

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 254,5 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hvert harde kapselskall inneholder også fargestoffet tartrazin (E102) [0,0172 mg].

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Hard kapsel på ca. 22 mm × 8 mm; hvit kapselbunn med "100 mg" trykt i svart blekk og lilla kapselhette med "Niraparib" trykt i hvitt blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Zejula er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Zejula bør igangsettes og overvåkes av en lege som er kjent med bruken av kreftlegemidler.

#### Dosering

Dosering er tre 100 mg harde kapsler én gang daglig, tilsvarende en total døgndose på 300 mg.

Pasienter skal oppfordres til å ta dosen til omtrent samme tid hver dag. Administrasjon ved sengetid kan være en mulig metode for å håndtere kvalme.

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon.

#### *Glemt dose*

Hvis pasienter glemmer en dose, skal de ta neste dose til normal planlagt tid.

#### *Dosejusteringer grunnet bivirkninger*

Anbefalinger for håndtering av bivirkninger er oppført i tabell 1. Det anbefales som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Hvis bivirkningen vender tilbake, er dosereduksjon anbefalt. Hvis bivirkninger vedvarer etter et avbrudd på 28 dager, anbefales det å seponere Zejula. Hvis bivirkninger ikke er håndterbare med denne strategien med doseavbrudd og -reduksjon, anbefales det å seponere Zejula.

Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger. Anbefalte første dosereduksjon er fra tre harde kapsler daglig (300 mg) til to harde kapsler daglig (200 mg). Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan en andre dosereduksjon fra to harde kapsler daglig (200 mg) til én kapsel daglig (100 mg) gjøres.

Anbefalte doseendringer ved bivirkninger er oppført i tabell 1 og 2.

<b>Tabell 1: Doseendringer grunnet ikke-hematologiske bivirkninger</b>	
Ikke-hematologisk behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE* $\geq$ grad 3 der profylakse ikke anses som egnet eller bivirkningene vedvarer på tross av behandling	Første forekomst: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører.</li> <li>Gjenoppta Zejula i redusert dose (200 mg/døgn).</li> </ul>
	Andre forekomst: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører.</li> <li>Gjenoppta Zejula i redusert dose (100 mg/døgn).</li> </ul>
Behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE $\geq$ grad 3 som varer i over 28 dager mens pasienten får Zejula 100 mg/døgn	Seponer behandlingen.

\*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (felles terminologikriterier for bivirkninger)

<b>Tabell 2: Doseendringer grunnet hematologiske bivirkninger</b>	
Hematologiske bivirkninger er observert under behandlingen med Zejula, spesielt i den første behandlingsfasen. Det er derfor anbefalt å overvåke komplett blodstatus (CBC) ukentlig i den første behandlingsmåneden og endre dosen ved behov. Etter den første måneden er det anbefalt å overvåke CBC månedlig, og deretter regelmessig (se pkt. 4.4). Basert på individuelle laboratorieverdier kan ukentlig overvåking i den andre måneden være nødvendig.	
Hematologisk bivirkning som krever transfusjon eller hematopoietisk vekstfaktorstøtte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hos pasienter med trombocyttdverdier <math>\leq</math> 10 000/mikrol, bør trombocyttransfusjon overveies. Hvis det finnes andre risikofaktorer for blødning, for eksempel samtidig administrering av antikoagulantia eller blodplatehemmere, bør det overveies å avbryte disse stoffene og/eller gi transfusjon ved høyere trombocyttdverdier.</li> <li>Gjenoppta Zejula i redusert dose.</li> </ul>
Trombocyttdverdier $<$ 100 000/mikrol	<p>Første forekomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocyttdverdiene returnerer til <math>\geq</math> 100 000/mikrol.</li> <li>Gjenoppta Zejula i samme eller redusert dose basert på klinisk evaluering.</li> <li>Hvis trombocyttdverdiene ved noe tidspunkt er <math>&lt;</math> 75 000/mikrol, gjenoppta behandlingen i redusert dose.</li> </ul>

<b>Tabell 2: Doseendringer grunnet hematologiske bivirkninger</b>	
	<p>Andre forekomst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocytverdiene returnerer til <math>\geq 100\ 000</math>/mikrol.</li> <li>• Gjenoppta Zejula i redusert dose.</li> <li>• Seponer Zejula hvis trombocytverdiene ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.</li> </ul>
Nøytrofiler $< 1000$ /mikrol eller hemoglobin $< 8$ g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til nøytrofilverdiene returnerer til <math>\geq 1500</math>/mikrol eller hemoglobin returnerer til <math>\geq 9</math> g/dl.</li> <li>• Gjenoppta Zejula i redusert dose.</li> <li>• Seponer Zejula hvis nøytrofiler og/eller hemoglobin ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.</li> </ul>
Bekreftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akutt myelogen leukemi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer Zejula permanent.</li> </ul>

#### *Pasienter med lav kroppsvekt*

Omtrent 25 % av pasientene i NOVA-studien veide under 58 kg, og ca. 25 % av pasientene veide over 77 kg. Forekomsten av bivirkninger av grad 3 eller 4 var høyere hos pasienter med lav kroppsvekt (78 %) enn hos pasienter med høy kroppsvekt (53 %). Kun 13 % av pasientene med lav kroppsvekt fortsatte med en dose på 300 mg etter syklus 3. En startdose på 200 mg for pasienter under 58 kg kan overveies.

#### *Eldre pasienter*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år). Det er begrensede kliniske data hos pasienter fra 75 år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Siden det ikke finnes data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgår hemodialyse, må forsiktighet utvises ved bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Siden det ikke finnes data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, må forsiktighet utvises ved bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med ECOG-ytelsesstatus 2 til 4*

Det finnes ingen kliniske data hos pasienter med ECOG-ytelsesstatus 2 til 4.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av niraparib hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Kapslene skal svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses.

