OAT1 (t.ex. probenecid) eller OAT3 (t.ex. probenecid, diklofenak) eller OCT2 (t.ex. cimetidin, kinidin).

#### *Niraparibs effekt på andra läkemedel*

#### *Hämning av CYP-enzym (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4)*

Varken niraparib eller M1 hämmar något av de CYP-enzym som metaboliserar aktiva substanser, d.v.s. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5.

Även om ingen hämning av CYP3A4 i levern är att förvänta, har potentialen att hämma CYP3A4 i tarmen inte fastställts vid relevanta koncentrationer av niraparib. Därför rekommenderas försiktighet när niraparib kombineras med aktiva substanser med CYP3A4-beroende metabolism och i synnerhet substanser med ett smalt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, quetiapin och halofantrin).

#### *Induktion av CYP-enzym (CYP1A2 och CYP3A4)*

Varken niraparib eller M1 inducerar CYP3A4 *in vitro*. *In vitro* har niraparib en svagt inducerande effekt på CYP1A2 vid höga koncentrationer, och man kan inte helt utesluta en klinisk relevans av denna effekt. M1 inducerar inte CYP1A2. Därför rekommenderas försiktighet när niraparib kombineras med aktiva substanser med CYP1A2-beroende metabolism och i synnerhet substanser med ett smalt terapeutiskt intervall (t.ex. klozapin, teofyllin och ropinirol).

#### *Hämning av effluxtransportörer (P-gp, BCRP, BSEP och MATE1/2)*

Niraparib hämmar inte BSEP. *In vitro* hämmar niraparib P-gp mycket svagt och BCRP med  $IC_{50} = 161 \mu M$  respektive  $5,8 \mu M$ . Därför kan en kliniskt relevant interaktion relaterad till hämning av dessa effluxtransportörer inte uteslutas, även om den är osannolik. Således rekommenderas försiktighet när niraparib kombineras med substrat för BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin och metotrexat).

Niraparib hämmar MATE 1 och 2 med  $IC_{50}$  på  $0,18 \mu M$  respektive  $\leq 0,14 \mu M$ . Man kan inte utesluta förhöjda plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat för dessa transportörer (t.ex. metformin).

Den huvudsakliga primära metaboliten M1 förefaller inte hämma P-gp, BCRP, BSEP eller MATE1/2.

#### *Hämning av upptagstransportörer i levern (OATP1B1, OATP1B3 och OCT1)*

Varken niraparib eller M1 hämmar organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) eller 1B3 (OATP1B3).

*In vitro* ger niraparib en svag hämning av organisk katjontransportör 1 (OCT1) med  $IC_{50} = 34,4 \mu M$ . Försiktighet rekommenderas när niraparib kombineras med aktiva substanser som genomgår upptagstransport förmedlad av OCT1, såsom metformin.

#### *Hämning av upptagstransportörer i njuren (OAT1, OAT3 och OCT2)*

Varken niraparib eller M1 hämmar organisk anjontransportör 1 (OAT1), 3 (OAT3) eller organisk katjontransportör 2 (OCT2).

Samtliga kliniska studier har utförts på vuxna.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska inte bli gravida under tiden de får behandling och inte vara gravida när behandlingen påbörjas. Ett graviditetstest ska utföras på alla fertila kvinnor före behandling. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Zejula.

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av niraparib i gravida kvinnor. Inga djurstudier av reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts. Baserat på verkningsmekanismen för niraparib skulle dock substansen kunna skada embryo och foster, inklusive ge embryoletala och teratogena skador, när den ges till en gravid kvinna. Zejula ska inte användas under graviditet.

### Amning

Det är okänt om niraparib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Amning är kontraindicerat under behandling med Zejula och under 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. En reversibel minskning av spermatogenesis observerades hos råttor och hundar (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zejula har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den pivotala ENGOT-OV16-studien var biverkningar som förekom hos  $\geq 10\%$  av patienterna som fick Zejula som monoterapi illamående, trombocytopeni, fatigue/asteni, anemi, förstoppning, kräkningar, buksmärta, neutropeni, sömnlöshet, huvudvärk, minskad aptit, nasofaryngit, diarré, dyspné, hypertoni, dyspepsi, ryggsmärta, yrsel, hosta, urinvägsinfektion, artralgi, palpitationer och smakrubbningar.

De vanligaste allvarliga biverkningarna med frekvens  $> 1\%$  (behandlingsutlösta frekvenser) var trombocytopeni och anemi.

### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats i ENGOT-OV16-studien hos patienter som fick Zejula som monoterapi (se tabell 3).

Biverkningsfrekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### **Tabell 3: Biverkningar: frekvenser baserade på biverkningar oavsett orsak\***



<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvens för alla CTCAE- grader</b>	<b>Frekvens för CTCAE-grad 3 eller 4</b>
Infektioner och infestationer	<b>Mycket vanliga</b> Urinvägsinfektion <b>Vanliga</b> Bronkit, konjunktivit	<b>Mindre vanliga</b> Urinvägsinfektion, bronkit
Blodet och lymfsystemet	<b>Mycket vanliga</b> Trombocytopeni, anemi, neutropeni <b>Vanliga</b> Leukopeni <b>Mindre vanliga</b> Pancytopeni	<b>Mycket vanliga</b> Trombocytopeni, anemi, neutropeni <b>Vanliga</b> Leukopeni <b>Mindre vanliga</b> Pancytopeni
Metabolism och nutrition	<b>Mycket vanliga</b> Minskad aptit <b>Vanliga</b> Hypokalemi	<b>Vanliga</b> Hypokalemi <b>Mindre vanliga</b> Minskad aptit
Psykiska störningar	<b>Mycket vanliga</b> Sömlöshet <b>Vanliga</b> Ångest, depression	<b>Mindre vanliga</b> Sömlöshet, ångest, depression
Centrala och perifera nervsystemet	<b>Mycket vanliga</b> Huvudvärk, yrsel, smakrubbingar	<b>Mindre vanliga</b> Huvudvärk
Hjärtat	<b>Mycket vanliga</b> Palpitationer <b>Vanliga</b> Takykardi	
Blodkärl	<b>Mycket vanliga</b> Hypertoni	<b>Vanliga</b> Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<b>Mycket vanliga</b> Dyspné, hosta, nasofaryngit <b>Vanliga</b> Näsblod	<b>Mindre vanliga</b> Dyspné
Magtarmkanalen	<b>Mycket vanliga</b> Illamående, förstoppning, kräkningar, buksmärtor, diarré, dyspepsi <b>Vanliga</b> Muntorrhet, bukdistension, slemhinneinflammation (inklusive mukositer), stomatit	<b>Vanliga</b> Illamående, kräkningar, bucsmärta <b>Mindre vanliga</b> Diarré, förstoppning, slemhinneinflammation (inklusive mukositer), stomatit, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	<b>Vanliga</b> Fotosensitivitet, hudutslag	<b>Mindre vanliga</b> Fotosensitivitet, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<b>Mycket vanliga</b> Ryggsmärta, artralgi <b>Vanliga</b> Myalgi	<b>Mindre vanliga</b> Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<b>Mycket vanliga</b> Fatigue, asteni <b>Vanliga</b> Perifert ödem	<b>Vanliga</b> Fatigue, asteni

Klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 eller 4
Undersökningar	<b>Vanliga</b> Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt ASAT, förhöjt blodkreatinin, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, viktninskning	<b>Mindre vanliga</b> Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet <b>Vanliga</b> Förhöjt gamma-glutamyltransferas

\* Frekvenserna är baserade på procent av användande patienter och biverkningar oavsett orsak.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni), inklusive kliniska diagnoser och/eller laboratoriefynd, uppträdde generellt tidigt under behandling med niraparib med en incidens som avtog med tiden.

#### *Trombocytopeni*

Cirka 60 % av patienterna som fick Zejula fick trombocytopeni av någon grad, och 34 % av patienterna fick trombocytopeni av grad 3/4. Hos patienter med trombocytvärden vid baseline under  $180 \times 10^9/l$  förekom trombocytopeni av någon grad hos 76 % och trombocytopeni av grad 3/4 hos 45 %. Mediantiden till debut av trombocytopeni oavsett grad var 22 dagar och av trombocytopeni av grad 3/4 var 23 dagar. Incidensen av nya fall av trombocytopeni efter det att intensiva dosmodifieringar hade genomförts under de två första månaderna av behandling från cykel 4 var 1,2 %. Mediandurationen för trombocytopeni oavsett grad var 23 dagar, och mediandurationen för trombocytopeni av grad 3/4 var 10 dagar. Patienter som behandlas med Zejula och som utvecklar trombocytopeni kan ha en ökad risk för blödning. I det kliniska programmet hanterades trombocytopeni genom regelbundna laboratoriekontroller, dosmodifiering och vid behov trombocyttransfusion (se avsnitt 4.2). Permanent utsättning till följd av trombocytopeni eller sänkt trombocytantal skedde hos cirka 3 % av patienterna.

#### *Anemi*

Cirka 50 % av patienterna fick anemi av någon grad, och 25 % fick anemi av grad 3/4. Mediantiden till debut av anemi oavsett grad var 42 dagar, och 85 dagar för grad 3/4. Mediandurationen för anemi oavsett grad var 63 dagar, och 8 dagar för anemi av grad 3/4. Anemi av någon grad kan kvarstå under behandling med Zejula. I det kliniska programmet hanterades anemi genom regelbundna laboratoriekontroller, dosmodifiering (se avsnitt 4.2) och vid behov erytrocyttransfusion. Permanent utsättning till följd av anemi skedde hos 1 % av patienterna.

#### *Neutropeni*

Cirka 30 % av patienterna som fick Zejula fick neutropeni av någon grad, och 20 % av patienterna fick neutropeni av grad 3/4. Mediantiden till debut av neutropeni oavsett grad var 27 dagar, och 29 dagar för grad 3/4. Mediandurationen för neutropeni oavsett grad var 26 dagar, och 13 dagar för grad 3/4. I det kliniska programmet hanterades neutropeni genom regelbundna laboratoriekontroller och dosmodifieringar (se avsnitt 4.2). Dessutom administrerades granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) till cirka 6 % av patienterna som behandlades med niraparib, som samtidig behandling mot neutropeni. Permanent utsättning till följd av neutropeni skedde hos 2 % av patienterna.

