

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg kapsel, hård

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 0,0172 mg av färgämnet tartrazin (E 102).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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 för:

- monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.
- 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 platinumbaserad cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer

Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer

Dosen är tre 100 mg hårda 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 för att hantera illamående.

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression eller toxicitet.

Missad dos

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

Dosjusteringar vid biverkningar

Rekommenderade dosmodifieringar för biverkningar anges i tabell 1, 2 och 3.

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 att man gör ett uppehåll i behandlingen och sedan startar om med den lägre 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.

Tabell 1: Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar		
Startdos	200 mg	300 mg
Första dosreduktion	100 mg/dag	200 mg/dag (två 100 mg-kapslar)
Andra dosreduktion	Sätt ut Zejula permanent.	100 mg/dag* (en 100 mg-kapsel)

*Om dosen behöver sänkas till under 100 mg/dag ska Zejula sättas ut permanent.

Tabell 2: Dosmodifieringar vid icke-hematologiska biverkningar	
Icke-hematologisk behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad* ≥ 3 där profylax inte anses vara möjlig eller biverkningen kvarstår trots behandling	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört. Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1.
	Andra förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört. Återuppta Zejula i reducerad dos eller sätt ut enligt tabell 1.
Behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad ≥ 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

Tabell 3: Dosmodifieringar vid hematologiska biverkningar	
Hematologiska biverkningar har observerats under behandling med Zejula, särskilt under den inledande fasen av behandlingen. Det rekommenderas därför 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"> För patienter med trombocytantal $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$ 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

Tabell 3: Dosmodificeringar vid hematologiska biverkningar	
	vid ett högre trombocytantal. <ul style="list-style-type: none"> Återuppta Zejula i reducerad dos.
Trombocytantal < 100 000/μl	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Återuppta Zejula i samma eller reducerad dos enligt tabell 1 baserat på klinisk utvärdering. Om trombocytantalet vid något tillfälle är $< 75\ 000/\mu\text{l}$, ska Zejula återupptas i reducerad dos enligt tabell 1.
	Andra förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1. 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.
Neutrofiler < 1 000/μl eller hemoglobin < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills neutrofilantalet återgår till $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ eller hemoglobin återgår till $\geq 9\ \text{g/dl}$. Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1. 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.
Bekräftad diagnos på myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut Zejula permanent.

Patienter med låg kroppsvikt vid underhållsbehandling för recidiverad ovarialcancer

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 kroppsvikt (78 %) än hos patienterna med hög kroppsvikt (53 %). Endast 13 % av patienterna med låg kroppsvikt 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 (≥ 65 år). Det finns begränsad klinisk 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 nedsatt leverfunktion (antingen aspartataminotransferas (ASAT) $>$ upper limit normal (ULN) och totalbilirubin \leq ULN eller att ASAT och totalbilirubin $> 1,0\ \text{x} - 1,5\ \text{x ULN}$). För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (att ASAT och totalbilirubin $> 1,5\ \text{x} - 3\ \text{x ULN}$) är rekommenderad startdos av Zejula 200 mg en gång dagligen. Det finns inga data för

patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (att ASAT och totalbilirubin > 3 x ULN); iaktta försiktighet med dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 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

Zejula är för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

Zejula kapslar kan tas utan hänsyn till måltider (se avsnitt 5.2).

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

Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni) har rapporterats hos patienter som behandlades med Zejula (se avsnitt 4.8). Patienter med låg kroppsvikt eller lågt trombocytantal vid baseline kan löpa högre risk för trombocytopeni grad 3 eller högre (se avsnitt 4.2).