Zejula kan tas uavhengig av måltider.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Hematologiske bivirkninger

I NOVA-studien hadde pasienter som var kvalifisert for Zejula følgende hematologiske parametere ved baseline: absolutte nøytrofilverdier (ANC)  $\geq 1500$  celler/mikrol; trombocytter  $\geq 100\ 000$  celler/mikrol og hemoglobin  $\geq 9$  g/dl før behandling. Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi, nøytropeni) er rapportert hos pasienter behandlet med Zejula. I NOVA-studien opplevde 48 av 367 (13 %) pasienter blødning med samtidig trombocytopeni: alle blødningshendelser samtidig med trombocytopeni var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, bortsett fra én hendelse med petekkier og hematom av grad 3 observert samtidig med en alvorlig bivirkning med pancytopeni. Trombocytopeni forekom oftere hos pasienter med trombocyttdverdier ved baseline under  $180 \times 10^9/l$ . Omtrent 76 % av pasientene med lavere trombocyttdverdier ved baseline ( $< 180 \times 10^9/l$ ) som fikk Zejula opplevde trombocytopeni av enhver grad, og 45 % av pasientene opplevde trombocytopeni av grad 3/4. Pancytopeni er observert hos  $< 1$  % av pasienter som får niraparib. Hvis en pasient utvikler alvorlig vedvarende hematologisk toksisitet, inkludert pancytopeni, som ikke opphører innen 28 dager etter behandlingsavbrudd, bør Zejula seponeres.

Testing av komplett blodstatus ukentlig i den første måneden, etterfulgt av månedlig overvåking de neste 10 månedene av behandlingen og deretter regelmessig, er anbefalt for å overvåke for klinisk signifikante endringer av hematologiske parametere under behandlingen (se pkt. 4.2).

Hvis en pasient utvikler alvorlig vedvarende hematologisk toksisitet som ikke opphører innen 28 dager etter behandlingsavbrudd, bør Zejula seponeres.

Grunnet risikoen for trombocytopeni, bør antikoagulantia og legemidler som er vist å redusere trombocyttdverdiene brukes med forsiktighet (se pkt. 4.8).

#### Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML), inkludert tilfeller med fatalt utfall, er rapportert hos et lite antall pasienter som fikk Zejula eller placebo. I den pivotale internasjonale fase 3 studien (ENGOT-OV16), var forekomsten av MDS/AML hos pasienter som fikk niraparib (1,4 %) lignende den hos pasienter som fikk placebo (1,1 %). Totalt er MDS/AML rapportert hos 7 av 751 (0,9 %) pasienter behandlet med Zejula i kliniske studier.

Varigheten av Zejula-behandling hos pasienter før utvikling av MDS/AML varierte fra 1 måned til  $> 2$  år. Tilfellene var som regel sekundær MDS/AML relatert til kreftbehandling. Alle pasienter hadde fått flere platinaholdige kjemoterapiregimer, og mange hadde også fått andre DNA-skadelige midler og strålebehandling. Noen av pasientene hadde en anamnese med benmargsdysplasi.

Hvis MDS og/eller AML bekreftes under behandling med Zejula, bør behandlingen seponeres og pasienten behandles på egnet måte.

#### Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er rapportert med bruk av Zejula. Eksisterende hypertensjon bør være adekvat kontrollert før man starter Zejula-behandling. Blodtrykket bør overvåkes månedlig i det første året og deretter regelmessig under behandling med Zejula.

Hypertensjon bør behandles medisinsk med antihypertensiva samt justering av Zejula-dosen (se pkt. 4.2) ved behov. I det kliniske programmet ble blodtrykksmålinger tatt på dag 1 i hver 28-dagers syklus mens pasienten fortsatt fikk Zejula. I de fleste tilfeller ble hypertensjon adekvat kontrollert ved bruk av standard antihypertensiv behandling med eller uten dosejustering av Zejula (se pkt. 4.2). Zejula bør seponeres ved hypertensiv krise eller hvis medisinsk signifikant hypertensjon ikke kan kontrolleres adekvat med antihypertensiv behandling.

#### Graviditet/antikonsepsjon

Zejula bør ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke ønsker å bruke pålitelig antikonsepsjon under behandlingen og i 1 måned etter siste dose med Zejula (se pkt. 4.6). En graviditetstest bør utføres på alle kvinner i fertil alder før behandling.

#### Laktose

Zejula harde kapsler inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

#### Tartrazin (E102)

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E102), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Kombinasjonen av niraparib med vaksiner eller immunsuppressiva er ikke undersøkt.

Det er begrensede data på niraparib i kombinasjon med cytotoksiske legemidler. Forsiktighet bør derfor utvises hvis niraparib brukes i kombinasjon med vaksiner, immunsuppressiva eller med andre cytotoksiske legemidler.

#### Farmakokinetiske interaksjoner

##### Effekt av andre legemidler på niraparib

##### *Niraparib som et substrat for CYP (CYP1A2 og CYP3A4)*

Niraparib er et substrat for karboksylesteraser (CE) og UDP-glukuronosyltransferaser (UGT) *in vivo*. Oksidativ metabolisme av niraparib er minimal *in vivo*. Ingen dosejustering av Zejula er nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme (f.eks. itraconazol, ritonavir og klaritromycin) eller indusere CYP-enzymmer (f.eks. rifampin, karbamazepin og fenytoin).

##### *Niraparib som et substrat for efflukstransportører (P-gp, BCRP og MATE1/2)*

Niraparib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). På grunn av den høye permeabiliteten og biotilgjengeligheten, er imidlertid risikoen for klinisk relevante interaksjoner med legemidler som hemmer disse transportørene usannsynlig. Dosejustering av Zejula er derfor ikke nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme P-gp (f.eks. amiodaron, verapamil) eller BCRP (f.eks. osimertinib, velpatasvir og eltrombopag).

Niraparib er ikke et substrat for gallesalteksportpumpe (BSEP). Hovedmetabolitten M1 er ikke et substrat for P-gp, BCRP eller BSEP. Niraparib er ikke et substrat for MATE 1 eller 2, mens M1 er et substrat for begge.

##### *Niraparib som et substrat for hepatiske opptakstransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)*

Verken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3

(OATP1B3) eller organisk kationtransportør 1 (OCT1). Dosejustering av Zejula er ikke nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme OATP1B1 eller opptakstransportørene 1B3 (f.eks. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (f.eks. dolutegravir).

#### *Niraparib som et substrat for renale opptakstransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)*

Verken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportør 1 (OAT1), 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 2 (OCT2). Dosejustering av Zejula er ikke nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme opptakstransportørene OAT1 (f.eks. probenecid) eller OAT3 (f.eks. probenecid, diklofenak) eller OCT2 (f.eks. cimetidin, kinidin).

#### Effekt av niraparib på andre legemidler

#### *Hemming av CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)*

Verken niraparib eller M1 er en hemmer av virkestoffmetaboliserende CYP-enzymmer, dvs. CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5.

Selv om hemming av CYP3A4 i leveren ikke forventes, er potensialet for å hemme CYP3A4 på tarmnivå ikke fastslått ved relevante niraparibkonsentrasjoner. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med virkestoffer med CYP3A4-avhengig metabolisme, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, takrolimus, alfentanil, ergotamin, pimozid, kvetiapin og halofantrin).