#### *Hypertoni*

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris, har rapporterats vid behandling med Zejula. Hypertoni av någon grad förekom hos 19,3 % av patienterna som behandlades med Zejula. Hypertoni av grad 3/4 förekom hos 8,2 % av patienterna. I det kliniska programmet hanterades hypertoni med antihypertensiva läkemedel. Permanent utsättning till följd av hypertoni skedde hos < 1 % av patienterna.

### Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Zejula, och symtomen på överdosering har inte fastställts. Vid överdosering bör läkare vidta allmänna understödjande åtgärder och ge symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX54.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Niraparib hämmar poly(ADP-ribos)polymeras (PARP)-enzymerna PARP-1 och PARP-2, som spelar en roll vid DNA-reparation. *In vitro*-studier har visat att niraparib-inducerad cytotoxicitet kan involvera hämning av enzymaktiviteten hos PARP och ökad bildning av PARP-DNA-komplex, vilket leder till DNA-skada, apoptos och celledöd. Ökad niraparib-inducerad cytotoxicitet observerades i tumörcellinjer med eller utan defekter i tumörsuppressorgenerna *BRCA* (BRCAst Cancer) 1 och 2. I ortotopa patientderiverade xenografftumörer (PDX) från höggradig, serös äggstockscancer, som odlades i möss, har niraparib visat sig minska tumörtillväxten i tumörer med *BRCA* 1- och 2-mutationer, tumörer med vildtyp av *BRCA* men defekt homolog rekombination (HR) och i tumörer som har vildtyp av *BRCA* och saknar påvisbar HR-defekt.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten för niraparib som underhållsbehandling studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell fas 3-studie (ENGOT-OV16/NOVA) på patienter med recidiverande höggradig, serös, epitelial äggstocks-, äggledar- eller primär peritonealcancer som var platinumkänsliga, definierat såsom fullständigt svar (CR) eller partiellt svar (PR) under mer än sex månader på den näst senaste platinumbaserade behandlingen. För att uppfylla kriterierna för behandling med niraparib ska patienten uppvisa ett svar (CR eller PR) efter avslutad sista platinumbaserad cytostatikakur. CA-125-nivåerna ska vara normala (eller sänkta > 90 % från baseline) efter den senaste platinumbehandlingen och vara stabila i minst 7 dagar. Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PARP-hämmare, inklusive Zejula. De patienter som uppfyllde kriterierna tilldelades till en av två kohorter baserat på resultaten av ett *BRCA*-mutationstest på könsceller. Inom varje kohort randomiserades patienterna till niraparib eller placebo enligt en fördelning 2:1. Patienterna tilldelades till *gBRCA*mut-kohorten baserat på blodprover för *gBRCA*-analys som togs före randomisering. Testning för t*BRCA*-mutation och defekt homolog rekombination (HRD) utfördes med hjälp av HRD-testet på tumörvävnad som erhållits vid tidpunkten för den initiala diagnosen eller vid tidpunkten för recidiv.

Randomiseringen inom varje kohort stratifierades efter tid till progression efter den näst sista platinumbehandlingen före rekryteringen till studien (6 till < 12 månader respektive ≥ 12 månader); användning eller ej av bevacizumab i samband med den näst sista eller sista platinumregimen; och bästa svar under den senaste platinumregimen (fullständigt svar respektive partiellt svar). Patienterna inledde behandlingen på cykel 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 300 mg eller matchad placebo administrerade en gång dagligen under kontinuerliga 28-dagarscykler. Klinikbesök gjordes efter varje cykel (efter 4 veckor ± 3 dagar).

I NOVA-studien hade 48 % av patienterna ett behandlingsuppehåll under cykel 1. Cirka 47 % av

patienterna startade om med reducerad dos i cykel 2.

Den vanligaste dosen hos niraparib-behandlade patienter i NOVA-studien var 200 mg.

Progressionsfri överlevnad fastställdes enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) eller kliniska tecken och symptom och stegring av CA-125. PFS mättes från tiden för randomisering (som inträffade upp till 8 veckor efter att cytostatikaregimen avslutats) till sjukdomsprogression eller död.

Analysen av primär effekt med avseende på PFS fastställdes genom blindad, central, oberoende bedömning och definierades prospektivt och utvärderades separat för gBRCAmut-kohorten och icke-gBRCAmut-kohorten.

Sekundära effektmått var cytostatikafritt intervall (CFI), tid till första efterföljande behandling (TFST), PFS efter den första efterföljande behandlingen (PFS2), tid till andra efterföljande behandling (TSST) och OS (total överlevnad).

Demografi, sjukdomskaraktäristika vid baseline och tidigare behandlingshistoria var generellt sett välbalanserade mellan niraparib- och placeboarmarna i gBRCAmut-kohorten (n = 203) och icke-gBRCAmut-kohorten (n = 350). Medianåldrarna varierade från 57 till 63 år för de olika behandlingarna och kohorterna. Lokalen för primärtumören var hos de flesta patienterna (> 80 %) inom varje kohort äggstocken; de flesta patienterna (> 84 %) hade tumörer med serös histologi. En hög andel av patienterna i båda behandlingsarmarna i båda kohorterna hade fått minst 3 tidigare cytostatikalinjer, inklusive 49 % respektive 34 % av niraparibpatienterna i gBRCAmut- respektive icke-gBRCAmut-kohorten. De flesta patienterna var i åldern 18-64 år (78 %), kaukasiska (86 %) och hade en ECOG performance status på 0 (68 %).