Analys av fullständig 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, inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingssupphåll, 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

Fall av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), även fall med dödlig utgång, har observerats hos patienter som i kliniska studier eller efter marknadsintroduktionen har behandlats med Zejula som monoterapi eller kombinationsbehandling (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar varierade durationen för behandlingen med Zejula innan patienterna utvecklade MDS/AML från 0,5 månader till > 4,9 år. Fallen var typiska för sekundär, cancerbehandlingsrelaterad MDS/AML. Alla patienter hade fått flera platinuminnehållande cytostatikaregimer, och många hade också fått andra DNA-skadande medel och strålbehandling. Vissa av patienterna hade anamnes på benmärgssuppression. Incidensen av MDS/AML var högre i gBRCAmut-kohorten (7,4 %) än i icke-gBRCAmut-kohorten (1,7 %) i NOVA-studien.

Vid misstänkt MDS/AML eller långvariga hematologiska toxiciteter ska patienten remitteras till hematolog för vidare utredning. Om MDS/AML bekräftas ska behandlingen med Zejula sättas ut och

patienten behandlas på lämpligt sätt.

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris, har rapporterats vid användning av Zejula (se avsnitt 4.8). Befintlig hypertoni ska vara under god kontroll innan behandling med Zejula påbörjas. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen med Zejula. Mätning av blodtrycket i hemmet kan övervägas för lämpliga patienter som ska instrueras att kontakta vårdgivaren om blodtrycket skulle stiga.

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.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Det har kommit rapporter om PRES hos patienter som fått Zejula (se avsnitt 4.8). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan ge snabbt uppkommande symtom, däribland krampanfall, huvudvärk, förändrad mental status, synrubbingar eller kortikal blindhet, med eller utan samtidig hypertoni. Diagnosen PRES måste bekräftas med bilddiagnostik av hjärnan, helst magnetresonanstomografi (MR).

I händelse av PRES rekommenderas att Zejula sätts ut och att de specifika symtomen, inklusive hypertoni, behandlas. Det är inte känt om det är säkert att återinsätta behandling med Zejula hos patienter som tidigare drabbats av PRES.

Graviditet/preventivmedel

Zejula ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte accepterar att använda mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen av Zejula (se avsnitt 4.6). Ett graviditetstest ska utföras på alla fertila kvinnor före behandling.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på data hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion kan patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ha en högre exponering av niraparib och ska noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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 iaktas 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. itraconazol, ritonavir och klaritromycin) eller inducerar CYP-enzym (t.ex. rifampicin, karbamazepin och fenytoin).

Niraparib som substrat för effluxtransportörer (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 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) eller multiresistensassocierat protein 2 (MRP2). Den huvudsakliga primära metaboliten M1 är inte ett substrat för P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib är inte ett substrat för MATE1 eller 2 ("multidrug and toxin extrusion"), 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).

Hämning av UDP-glukuronosyltransferaser (UGT)

Niraparib uppvisade ingen hämmande effekt på UGT-isoformer (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 och UGT2B7) upp till 200 μM *in vitro*. Därmed är risken för en kliniskt relevant hämning av UGT av niraparib minimal.

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, MRP2 och MATE1/2)

Niraparib hämmar inte BSEP eller MRP2. *In vitro* hämmar niraparib P-gp mycket svagt och BCRP med $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ respektive $5,8 \mu\text{M}$. 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 $0,18 \mu\text{M}$ respektive $\leq 0,14 \mu\text{M}$. 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, MRP2 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 $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. 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 mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen av Zejula.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av niraparib hos gravida kvinnor. Inga reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier på djur 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, yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar av alla grader som förekom hos $\geq 10\%$ av de 851 patienter som fick Zejula som monoterapi i de poolade prövningarna PRIMA (antingen 200 mg eller 300 mg som startdos) och NOVA var illamående, anemi, trombocytopeni, fatigue, förstoppning, kräkningar, huvudvärk, sömnlöshet, minskat antal trombocyter, neutropeni, buksmärta, minskad aptit, diarré, dyspné, hypertoni, asteni, yrsel, minskat antal neutrofiler, hosta, artralgi, ryggsmärta, minskat antal vita blodkroppar och värmevallningar.