#### *Induksjon av CYP (CYP1A2 og CYP3A4)*

Verken niraparib eller M1 er en CYP3A4-induktor *in vitro*. *In vitro* induserer niraparib CYP1A2 svakt ved høye konsentrasjoner, og en klinisk relevans av denne effekten kan ikke fullstendig utelukkes. M1 er ikke en CYP1A2-induktor. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med virkestoffer med CYP1A2-avhengig metabolisme, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klozapin, teofyllin og ropinirol).

#### *Hemming av efflukstransportører (P-gp, BCRP, BSEP og MATE1/2)*

Niraparib er ikke en hemmer av BSEP. *In vitro* hemmer niraparib P-gp svært svakt og BCRP med  $IC_{50}$  = henholdsvis 161 mikrom og 5,8 mikrom. En klinisk signifikant interaksjon forbundet med hemming av disse efflukstransportørene kan ikke utelukkes, selv om det er usannsynlig. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med substrater for BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og metotreksat).

Niraparib er en hemmer av MATE1 og -2 med  $IC_{50}$  på henholdsvis 0,18 mikrom og  $\leq 0,14$  mikrom. Økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som er substrater for disse transportørene (f.eks. metformin) kan ikke utelukkes.

Hovedmetabolitten M1 er tilsynelatende ikke en hemmer av P-gp, BCRP, BSEP eller MATE1/2.

#### *Hemming av hepatiske opptakstransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)*

Verken niraparib eller M1 er en hemmer av organisk aniontransportørpolypeptid 1B1 (OATP1B1) eller 1B3 (OATP1B3).

*In vitro* hemmer niraparib svakt den organiske kationtransportøren 1 (OCT1) med en  $IC_{50}$  = 34,4 mikrom. Forsiktighet anbefales når niraparib kombineres med virkestoffer som gjennomgår opptakstransport av OCT1, for eksempel metformin.

#### *Hemming av renale opptakstransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)*

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

Alle kliniske studier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

## Kvinner i fertil alder / antikonsepsjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder skal ikke bli gravide under behandlingen, og skal ikke være gravide ved starten av behandlingen. En graviditetstest bør utføres på alle kvinner i fertil alder før behandling. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen, og opptil én måned etter siste dose med Zejula.

## Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av niraparib hos gravide kvinner. Reproduksjons- og utviklingstoksicitet hos dyr er ikke undersøkt. Basert på virkningsmekanismen kan imidlertid niraparib forårsake embryo- eller fosterskader, inkludert embryoletale og teratogene effekter, ved administrasjon til gravide kvinner. Zejula skal ikke brukes under graviditet.

## Amming

Det er ukjent om niraparib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming er kontraindisert under administrasjon av Zejula og opptil én måned etter siste dose (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på fertilitet. En reversibel reduksjon av spermatogenese ble observert hos rotter og hunder (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Zejula har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som bruker Zejula kan oppleve asteni, fatigue og svimmelhet. Pasienter som opplever disse symptomene, bør være forsiktige når de kjører bil og bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den pivotale studien ENGOT-OV16 opplevde  $\geq 10\%$  av pasientene som fikk Zejula som monoterapi følgende bivirkninger: kvalme, trombocytopeni, fatigue/asteni, anemi, konstipasjon, brekninger, magesmerter, nøythropeni, insomni, hodepine, nedsatt appetitt, nasofaryngitt, diaré, dyspné, hypertensjon, dyspepsi, ryggsmerte, svimmelhet, hoste, urinveisinfeksjon, artralgi, palpitasjoner og dysgeusi.

De vanligste alvorlige bivirkningene  $> 1\%$  (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

### Tabell med bivirkninger

Følgende bivirkninger er identifisert i ENGOT-OV16-studien hos pasienter som fikk Zejula som monoterapi (tabell 3).

Frekvensene av bivirkninger er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger oppført med avtakende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger, frekvenser basert på bivirkninger av alle årsaker\***

Organklasser	Frekvens av CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære	Svært vanlige	Mindre vanlige



Organklassesystem	Frekvens av CTCAE-grader	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller 4
sykdommer	Urinveisinfeksjon <b>Vanlige</b> Bronkitt, konjunktivitt	Urinveisinfeksjon, bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi, nøytropeni <b>Vanlige</b> Leukopeni <b>Mindre vanlige</b> Pancytopeni, febril nøytropeni	<b>Svært vanlige</b> Trombocytopeni, anemi, nøytropeni <b>Vanlige</b> Leukopeni <b>Mindre vanlige</b> Pancytopeni, febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Nedsatt appetitt <b>Vanlige</b> Hypokalemi	<b>Vanlige</b> Hypokalemi <b>Mindre vanlige</b> Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	<b>Svært vanlige</b> Insomni <b>Vanlige</b> Angst, depresjon	<b>Mindre vanlige</b> Insomni, angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Hodepine, svimmelhet, dysgeusi	<b>Mindre vanlige</b> Hodepine
Hjertesykdommer	<b>Svært vanlige</b> Palpitasjoner <b>Vanlige</b> Takykardi	
Karsykdommer	<b>Svært vanlige</b> Hypertensjon	<b>Vanlige</b> Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<b>Svært vanlige</b> Dyspné, hoste, nasofaryngitt <b>Vanlige</b> Neseblødning	<b>Vanlige</b> Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Kvalme, konstipasjon, brekninger, magesmerter, diaré, dyspepsi <b>Vanlige</b> Munntørighet, magedistensjon, slimhinnebetennelse (inkludert mukositt), stomatitt	<b>Vanlige</b> Kvalme, brekninger, magesmerter <b>Mindre vanlige</b> Diaré, konstipasjon, slimhinnebetennelse (inkludert mukositt), stomatitt, munntørighet
Hud- og underhudssykdommer	<b>Vanlige</b> Lysfølsomhet, utslett	<b>Mindre vanlige</b> Lysfølsomhet, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<b>Svært vanlige</b> Ryggsmerter, artralgi <b>Vanlige</b> Myalgi	<b>Mindre vanlige</b> Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<b>Svært vanlige</b> Fatigue, asteni <b>Vanlige</b> Perifert ødem	<b>Vanlige</b> Fatigue, asteni
Undersøkelser	<b>Vanlige</b> Økt gamma-glutamyltransferase, økt ASAT, økt blodkreatinin, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektreduksjon	<b>Mindre vanlige</b> Økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase i blodet <b>Vanlige</b> Økt gamma-glutamyltransferase

\*Frekvenser er basert på prosentandel av pasienter ved bruk av bivirkninger av alle årsaker

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi, nøytropeni), inkludert kliniske diagnoser og/eller laboratoriefunn, forekom som regel tidlig under behandling med niraparib med avtakende frekvens over tid.