I gBRCAmut-kohorten var medianantalet behandlingscykler högre i niraparib-armen än i placeboarmen (14 respektive 7 cykler). Fler patienter i niraparibgruppen än i placebogruppen fortsatte behandlingen i mer än 12 månader (54,4 % respektive 16,9 %).

I den totala icke-gBRCAmut-kohorten var medianantalet behandlingscykler högre i niraparib-armen än i placeboarmen (8 respektive 5 cykler). Fler patienter i niraparibgruppen än i placebogruppen fortsatte behandlingen i mer än 12 månader (34,2 % respektive 21,1 %).

Studien uppfyllde sitt primära mål i form av statistiskt signifikant förbättrad PFS för underhållsbehandling med niraparib i monoterapi jämfört med placebo både i gBRCAmut-kohorten (HR 0,27; 95 % CI\* 0,173; 0,410; p < 0,0001) och i den totala icke-gBRCAmut-kohorten (HR 0,45; 95 % CI\* 0,338; 0,607; p < 0,0001). Tabell 4 visar resultaten för det primära effektmåttet PFS för de primära effektpopulationerna (gBRCAmut-kohorten och den totala icke-gBRCAmut-kohorten). En sensitivitetsanalys av prövar-PFS visade följande resultat för gBRCAmut-kohorten: HR 0,27 (95 % CI\* 0,182; 0,401; p < 0,0001); median-PFS 14,8 månader (95 % CI\* 12,0; 16,6) för niraparib och median-PFS 5,5 månader (95 % CI\* 4,9; 7,2) för placebo, och för icke-gBRCAmut-kohorten: HR 0,53 (95 % CI\* 0,405; 0,683; p < 0,0001); median-PFS 8,7 månader (95 % CI\* 7,3; 10,0) för niraparib och median-PFS 4,3 månader (95 % CI\* 3,7; 5,5) för placebo.

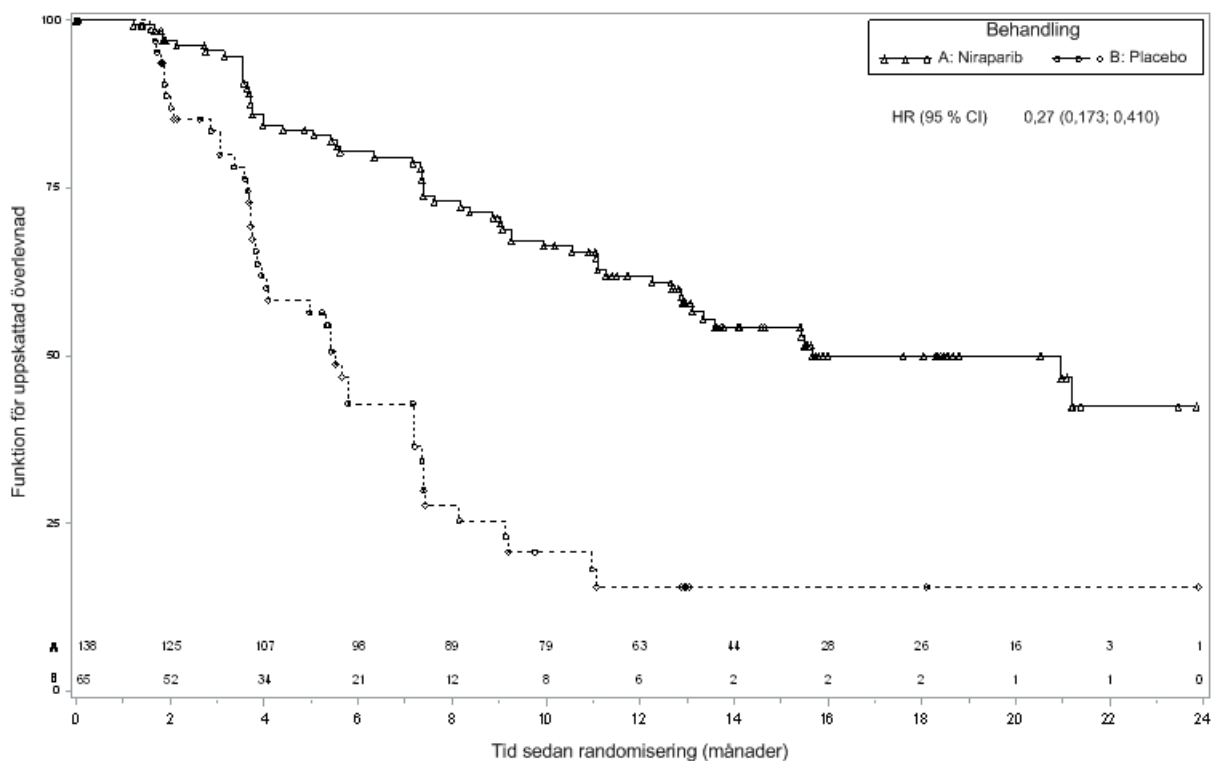
**Tabell 4: Sammanfattning av utfallen med avseende på det primära målet i ENGOT-OV16-studien**

	gBRCAmut-kohorten		Icke-gBRCAmut-kohorten	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
<b>Median-PFS (95 % CI*)</b>	<b>21,0</b> (12,9; NR)	<b>5,5</b> (3,8; 7,2)	<b>9,3</b> (7,2; 11,2)	<b>3,9</b> (3,7; 5,5)
<b>p-värde</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Risikkvot (HR)</b> (Nir:plac) (95 % CI*)	<b>0,27</b> (0,173; 0,410)		<b>0,45</b> (0,338; 0,607)	