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats från de kliniska prövningarna och efter marknadsintroduktion hos patienter som fick Zejula som monoterapi (se tabell 4). Biverkningsfrekvenser är baserade på poolade data från prövningarna PRIMA och NOVA (fast startdos på 300 mg/dag) där exponeringen hos patienten är känd och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE*-grader	Frekvens för CTCAE*-grad 3 eller 4
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Urinvägsinfektion Vanliga Bronkit, konjunktivit	Mindre vanliga Urinvägsinfektion, bronkit
Neoplasier; benigna maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi**	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi**
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni, leukopeni Mindre vanliga Pancytopeni, febril neutropeni	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni Vanliga Leukopeni Mindre vanliga Pancytopeni, febril neutropeni
Immunsystemsjukdomar	Vanliga Överkänslighet [†]	Mindre vanliga Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit Vanliga Hypokalemi	Vanliga Hypokalemi Mindre vanliga Minskad aptit

Klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE*-grader	Frekvens för CTCAE*-grad 3 eller 4
Psykiatriska sjukdomar	Mycket vanliga Sömnlöshet Vanliga Ångest, depression, kognitiv nedsättning ^{††} Mindre vanliga Förvirringstillstånd	Mindre vanliga Sömnlöshet, ångest, depression, förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Huvudvärk, yrsel, Vanliga Smakrubbningar Sällsynta Posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)**	Mindre vanliga Huvudvärk
Hjärtsjukdomar	Mycket vanliga Palpitationer Vanliga Takykardi	
Vaskulära sjukdomar	Mycket vanliga Hypertoni Sällsynta Hypertensiv kris	Vanliga Hypertoni
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Mycket vanliga Dyspné, hosta, nasofaryngit Vanliga Näsblod Mindre vanliga Lunginflammation	Mindre vanliga Dyspné, näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående, förstoppning, kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi Vanliga Muntorrhet, bukdistension, slemhinneinflammation, stomatit	Vanliga Illamående, kräkningar, buksmärta Mindre vanliga Diarré, förstoppning, slemhinneinflammation, stomatit, muntorrhet
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga Fotosensitivitet, hudutslag	Mindre vanliga Fotosensitivitet, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Ryggsmärta, artralgi Vanliga Myalgi	Mindre vanliga Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Mycket vanliga Fatigue, asteni Vanliga Perifert ödem	Vanliga Fatigue, asteni
Utredningar	Vanliga Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt ASAT, förhöjt blodkreatinin, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning	Vanliga Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt ALAT Mindre vanliga Förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet

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

**Baserat på data från kliniska prövningar med niraparib. Detta är inte begränsat till den pivotala

monoterapistudien ENGOT-OV16.

† Inkluderar överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, läkemedelsutslag, angioödem och nässelutslag.

†† Inkluderar nedsatt minnesförmåga, nedsatt koncentrationsförmåga.

Biverkningarna som noterades i patientgruppen som fick en startdos på 200 mg Zejula baserat på vikt eller trombocytantal vid baseline förekom med samma eller lägre frekvens än i gruppen som fick en fast startdos på 300 mg (tabell 4).

Se nedan för specifik information om frekvensen av trombocytopeni, anemi och neutropeni.

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.

I studierna NOVA och PRIMA hade de patienter som uppfyllde kriterierna för behandling med Zejula följande hematologiska parametrar vid baseline: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1\,500$ celler/ μl ; trombocyter $\geq 100\,000$ celler/ μl och hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) före behandling. I det kliniska programmet hanterades hematologiska biverkningar genom regelbundna laboratoriekontroller och dosmodifieringar (se avsnitt 4.2).

Hos de patienter i PRIMA som fick en startdos av Zejula baserad på vikt eller trombocytantal vid baseline minskade trombocytopeni, anemi och neutropeni av grad ≥ 3 från 48 % till 21 %, från 36 % till 23 % respektive från 24 % till 15 %, jämfört med i gruppen som fick en fast startdos på 300 mg. Permanent utsättning till följd av trombocytopeni, anemi och neutropeni skedde hos 3 %, 3 % respektive 2 % av patienterna.