### *Trombocytopeni*

Omtrent 60 % av pasientene som fikk Zejula opplevde trombocytopeni av enhver grad, og 34 % av pasientene opplevde trombocytopeni av grad 3/4. Hos pasienter med trombocyttdier ved baseline på under  $180 \times 10^9/l$ , forekom trombocytopeni av enhver grad og grad 3/4 hos henholdsvis 76 % og 45 % av pasientene. Median tid til start av trombocytopeni uansett grad og trombocytopeni av grad 3/4, var henholdsvis 22 og 23 dager. Frekvensen av nye tilfeller med trombocytopeni, etter intensive doseendringer utført i løpet av de to første behandlingsmånedene fra syklus 4, var 1,2 %. Median varighet av trombocytopeni av enhver grad var 23 dager, og median varighet av trombocytopeni av grad 3/4 var 10 dager. Pasienter behandlet med Zejula som utvikler trombocytopeni, kan ha økt risiko for blødning. I det kliniske programmet ble trombocytopeni håndtert med laboratorieovervåking, doseendring og trombocyttransfusjon når det var egnet (se pkt. 4.2). Seponering grunnet trombocytopeni (trombocytopeni og reduserte trombocyttdier) forekom hos ca. 3 % av pasientene.

### *Anemi*

Omtrent 50 % av pasientene opplevde anemi av enhver grad, og 25 % opplevde anemi av grad 3/4. Median tid til start av anemi av enhver grad var 42 dager, og 85 dager for hendelser av grad 3/4. Median varighet av anemi av enhver grad var 63 dager, og 8 dager for hendelser av grad 3/4. Anemi av enhver grad kan vedvare under behandling med Zejula. I det kliniske programmet ble anemi håndtert med laboratorieovervåking, doseendring (se pkt. 4.2) og, når egnet, med erytrocyttransfusjoner. Seponering grunnet anemi forekom hos 1 % av pasientene.

### *Nøytropeni*

Omtrent 30 % av pasientene som fikk Zejula opplevde nøytropeni av enhver grad, og 20 % av pasientene opplevde trombocytopeni av grad 3/4. Median tid til start av nøytropeni av enhver grad var 27 dager, og 29 dager for hendelser av grad 3/4. Median varighet av nøytropeni av enhver grad var 26 dager, og 13 dager for hendelser av grad 3/4. I det kliniske programmet ble nøytropeni håndtert med laboratorieovervåking og doseendringer (se pkt. 4.2). I tillegg, ble granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) administrert til ca. 6 % av pasientene behandlet med niraparib som samtidig behandling for nøytropeni. Seponering grunnet nøytropeni forekom hos 2 % av pasientene.

### *Hypertensjon*

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er rapportert med Zejula-behandling. Hypertensjon av enhver grad forekom hos 19,3 % av pasienter behandlet med Zejula. Hypertensjon av grad 3/4 forekom hos 8,2 % av pasienter. I det kliniske programmet ble hypertensjon lett håndtert med antihypertensiva. Seponering grunnet hypertensjon forekom hos < 1 % av pasienter.

## Pediatrik populasjon

Ingen studier er utført hos pediatriske pasienter.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering med Zejula, og symptomer på overdosering er ikke fastslått. Ved overdosering bør leger følge generelle støttende tiltak og gi symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X54

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Studier *in vitro* har vist at niraparib-indusert cytotoxiskitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød. Økt niraparib-indusert cytotoxiskitet ble observert i tumorcellerlinjer med eller uten mangler i *BRCA (Breast Cancer) 1 og 2*-tumorsuppressorgenene. I ortotope xenograft-tumorer fra pasienter med høygradig serøs ovarialkreft dyrket i mus, er niraparib påvist å redusere tumorvekst i *BRCA 1 og 2*-mutant, *BRCA*-villtype, men med homolog rekombinasjonsdefekt (HRD), og i tumorer av *BRCA*-villtype og uten påviselig HRD.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av niraparib som vedlikeholdsbehandling ble undersøkt i en fase 3 randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert internasjonal studie (ENGOT-OV16 / NOVA) hos pasienter med relapserende primært høygradig serøs ovarieepitel-, eggleder- eller primær peritonealkreft som var platinasensitiv, definert som fullstendig respons (CR) eller delvis respons (PR) i over seks måneder, på deres nest-siste platinabaserte behandling. For å være kvalifisert for niraparib-behandling bør pasienten være i respons (CR eller PR) etter fullføring av siste platinabaserte kjemoterapi. CA-125-nivåene bør være normale (eller en  $> 90$  % reduksjon av CA-125 fra baseline) etter deres siste platinabehandling, og være stabile i minst 7 dager. Pasienter kunne ikke ha fått tidligere behandling med PARP-hemmer, inkludert Zejula. Kvalifiserte pasienter ble tilordnet til én av to kohorter basert på resultatene av en "germline" *BRCA*-mutasjonstest. Innen hver kohort ble pasienter randomisert ved bruk av en 2:1-tilordning av niraparib og placebo. Pasienter ble plassert i *gBRCA*mut-kohorten basert på blodprøver for *gBRCA*-analysen som ble tatt før randomisering. Testing for *tBRCA*-mutasjon og homolog rekombinasjonsdefekt (HRD) ble utført ved bruk av HRD-testen på tumorvev, som ble utført ved første diagnostisering eller tilbakefall.

Randomisering innen hver kohort ble stratifisert etter tid til progresjon etter den nest siste platinabehandlingen før inklusjon i studien (6 til  $< 12$  måneder og  $\geq 12$  måneder), bruk eller manglende bruk av bevakizumab sammen med det nest siste eller siste platinaregimet, og beste respons under det mest nylige platinaregimet (fullstendig respons og delvis respons).

Pasienter startet behandling på syklus 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 300 mg eller tilsvarende placebo administrert en gang daglig i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Klinikkesøk fant sted i hver syklus (4 uker  $\pm$  3 dager).

I NOVA-studien hadde 48 % av pasienter et doseavbrudd i syklus 1. Ca. 47 % av pasienter gjenopptok behandlingen med en redusert dose i syklus 2.