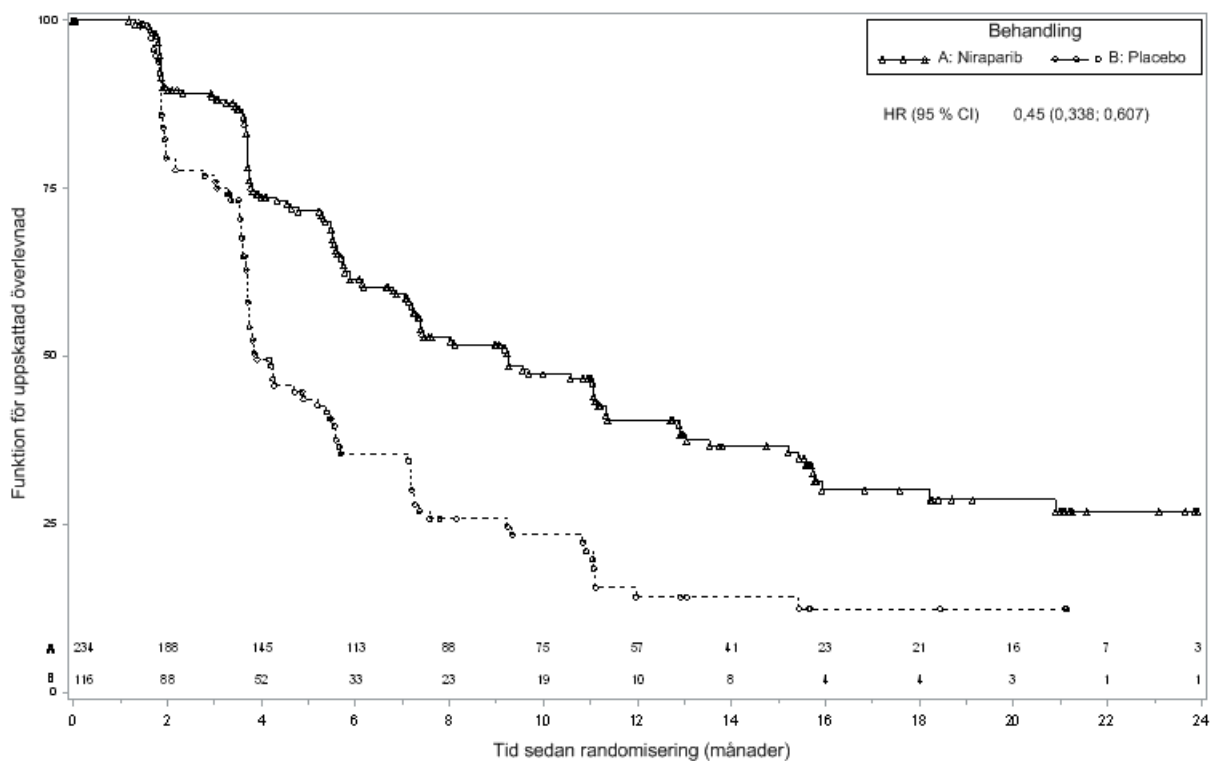
\* CI står för konfidensintervall

Innan studien avblindades, testades patienternas tumörer med avseende på förekomst av HRD med hjälp av ett experimentellt HRD-test som utvärderar tre indirekta mått på instabilitet hos tumörgenomet: förlust av heterozygositet, telomerisk allelisk obalans (TAI) och storskaliga tillståndsovergångar. I HRDpos-gruppen var riskkvoten 0,38 (95 % CI, 0,243; 0,586;  $p < 0,0001$ ). I HRDneg-gruppen var riskkvoten 0,58 (95 % CI, 0,361; 0,922;  $p = 0,0226$ ). Det experimentella testet kunde inte särskilja vilka patienter som skulle eller inte skulle få nytta av underhållsbehandling med niraparib.

**Figur 1: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i gBRCAmut-kohorten baserat på IRC-bedömning (ITT-populationen, N = 203)**



**Figur 2: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i den totala icke-gBRCAmut-kohorten baserat på IRC-bedömning (ITT-populationen, N = 350)**



De sekundära effektmått CFI, TFST och PFS2 uppvisade en statistiskt signifikant och ihållande behandlingseffekt till förmån för niraparib-behandlingsarmen i gBRCAmut-kohorten och den totala icke-gBRCAmut-kohorten (tabell 5).