Trombocytopeni

I PRIMA fick 39 % av de Zejula-behandlade patienterna trombocytopeni av grad 3/4 jämfört med 0,4 % av de placebobehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 22 dagar (intervall: 15-335 dagar) och en medianduration på 6 dagar (intervall: 1-374 dagar). Permanent utsättning till följd av trombocytopeni skedde hos 4 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 60 % av patienterna som fick Zejula 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 upprepade 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.

I NOVA-studien fick 48 av 367 (13 %) patienter blödning med samtidig trombocytopeni; alla blödningshändelser med samtidig trombocytopeni var av svårighetsgrad 1 eller 2, med undantag av en händelse av petekier och hematom av grad 3 som observerades samtidigt med en allvarlig biverkning i form av pancytopeni. Trombocytopeni var vanligare hos patienter med ett trombocytantal vid baseline under $180 \times 10^9/l$. Cirka 76 % av de Zejula-behandlade patienterna med lägre trombocytantal vid baseline ($< 180 \times 10^9/l$) 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.

Anemi

I PRIMA fick 31 % av de Zejula-behandlade patienterna anemi av grad 3/4 jämfört med 2 % av de placebobehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 80 dagar (intervall: 15-533 dagar) och en medianduration på 7 dagar (intervall: 1-119 dagar). Permanent utsättning till följd av anemi skedde hos 2 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 50 % av patienterna 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

I PRIMA fick 21 % av de Zejula-behandlade patienterna neutropeni av grad 3/4 jämfört med 1 % av de placebobehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 29 dagar (intervall: 15-421 dagar) och en medianduration på 8 dagar (intervall: 1-42 dagar). Permanent utsättning till följd av neutropeni skedde hos 2 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 30 % av patienterna som fick Zejula 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. 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.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

I kliniska studier fick 1 % av patienterna som behandlades med Zejula MDS/AML, av vilka 41 % fick dödlig utgång. Incidensen var högre hos patienter med recidiverad ovarialcancer som tidigare hade fått två eller fler behandlingsomgångar med platinumkemoterapi och med *gBRCA*mut efter 75 månaders uppföljning av överlevnaden. Samtliga patienter hade potentiellt bidragande faktorer för utveckling av MDS/AML och hade tidigare fått kemoterapi med platinuminnehållande läkemedel. Många hade också fått andra DNA-skadande läkemedel och radioterapi. Majoriteten av rapporterna rörde *gBRCA*mut-bärare. Några av patienterna hade tidigare haft cancer eller benmärgsuppression.

I PRIMA-studien var incidensen av MDS/AML 0,8 % hos patienterna som fick Zejula och 0,4 % hos patienterna som fick placebo.

I NOVA-studien på patienter med recidiverande äggstockscancer som tidigare hade fått två eller fler behandlingsomgångar med platinumkemoterapi var den totala incidensen av MDS/AML 3,8 % hos patienterna som fick Zejula och 1,7 % hos patienterna som fick placebo vid uppföljningen efter 75 månader. I kohorterna med *gBRCA*mut och icke-*gBRCA*mut var incidensen av MDS/AML 7,4 % respektive 1,7 % hos patienterna som fick Zejula och 3,1 % respektive 0,9 % hos patienterna som fick placebo.

Hypertoni

I PRIMA förekom hypertoni av grad 3/4 hos 6 % av de Zejula-behandlade patienterna jämfört med hos 1 % av de placebobehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 50 dagar (intervall: 1-589 dagar) och en medianduration på 12 dagar (intervall: 1-61 dagar). Permanent utsättning till följd av hypertoni skedde hos 2 % av patienterna.

I NOVA förekom hypertoni av någon grad hos 19,3 % av patienterna som behandlades med Zejula. Hypertoni av grad 3/4 förekom hos 8,2 % av patienterna. Hypertoni hanterades 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 understödande åtgärder och ge symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XK02.