Den vanligste dosen hos niraparib-behandlede pasienter i NOVA-studien var 200 mg.

Progresjonsfri overlevelse ble fastslått iht. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versjon 1.1) eller kliniske tegn og symptomer og forhøyet CA-125. PFS ble målt fra tidspunktet for randomisering (som inntraff opptil 8 uker etter fullført kjemoterapiregime) frem til sykdomsprogresjon eller dødsfall.

Den primære effektanalysen for PFS ble bedømt ved en blindet sentral uavhengig evaluering, og ble prospektivt definert og evaluert for *gBRCA*mut-kohorten og ikke-*gBRCA*mut-kohorten hver for seg.

Sekundære effektendepunkter inkluderte kjemoterapifritt intervall (CFI), tid til første etterfølgende behandling (TFST), PFS etter første etterfølgende behandling (PFS2), tid til andre etterfølgende behandling (TSST) og OS (total overlevelse).

Demografi, sykdomskarakteristika ved baseline og tidligere behandlingshistorikk var generelt godt balansert mellom niraparib- og placebogruppene i *gBRCA*mut (n = 203) og ikke-*gBRCA*mut-kohortene (n = 350). Median alder var fra 57 til 63 år på tvers av behandlinger og kohorter. Primært tumorsted hos de fleste pasienter (> 80 %) innen hver kohort var eggstokken, de fleste pasienter (> 84 %) hadde tumorer med serøs histologi. En høy andel pasienter i begge behandlingsgrupper i begge kohorter hadde fått 3 eller flere tidligere linjer med kjemoterapi, inkludert 49 % og 34 % av niraparib-pasienter i henholdsvis *gBRCA*mut- og ikke-*gBRCA*mut-kohorten. De fleste pasienter var i alderen 18 til 64 år (78 %), kaukasiske (86 %) og hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 (68 %).

I *gBRCA*mut-kohorten var median antall behandlingssykluser høyere i niraparib-gruppen enn i placebogruppen (henholdsvis 14 og 7 sykluser). Flere pasienter i niraparib-gruppen fortsatte behandlingen i over 12 måneder enn pasienter i placebogruppen (henholdsvis 54,4 % og 16,9 %).

I den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten var median antall behandlingssykluser høyere i niraparib-gruppen enn i placebogruppen (henholdsvis 8 og 5 sykluser). Flere pasienter i niraparib-gruppen fortsatte behandlingen i over 12 måneder enn pasienter i placebogruppen (henholdsvis 34,2 % og 21,1 %).

Studien oppfylte primærmålet med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedlikeholdsbehandling med niraparib som monoterapi sammenlignet med placebo i *gBRCA*mut-kohorten (HR 0,27; 95 % KI\* 0,173, 0,410; p < 0,0001) samt i den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten (HR 0,45; 95 % KI\* 0,338, 0,607; p < 0,0001). Tabell 4 viser resultatene for primærendepunktet PFS i de primære effektpopulasjonene (*gBRCA*mut-kohorten og den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten). En sensitivitetsanalyse av utprøverens PFS viste følgende resultater for *gBRCA*mut-kohorten: HR 0,27 (95 % KI\*, 0,182, 0,401; p < 0,0001); median PFS 14,8 måneder (95 % KI\*, 12,0, 16,6) for niraparib og median PFS 5,5 måneder (95 % KI\*, 4,9, 7,2) for placebo, og for ikke-*gBRCA*mut-kohorten: HR 0,53 (95 % KI\*, 0,405, 0,683; p < 0,0001); median PFS 8,7 måneder (95 % KI\*, 7,3, 10,0) for niraparib og median PFS 4,3 måneder (95 % KI\*, 3,7, 5,5) for placebo.

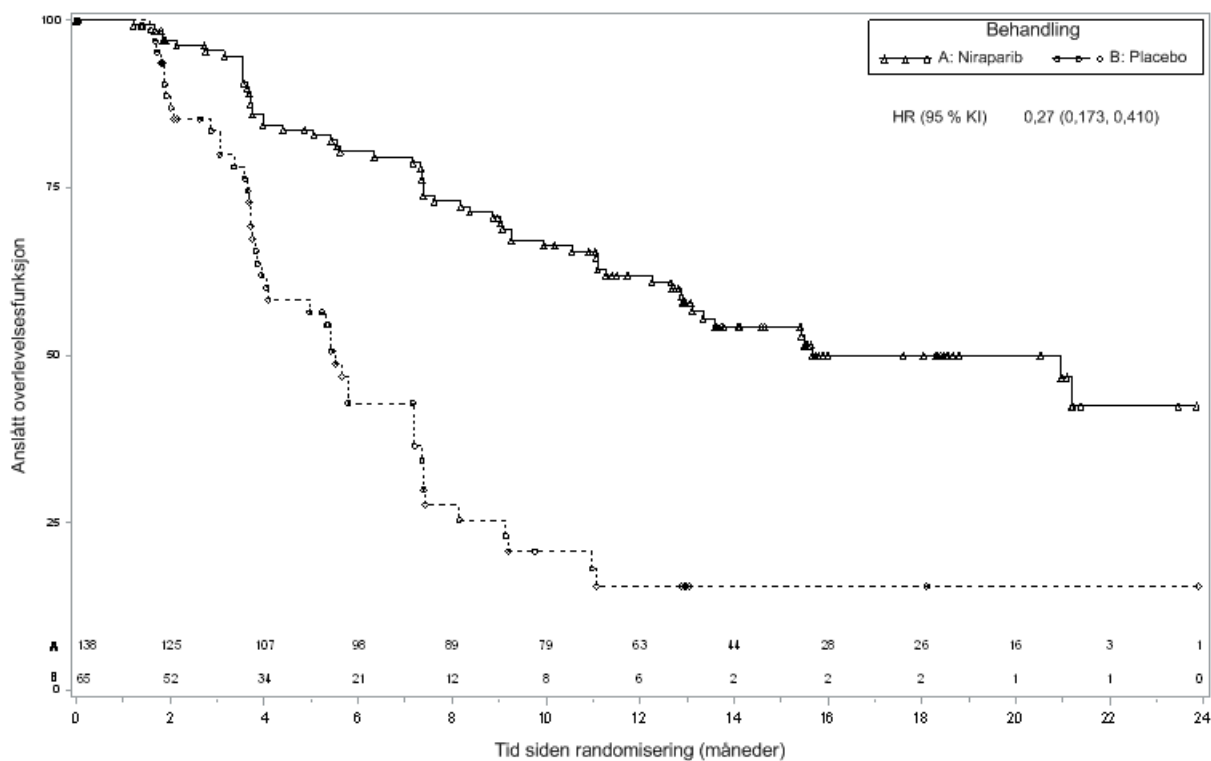
**Tabell 4: Sammendrag av primærmålresultater i ENGOT-OV16-studien**