**Tabell 5: Sekundära effektmått\***

Effektmått	gBRCAmut		icke-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Cytostatikafritt intervall				
Median (95 % CI) – mån	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
p-värde	< 0,001		< 0,001	
Risikkvot [95 % CI]	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Tid till första efterföljande behandling				
Median (95 % CI) – mån	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
p-värde	< 0,001		< 0,001	
Risikkvot [95 % CI]	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Progressionsfri överlevnad 2				
Median (95 % CI) – mån	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
p-värde	0,006		0,03	

Effektmått	gBRCAmut		icke-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Risikkvot [95 % CI]	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

\*CI=konfidensintervall, gBRCAmut =BRCA-mutation i könsceller och NR=ej uppnått

Data för patientrapporterat utfall (PRO-data) från validerade enkätverktyg (FOSI och EQ-5D) indikerar att niraparib-behandlade patienter inte rapporterade någon skillnad gentemot placebo för mått associerade med livskvalitet (QoL).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Zejula för alla grupper av den pediatrika populationen för äggstockscancer (exklusive rabdomyosarkom och germinalcellstumörer).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter administrering av en singeldos på 300 mg niraparib till fastande patienter var niraparib mätbart i plasma inom 30 minuter, och den genomsnittliga maximala koncentrationen i plasma ( $C_{max}$ ) för niraparib uppnåddes på cirka 3 timmar [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Efter multipla orala doser av niraparib på 30-400 mg en gång dagligen var ackumuleringen av niraparib cirka 2- till 3-faldig.

De systemiska exponeringarna ( $C_{max}$  och AUC) av niraparib ökade på ett dosproportionellt sätt när dosen av niraparib ökade från 30 mg till 400 mg. Den absoluta biotillgängligheten av niraparib är cirka 73 %, vilket tyder på en minimal första passage-effekt.

En samtidig, fettrik måltid påverkar inte signifikant farmakokinetiken för niraparib efter administrering av 300 mg niraparib.

### Distribution

Niraparib var måttligt proteinbundet i human plasma (83,0 %), huvudsakligen till serumalbumin. I en populationsfarmakokinetisk analys av niraparib var  $V_d/F$  hos cancerpatienter 1 074 l, vilket indikerar en omfattande vävnadsdistribution av niraparib.

### Metabolism

Niraparib metaboliseras främst av karboxylesteraser (CE) varvid det bildas en huvudsaklig, inaktiv metabolit M1. I en massbalansstudie var M1 och M10 (de senare bildade M1-glukuroniderna) de viktigaste cirkulerande metaboliterna.

### Eliminering

Efter en oral singeldos på 300 mg niraparib varierade den genomsnittliga terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för niraparib från 48 till 51 timmar (cirka 2 dygn). I en populationsfarmakokinetisk analys var det skenbara totala clearance (CL/F) för niraparib 16,2 l/h hos cancerpatienter.

Niraparib elimineras huvudsakligen via lever--galla och njurar. Efter oral administrering av en singeldos på 300 mg [ $^{14}C$ ]-niraparib återfanns i genomsnitt 86,2 % (intervall 71-91 %) av dosen i urin och avföring under 21 dagar. Utbytet av radioaktivitet i urinen utgjorde 47,5 % (intervall 33,4-60,2 %) och i avföring 38,8 % (intervall 28,3-47,0 %) av dosen. I poolade prover insamlade under 6 dagar återfanns 40,0 % av dosen i urinen, främst som metaboliter, och 31,6 % av dosen återfanns i avföringen, främst som oförändrat niraparib.

## Särskilda patientgrupper

### *Nedsatt njurfunktion*

I den populationsfarmakokinetiska analysen av data från kliniska studier på patienter påverkades inte niraparib-clearance av befintlig lätt nedsatt (CLCr < 90 till  $\geq$  60 ml/min) eller måttligt nedsatt (CLCr < 60 till  $\geq$  30 ml/min) njurfunktion. Inga patienter med befintlig kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt som genomgick hemodialys identifierades i de kliniska studierna (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

I den populationsfarmakokinetiska analysen av data från kliniska studier på patienter påverkades inte niraparib-clearance av befintlig lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för niraparib har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### *Ålder, vikt och etnicitet*

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade att ålder, vikt och etnicitet inte hade någon signifikant inverkan på farmakokinetiken för niraparib.

### *Pediatrik population*

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för niraparib hos pediatrika patienter.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Sekundär farmakologi

*In vitro* hämmade niraparib dopamintransportören DAT vid koncentrationsnivåer under de humana exponeringsnivåerna. Hos möss ökade singeldoser av niraparib de intracellulära nivåerna av DA och metaboliter i cortex. Minskad lokomotorisk aktivitet observerades i en av två singeldosstudier på möss. Den kliniska relevansen av dessa fynd är ej känd. Ingen effekt på beteendemässiga och/eller neurologiska parametrar har observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och hundar vid uppskattade exponeringsnivåer i CNS som liknar eller ligger under förväntade terapeutiska exponeringsnivåer.