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* (BRCA1 och BRCA2). I ortotopa patientderiverade xenografttumörer (PDX) från höggradig, serös äggstockscancer, som odlades i möss, har niraparib visat sig minska tumörtillväxten i tumörer med BRCA1- och BRCA2-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

Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer

PRIMA var en dubbelblind, placebokontrollerad prövning i fas 3 i vilken patienterna (n = 733) i komplett eller partiell respons på första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling randomiserades 2:1 till att få niraparib eller matchat placebo. PRIMA inleddes med en startdos på 300 mg en gång dagligen till 475 patienter (varav 317 randomiserades till niraparibarmen mot 158 i placeboarmen) i kontinuerliga 28-dagarscykler. Startdosen i PRIMA ändrades med protokolltillägg 2. Från och med den tidpunkten gavs patienter med en kroppsvikt vid baseline ≥ 77 kg och trombocytantal $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ niraparib 300 mg (n = 34) eller placebo dagligen (n = 21) medan patienter med en kroppsvikt vid baseline < 77 kg eller trombocytantal vid baseline $< 150\ 000/\mu\text{l}$ fick niraparib 200 mg (n = 122) eller placebo dagligen (n = 61).

Patienterna randomiserades efter slutförd första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling plus/minus kirurgi. Randomiseringen skedde inom 12 veckor efter den sista kemoterapicykelns första dag. Patienterna hade fått ≥ 6 och ≤ 9 cykler platinumbaserad behandling. Efter intervallkirurgi för tumörreducering fick patienterna ≥ 2 postoperativa cykler platinumbaserad behandling. Patienter som hade fått bevacizumab med cytostatika men som inte kunde få bevacizumab som underhållsbehandling uteslöts inte från studien. Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PARP-hämmare (PARPi), inklusive niraparib. Patienter som hade fått neoadjuvant cytostatika följt av intervallkirurgi (interval debulking surgery) kunde ha synlig kvarvarande eller ingen kvarvarande sjukdom. Patienter med sjukdom i stadium III som hade genomgått cytoreduktiv behandling (dvs. ingen synlig kvarvarande sjukdom) efter primär tumörreducerande kirurgi uteslöts. Randomiseringen stratifierades efter bästa

respons under första linjens platinumregim (komplett respons mot partiell respons), neoadjuvant cytotatika (NACT) (Ja mot Nej); och homolog rekombinationsstatus (HRD-status) [positivt (defekt HR) mot negativt (fungerande HR) eller ej fastställt]. Test för defekt homolog rekombination (HRD) utfördes med HRD-testet på tumörvävnad som tagits vid tidpunkten för den initiala diagnosen. CA-125-nivåerna skulle ligga inom normalintervallet (eller en minskning av CA-125 med > 90 %) under patientens första behandling, och vara stabila i minst 7 dagar.

Behandlingen inleddes i cykel 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 200 eller 300 mg eller matchat placebo givet dagligen i kontinuerliga 28-dagarscykler. Klinikbesök gjordes under varje cykel (4 veckor ± 3 dagar).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), bestämd genom blindad, oberoende granskning (BICR) enligt RECIST, version 1.1. Total överlevnad (OS) var ett annat centralt sekundärt mål. PFS-tester utfördes hierarkiskt: först i HRD-populationen, sedan i den totala populationen. Åldern, med medianåldern 62, varierade mellan 32 och 85 år bland patienter randomiserade till niraparib och mellan 33 och 88 år bland patienter randomiserade till placebo. 89 % av alla patienter var vita. 69 % av patienterna randomiserade till niraparib och 71 % av patienterna randomiserade till placebo hade en ECOG på 0 vid studiestart. I den totala populationen hade 65 % av patienterna sjukdom i stadium III och 35 % hade sjukdom i stadium IV. I den totala populationen var det primära tumörstället hos de flesta patienterna (≥80 %) äggstockarna, och de flesta patienterna (>90 %) hade tumörer med serös histologi. 67 % av patienterna fick NACT. 69 % av patienterna hade komplett respons på första linjens behandling med platinumbaserad cytotatika. Totalt 6 niraparib-patienter hade fått bevacizumab som tidigare behandling för ovarialcancer.