	<i>gBRCA</i> mut-kohort		ikke- <i>gBRCA</i> mut-kohort	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
<b>PFS median (95 % KI*)</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-verdi</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Hasardratio (HR)</b> (Nir:plac) (95 % KI*)	<b>0,27</b> (0,173, 0,410)		<b>0,45</b> (0,338, 0,607)	

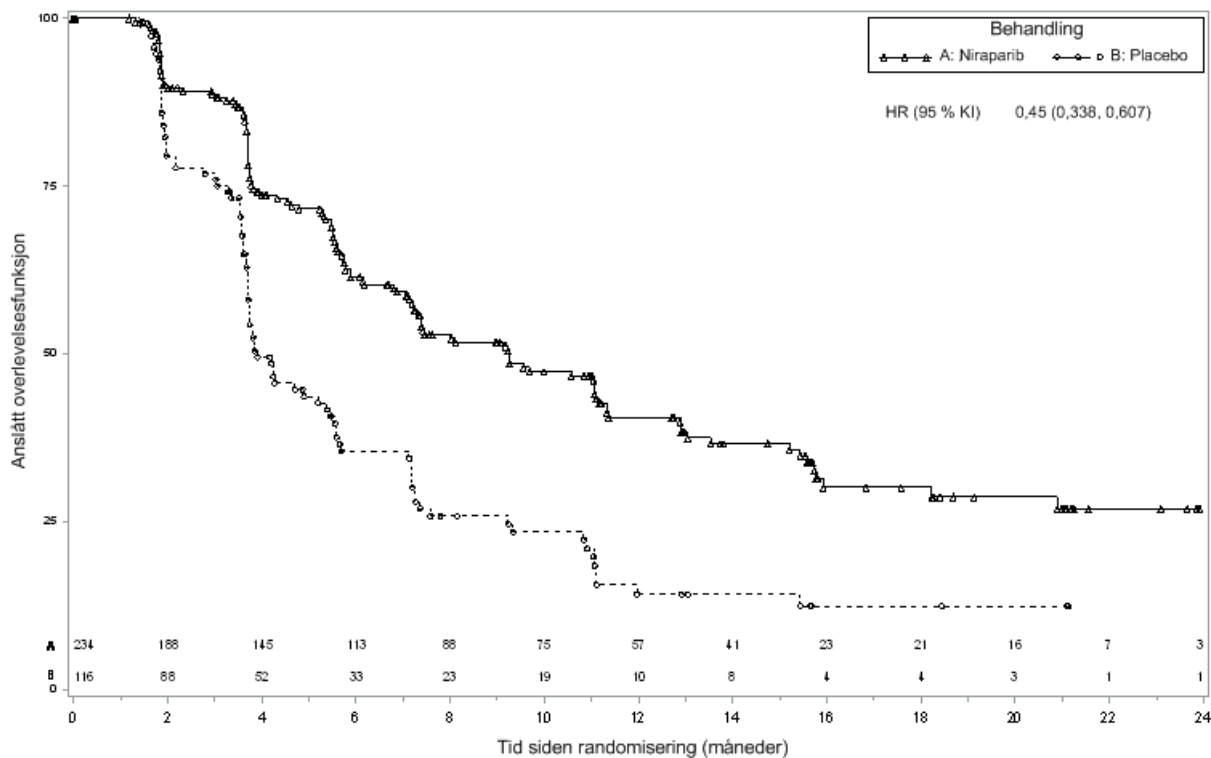
\* KI angir konfidensintervall

Før avblinding av studien, ble tumorer fra pasienter testet for HRD ved bruk av en eksperimentell HRD-test, som evaluerer tre indirekte mål for tumorgenom-instabilitet: tap av heterozygositet, telomerisk allele-ubalanse (TAI) og store tilstandsoverganger. I HRDpos-gruppen var hasardratioen 0,38 (95 % KI, 0,243–0,586; p < 0,0001). I HRDneg-gruppen var hasardratioen 0,58 (95 % KI, 0,361–0,922; p = 0,0226). Den eksperimentelle testen kunne ikke skjelne mellom pasienter som ville ha nytte eller ikke av vedlikeholdsbehandling med niraparib.

**Figur 1: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i *gBRCA*mut-kohorten basert på IRC-evaluering (ITT-populasjon, N = 203)**



**Figur 2: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i ikke-*gBRCA*mut-kohorten totalt basert på IRC-evaluering (ITT-populasjon, N = 350)**



De sekundære endepunktene CFI, TFST og PFS2 viste en statistisk signifikant og vedvarende behandlingseffekt i favør av niraparib-behandlingsgruppen i *gBRCA*mut-kohorten og den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten (tabell 5).

**Tabell 5: Sekundære endepunkter\***

Endepunkt	gBRCAmut		ikke-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Kjemoterapifritt intervall				
Median (95 % KI) – mo	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9–10,6)	12,7 (11,0–14,7)	8,6 (6,9–10,0)
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Hasardratio (95 % KI)	0,26 (0,17–0,41)		0,50 (0,37–0,67)	
Tid til første etterfølgende behandling				
Median (95 % KI) – mo	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6–10,6)	11,8 (9,7–13,1)	7,2 (5,7–8,5)
p-verdi	< 0,001		< 0,001	
Hasardratio (95 % KI)	0,31 (0,21–0,48)		0,55 (0,41–0,72)	
Progresjonsfri overlevelse 2				
Median (95 % KI) – mo	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2–21,7)	15,6 (13,2–20,9)
p-verdi	0,006		0,03	
Hasardratio (95 % KI)	0,48 (0,28–0,82)		0,69 (0,49–0,96)	

\*KI angir konfidensintervall, gBRCAmut germline BRCA-mutasjon, og NR ikke nådd

Data fra pasientrapporterte resultater (PRO) fra validerte undersøkelsesverktøy (FOSI og EQ-5D) indikerer at niraparib-behandlede pasienter ikke rapporterte noen forskjell i forhold til placebo ved målinger forbundet med livskvalitet (QoL).