### Toxicitet vid upprepad dosering

I orala toxicitetsstudier med upprepad dosering administrerades niraparib dagligen med upp till 3 månaders duration till råttor och hundar. Det huvudsakliga primära målorganet för toxicitet hos båda arterna var benmärgen, med associerade förändringar av perifera hematologiparametrar. Dessutom sågs en minskad spermatogenes hos båda arterna. Dessa fynd uppträdde vid exponeringsnivåer under dem som ses kliniskt och var till övervägande del reversibla inom 4 veckor efter att administreringen avslutats.

### Gentoxicitet

Niraparib var inte mutagent i ett återmutationstest på bakterier (Ames test) men var klastogent i ett mammalt kromosomaberrationstest *in vitro* och i ett mikrokärntest *in vivo* på råttbenmärg. Denna klastogenicitet är konsistent med en genomisk instabilitet till följd av niraparibs primära farmakologi och tyder på en potential för gentoxicitet hos människor.

### Reproduktionstoxikologi

Inga studier av reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts med niraparib.

### Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med niraparib.



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Magnesiumstearat  
Laktosmonohydrat

#### Kapselhölje

Titandioxid (E 171)  
Gelatin  
Briljantblått FCF (E 133)  
Erytrosin (E 127)  
Tartrazin (E 102)

#### Tryckfärg

Shellack (E 904)  
Propylenglykol (E 1520)  
Kaliumhydroxid (E 525)  
Svart järnoxid (E 172)  
Natriumhydroxid (E 524)  
Povidon (E 1201)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Perforerade endosblister av aclar/PVC/aluminiumfolie i kartonger med 84 × 1, 56 × 1 och 28 × 1 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London  
W1U 7EU  
Storbritannien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 november 2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg hårda kapslar  
niraparib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller niraparibtosylatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och tartrazin (E 102). Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

##### Hård kapsel

84 × 1 hårda kapslar

56 × 1 hårda kapslar

28 × 1 hårda kapslar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London  
W1U 7EU  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZEJULA

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zejula 100 mg kapslar  
niraparib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

TESARO UK Ltd

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Zejula 100 mg hårda kapslar niraparib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zejula är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zejula
3. Hur du tar Zejula
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zejula ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zejula är och vad det används för**

##### **Vad Zejula är och hur det fungerar**

Zejula innehåller den aktiva substansen niraparib. Niraparib är en typ av cancerläkemedel som kallas PARP-hämmare. PARP-hämmare blockerar ett enzym som kallas PARP (poly[adenosindifosfat-ribos]polymeras). PARP hjälper cellerna att reparera skadat DNA. När niraparib blockerar PARP kan inte DNA i cancercellerna repareras, vilket leder till att tumörceller dör.

##### **Vad Zejula används för**

Zejula används till vuxna kvinnor för behandling av cancer i äggstockarna, äggledarna (en del av de kvinnliga könsorganen som går från äggstockarna till livmodern) eller bukhinnan (den hinna som omger bukhålan). Det används efter att canceren har svarat på tidigare behandling med platinumbaserade cytostatika (cellgifter).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Zejula**

##### **Ta inte Zejula:**

- om du är allergisk mot niraparib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under tiden du tar detta läkemedel om något av följande kan stämma in på dig:

##### Låga blodvärden

Zejula sänker dina blodvärden, såsom antalet röda blodkroppar (anemi; blodbrist), antalet vita blodkroppar (neutropeni) eller antalet blodplättar (trombocytopeni). Du bör vara uppmärksam på

tecken och symtom som feber eller infektion och onormala blåmärken eller blödningar (se avsnitt 4 för mer information). Din läkare kommer att ta blodprover regelbundet under behandlingen.

#### Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

I sällsynta fall kan låga blodvärden vara ett tecken på allvarligare problem med benmärgen, som myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML). Din läkare kan vilja kontrollera din benmärg för att se om du har fått sådana problem.

#### Högt blodtryck

Zejula kan orsaka högt blodtryck, som i vissa fall kan bli allvarligt. Din läkare kommer att mäta ditt blodtryck regelbundet under hela behandlingen. Läkaren kan också ge dig läkemedel mot högt blodtryck och vid behov justera din dos av Zejula.

#### **Barn och ungdomar**

Barn under 18 år ska inte ta Zejula. Läkemedlet har inte studerats i den åldersgruppen.

#### **Andra läkemedel och Zejula**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

#### **Graviditet**

Du ska inte ta Zejula om du är gravid, eftersom det kan skada ditt barn. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda ett säkert preventivmedel medan du tar Zejula, och du måste fortsätta att använda ett säkert preventivmedel i 1 månad efter att du har tagit den sista dosen. Din läkare kommer att be dig att göra ett graviditetstest för att bekräfta att du inte är gravid innan du påbörjar behandlingen. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid medan du tar Zejula.

#### **Amning**

Du ska inte ta Zejula om du ammar, eftersom det inte är känt om läkemedlet passerar över i bröstmjolk. Om du ammar måste du sluta amma innan du börjar ta Zejula, och du får inte börja amma igen förrän 1 månad efter att du har tagit den sista dosen. Rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Zejula kan göra att du känner dig svag, trött eller yr, så att din förmåga att köra bil och använda maskiner påverkas. Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

#### **Zejula innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

#### **Zejula innehåller tartrazin (E 102)**

Det kan ge allergiska reaktioner.