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zejula i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved ovarialkarsinom (unntatt rhabdomyosarkom og germinalcelletumorer).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 300 mg niraparib under fastende forhold, var niraparib målbart i plasma innen 30 minutter, og gjennomsnittlig toppkonsentrasjon i plasma ( $C_{max}$ ) for niraparib ble nådd innen ca. 3 timer [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Etter flere orale doser med niraparib fra 30 mg til 400 mg én gang daglig, var akkumulasjon av niraparib økt ca. 2 til 3 ganger.

Systemiske eksponeringer ( $C_{max}$  og AUC) for niraparib økte doseproporsjonalt når dosen med niraparib ble økt fra 30 mg til 400 mg. Absolutt biotilgjengelighet av niraparib er ca. 73 %, hvilket indikerer minimal førstepassasjeffekt.

Et samtidig fettrikt måltid hadde ikke en signifikant effekt på farmakokinetikken til niraparib etter administrasjon av 300 mg niraparib.

### Distribusjon

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83,0 %), primært med serumalbumin. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av niraparib, var  $V_d/F$  1074 l hos kreftpasienter, hvilket indikerer omfattende vevsfordeling av niraparib.

### Biotransformasjon

Niraparib metaboliseres primært av karboksylestaser (CE) for å danne en inaktiv hovedmetabolitt, M1. I en massebalansestudie var M1 og M10 (påfølgende dannede M1-glukuronider) de sirkulerende hovedmetabolittene.

### Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 300 mg niraparib var gjennomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) av niraparib mellom 48 og 51 timer (ca. 2 dager). I populasjonsfarmakokinetisk analyse var tilsynelatende total clearance (CL/F) av niraparib 16,2 l/time hos kreftpasienter.

Niraparib elimineres primært via hepatobiliær og renal eliminasjonsvei. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 300 mg av [ $^{14}$ C]-niraparib, ble i gjennomsnitt 86,2 % (fra 71 % til 91 %) av dosen gjenfunnet i urin og feces i løpet av 21 dager. Radioaktiv gjenfinning i urin utgjorde 47,5 % (fra 33,4 % til 60,2 %) og i feces 38,8 % (fra 28,3 % til 47,0 %) av dosen. I samleprøver tatt i løpet av 6 dager, ble 40,0 % av dosen gjenfunnet i urin primært som metabolitter, og 31,6 % av dosen ble gjenfunnet i feces primært som uendret niraparib.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen av data fra kliniske studier hos pasienter, påvirket ikke eksisterende lett (CLCr < 90 –  $\geq$  60 ml/min) og moderat (CLCr < 60 –  $\geq$  30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon clearance av niraparib. Ingen pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgikk hemodialyse, ble identifisert i kliniske studier (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen av data fra kliniske studier hos pasienter, påvirket ikke eksisterende lett og moderat nedsatt leverfunksjon clearance av niraparib. Farmakokinetikken til niraparib er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Alder, vekt og rase*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at alder, vekt og rase ikke hadde en signifikant effekt på farmakokinetikken til niraparib.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke utført studier i den hensikt å utforske farmakokinetikken til niraparib hos pediatriske pasienter.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Sekundær farmakologi

*In vitro* hemmet niraparib dopamintransportøren DAT ved konsentrasjoner under humane eksponeringsnivåer. Hos mus økte enkeltdoser med niraparib intracellulære nivåer av dopamin og metabolitter i cortex. Redusert lokomotorisk aktivitet ble observert i én av to enkeltdosestudier hos mus. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. Ingen effekt på atferdsmessige og/eller nevrologiske parametere er observert i toksisitetsstudier ved gjentatte doser hos rotte og hund ved anslåtte CNS-eksponeringsnivåer tilsvarende eller under forventede terapeutiske eksponeringsnivåer.

## Toksisitet ved gjentatte doser

I studier av oral toksisitet ved gjentatt dosering, ble niraparib administrert daglig i opptil tre måneder hos rotte og hund. Det primære målorganet for toksisitet i begge arter var benmargen, med relaterte endringer i perifere hematologiparametere. I tillegg ble redusert spermatogenese observert i begge arter. Disse funnene forekom ved eksponeringsnivåer under de som var klinisk observert, og var som regel reversible innen fire uker etter stanset dosering.

## Gentoksisitet

Niraparib var ikke mutagent i en bakteriell reversmutasjonsanalyse (Ames), men var klastogen i en *in vitro* analyse av mammalsk kromosomavvik og i en *in vivo* mikronukleusanalyse av benmarg hos rotte. Denne klastogeniteten er konsistent med genomisk ustabilitet som følge av den primære farmakologien til niraparib, og indikerer et potensiale for gentoksisitet hos mennesker.

## Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke undersøkt med niraparib.

## Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med niraparib.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)  
Gelatin  
Briljantblå FCF (E133)  
Erytrosin (E127)  
Tartrazin (E102)

#### Trykksverte

Sjellakk (E904)  
Propylenglykol (E1520)  
Kaliumhydroksid (E525)  
Jernoksid, svart (E172)  
Natriumhydroksid (E524)  
Povidon (E1201)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**



Oppbevares ved høyst 30 °C.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Perforert endoseblister i aclar/PVC/alu-folie i esker med 84 × 1, 56 × 1 og 28 × 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 november 2017

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg harde kapsler  
niraparib

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og tartrazin (E102). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

#### Hard kapsel

84 × 1 harde kapsler

56 × 1 harde kapsler

28 × 1 harde kapsler

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ZEJULA

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg kapsler  
niraparib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Zejula 100 mg harde kapsler niraparib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Zejula er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zejula
3. Hvordan du bruker Zejula
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zejula
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Zejula er og hva det brukes mot**

##### **Hva Zejula er og hvordan det fungerer**

Zejula inneholder virkestoffet niraparib. Niraparib er en type kreftlegemiddel kalt en PARP-hemmer. PARP-hemmere blokkerer et enzym kalt poly [adenosindifosfat-ribose]-polymerase (PARP). Siden PARP hjelper celler med å reparere skadet DNA, vil blokkering av PARP bety at DNA i kreftcellene ikke kan repareres. Dette fører til at svulstcellene dør, noe som bidrar til å kontrollere kreften.

##### **Hva Zejula brukes mot**

Zejula brukes hos voksne kvinner til behandling av kreft i eggstokkene, egglederne (delen av det kvinnelige forplantningssystemet som kobler eggstokkene til livmoren), eller bukhinnen (peritoneum). Det brukes når kreften har respondert på tidligere behandling med standard platinabasert kjemoterapi.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Zejula**

##### **Bruk ikke Zejula**

- dersom du er allergisk overfor niraparib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du ammer.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før eller mens du tar dette legemidlet hvis noe av det følgende kan gjelde deg:

##### Lavt antall blodceller

Zejula reduserer antall celler i blodet ditt, for eksempel røde blodlegemer (anemi), hvite blodlegemer (nøyтроpeni) eller blodplater (trombocytopeni). Tegn og symptomer du må være oppmerksom på inkluderer feber eller infeksjon, og unormale blåmerker eller blødning (se avsnitt 4 for mer

informasjon). Legen vil teste blodet ditt med jevne mellomrom gjennom behandlingen.

#### Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

I sjeldne tilfeller kan lavt antall blodceller være et tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, for eksempel "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML). Legen kan ønske å teste benmargen din for å kontrollere for disse problemene.

#### Høyt blodtrykk

Zejula kan forårsake høyt blodtrykk, som i noen tilfeller kan være alvorlig. Legen vil måle blodtrykket ditt jevnlig gjennom behandlingen. Han eller hun kan også gi deg legemidler til behandling av høyt blodtrykk og justere dosen av Zejula hvis det er nødvendig.

#### **Barn og ungdom**

Barn under 18 år skal ikke få Zejula. Dette legemidlet er ikke undersøkt i denne aldersgruppen.

#### **Andre legemidler og Zejula**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

#### **Graviditet**

Zejula skal ikke tas under graviditet, siden det kan skade fosteret. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er en kvinne i fruktbar alder, må du bruke sikker prevensjon mens du bruker Zejula. Du må fortsette å bruke sikker prevensjon i én måned etter den siste dosen. Legen vil be deg om å bekrefte at du ikke er gravid ved å ta en graviditetstest før du starter behandlingen. Kontakt legen umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Zejula.

#### **Amming**

Du bør ikke bruke Zejula hvis du ammer, siden det ikke er kjent om det går over i morsmelk hos mennesker. Hvis du ammer, må du slutte før du tar Zejula. Du skal ikke begynne å amme igjen før én måned etter den siste dosen. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Når du tar Zejula kan du føle deg svak, trett eller svimmel, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

#### **Zejula inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

#### **Zejula inneholder tartrazin (E102)**

Det kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **3. Hvordan du bruker Zejula**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt startdose er 3 kapsler tatt samtidig én gang daglig (total daglig dose på 300 mg), med eller uten mat. Ta Zejula på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis du tar Zejula når du legger deg, kan det være til hjelp mot kvalme.

Svelg kapslene hele, med litt vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses.

Legen kan anbefale en lavere dose hvis du opplever bivirkninger (for eksempel kvalme, tretthet,

unormal blødning/blåmerker, anemi).

Legen vil kontrollere deg med jevne mellomrom, og du vil som regel fortsette å ta Zejula så lenge du opplever fordeler og ikke lider av uakseptable bivirkninger.

#### **Dersom du tar for mye av Zejula**

Dersom du tar mer enn den vanlige dosen, må du kontakte lege umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Zejula**

Du må ikke ta en ekstra dose hvis du glemmer en dose eller kaster opp etter å ha tatt Zejula. Ta den neste dosen til planlagt tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Fortell legen umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Blåmerker eller blødning som varer lengre enn normalt hvis du slår deg – kan tyde på lavt antall blodplater (trombocytopeni).
- Kortpustethet, ekstrem tretthet, blek hud eller rask hjerterytme – kan tyde på lavt antall røde blodlegemer (anemi).
- Feber eller infeksjon – lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni) kan øke risikoen for infeksjon. Symptomer på dette kan være feber, kuldegysninger, føle seg svak eller forvirret, hoste, smerte eller sviende følelse under vannlating. Noen infeksjoner kan være alvorlige, og kan ha døden til følge.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall hvite blodlegemer i blodet (leukopeni)

Rådfør deg med lege hvis du får andre bivirkninger. Disse kan inkludere:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Kvalme
- Tretthet (fatigue)
- Svakhet
- Forstoppelse
- Brekninger
- Magesmerter
- Søvnproblemer
- Hodepine
- Nedsatt appetitt
- Rennende eller tett nese
- Diaré
- Kortpustethet
- Høyt blodtrykk
- Fordøyelsesbesvær
- Svimmelhet
- Hoste
- Urinveisinfeksjon
- Hjertebank (følelser av at hjertet hopper over hjerteslag eller slår hardere enn vanlig)
- Unormal smak i munnen

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Reaksjoner som minner om solbrenthet etter eksponering for lys
- Hevelser i føtter, ankler, ben og/eller hender
- Lave kaliumnivåer i blodet
- Betennelse eller opphovning i luftgangene mellom munnen og nesen og lungene, bronkitt
- Oppblåst mage
- Følelser av bekymring, nervøsitet eller uro
- Nedstemthet, depresjon
- Neseblødning
- Vektreduksjon
- Muskelsmerter
- Ryggsmerter
- Leddsmerter
- Rosa øye
- Raske hjerteslag, kan forårsake svimmelhet, brystmerter eller kortpustethet
- Munntørhet
- Betennelse i munnen og/eller fordøyelseskanalen
- Utslett
- Forhøyede blodprøver
- Unormale blodprøver

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Redusert antall røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Zejula**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skade eller tegn på manipulering av pakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Zejula**

- Virkestoff er niraparib. Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er:  
kapselinnhold: magnesiumstearat, laktosemonohydrat

kapselskall: titandioksid (E171), gelatin, briljantblå FCF (E133), erytrosin (E127), tartrazin (E102)  
trykksverte: sjellakk (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroksid (E525), svart jernoksid (E172), natriumhydroksid (E524) og povidon (E1201).

Dette legemidlet inneholder laktose og tartrazin – se avsnitt 2 for mer informasjon.

### **Hvordan Zejula ser ut og innholdet i pakningen**

Zejula harde kapsler har en hvit, ugjennomsiktig kapselbunn og en lilla, ugjennomsiktig kapseltopp. Den hvite bunnen er merket med "100 mg" i svart blekk, og den lilla toppen er trykt med "Niraparib" i hvitt blekk. Kapslene inneholder et hvitt til gråhvitt pulver.

De harde kapslene leveres i blisterpakninger på

- 84 × 1 harde kapsler
- 56 × 1 harde kapsler
- 28 × 1 harde kapsler

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **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 Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

dk-info@gsk.com

### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
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 d.o.o.  
Tel: +385 1 6051999

### **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 9218 111

### **Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

### **Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100

### **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 (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

### **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**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.