### **3. Hur du tar Zejula**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad startdos är 3 kapslar som tas samtidigt en gång om dagen (en total daglig dos på 300 mg), med eller utan mat. Ta Zejula vid ungefär samma tid varje dag. Att ta Zejula vid läggdags kan minska risken för ett eventuellt illamående.

Svälj kapslarna hela med lite vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

Om du får biverkningar (t.ex. illamående, trötthet, onormala blödningar/blåmärken, anemi (blodbrist)) kan din läkare rekommendera en lägre dos.

Läkaren kommer att göra regelbundna kontroller, och du fortsätter vanligtvis att ta Zejula så länge du har nytta av behandlingen och inte får oacceptabla biverkningar.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Zejula**

Om du har tagit mer än din normala dos ska du omedelbart kontakta läkare.

#### **Om du har glömt att ta Zejula**

Ta inte en extra dos om du har missat en dos eller kräks efter att du har tagit Zejula. Ta nästa dos på samma tid som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk vård:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Blåmärken eller blödningar som varar längre än vanligt när du skadat dig. Det kan vara tecken på lågt antal blodplättar (trombocytopeni).
- Andfåddhet, uttalad trötthet, blek hud eller snabb puls. Det kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar (blodbrist (anemi)).
- Feber eller infektion. Det kan vara tecken på lågt antal vita blodkroppar (neutropeni).

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Minskat antal vita blodkroppar i blodet (leukopeni).

Tala med läkare om du får några andra biverkningar. Det kan röra sig om:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Illamående
- Trötthet
- Kraftlöshet
- Förstoppning
- Kräkningar
- Magsmärtor
- Sömlöshet
- Huvudvärk
- Minskad aptit
- Rinnande eller täppt näsa
- Diarré
- Andfåddhet
- Högt blodtryck
- Matsmältningsbesvär
- Yrsel
- Hosta
- Urinvägsinfektion
- Hjärtklappning (det känns som om ditt hjärta hoppar över slag eller slår hårdare än vanligt)
- Onormal smak i munnen

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Hudreaktioner efter exponering för ljus som liknar dem man får när man har bränt sig i solen
- Svullna fötter, anklar, ben och/eller händer
- Låga kaliumhalter i blodet
- Inflammation eller svullnad i luftvägarna mellan munnen, näsan och lungorna (bronkit)
- Oro, nervositet
- Nedstämdhet, depression
- Näsblod
- Viktminskning
- Muskelvärk
- Ryggvärk
- Ledvärk
- Inflammerade röda ögon
- Snabb hjärtrytm (kan ge yrsel, bröstsmärta eller andnöd)
- Muntorrhet
- Inflammation i munnen
- Hudutslag
- Förhöjda blodprovsvärden
- Onormala blodprovsvärden

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zejula ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du märker några skador eller tecken på manipulering av förpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är niraparib. Varje hård kapsel innehåller niraparibtosylatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:  
kapselinnehåll: magnesiumstearat, laktosmonohydrat  
kapselhölje: titandioxid (E 171), gelatin, briljantblått FCF (E 133), erytrosin (E 127), tartrazin (E 102)

tryckfärg: shellack (E 904), propylenglykol (E 1520), kaliumhydroxid (E 525), svart järnoxid (E 172), natriumhydroxid (E 524) och povidon (E 1201).

Detta läkemedel innehåller laktos och tartrazin – se avsnitt 2 för mer information.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zejula hårda kapslar har en vit ogenomskinlig underdel och en lila ogenomskinlig överdel. På den vita ogenomskinliga underdelen är "100 mg" tryckt med svart färg och på den lila överdelen är "Niraparib" tryckt med vit färg. Kapslarna innehåller ett vitt till benvitt pulver.

De hårda kapslarna är förpackade i blisterförpackningar (endos) med

- 84 × 1 hårda kapslar
- 56 × 1 hårda kapslar
- 28 × 1 hårda kapslar

### Innehavare av godkännande för försäljning

TESARO UK LIMITED

55 Baker Street

London

W1U 7EU

Storbritannien

### Tillverkare

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Appelhof 13

8465 RX Oudehaske

Nederländerna

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### België/Belgique/Belgien

TESARO UK Limited

☎ +32 240 12501

### Lietuva

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

### България

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

### Luxembourg/Luxemburg

TESARO UK Limited

☎ +352 278 62096

### Česká republika

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

### Magyarország

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

### Danmark

TESARO UK Limited

☎ +45 787 74077

### Malta

TESARO UK Limited

☎ +44 330 3328100

### Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH

☎ +49 308 8789661


### Nederland

TESARO UK Limited


☎ +31 207 091042

**Eesti**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ελλάδα**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**España**


TESARO Bio Spain S.L.U

 +34 911 147439**France**


Centre Spécialités Pharmaceutiques

 +33 176 728915**Hrvatska**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ireland**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Ísland**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Italia**


TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295**Κύπρος**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Latvija**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Norge**


TESARO UK Limited

 +47 219 39680**Österreich**


TESARO UK Limited

 +43 192 86528**Polska**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Portugal**


TESARO UK Limited

 +351 211 143976**România**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Slovenija**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Slovenská republika**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Suomi/Finland**


TESARO UK Limited

 +358 974 790114**Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**United Kingdom**

TESARO UK Limited

 +44 330 3328100

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.