PRIMA visade en statistisk signifikant förbättring av PFS för patienter randomiserade till niraparib jämfört med placebo i HRD-populationen och i den totala populationen (tabell 5 och figur 1 och 2).

Sekundära effektmått inkluderade PFS efter första efterföljande behandling (PFS2) och OS (tabell 5).

Tabell 5: Effektnytt – PRIMA (fastställda av BICR)

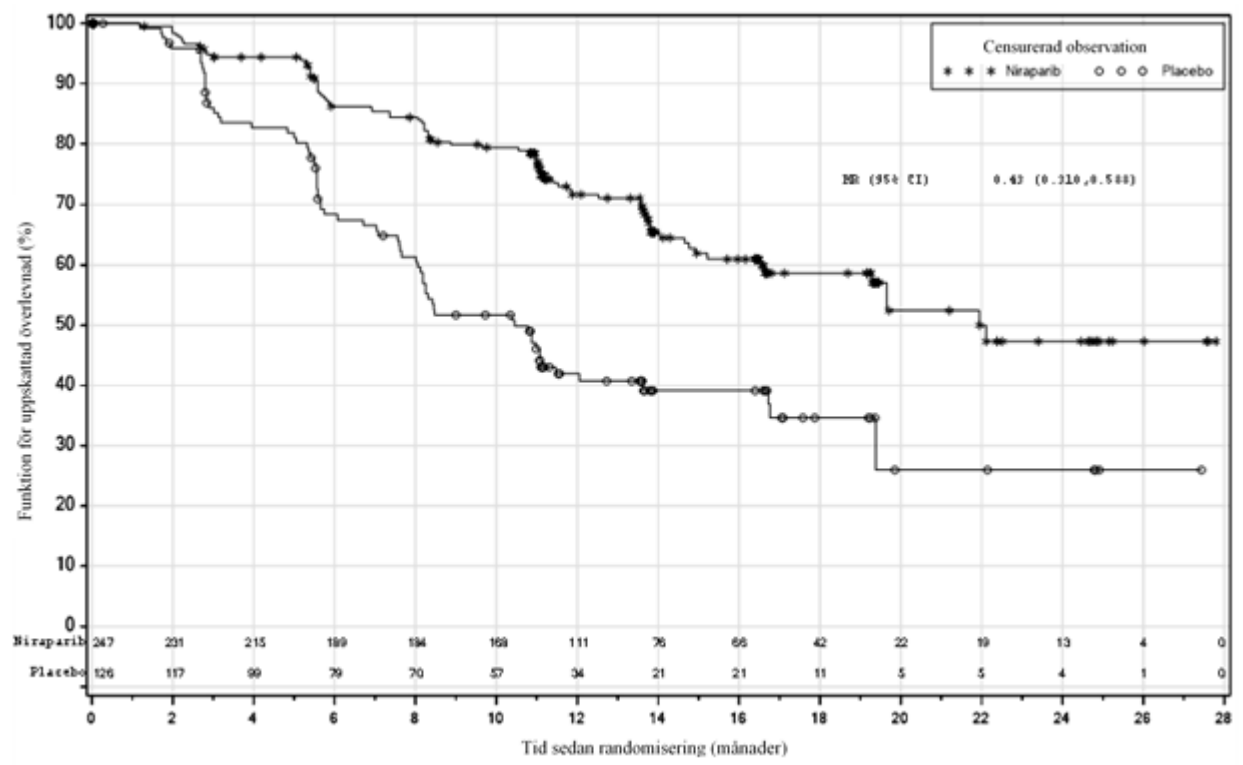
	HRD-population		Total population	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
PFS median (95 % CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Risikovot (95 % CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-värde	<0,0001		<0,0001	
PFS2				
PFS2 Risikovot (95 % CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS*				
OS* Risikovot (95 % CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall; NE = kan ej beräknas; OS = total överlevnad; PFS2 = PFS efter första efterföljande behandling.

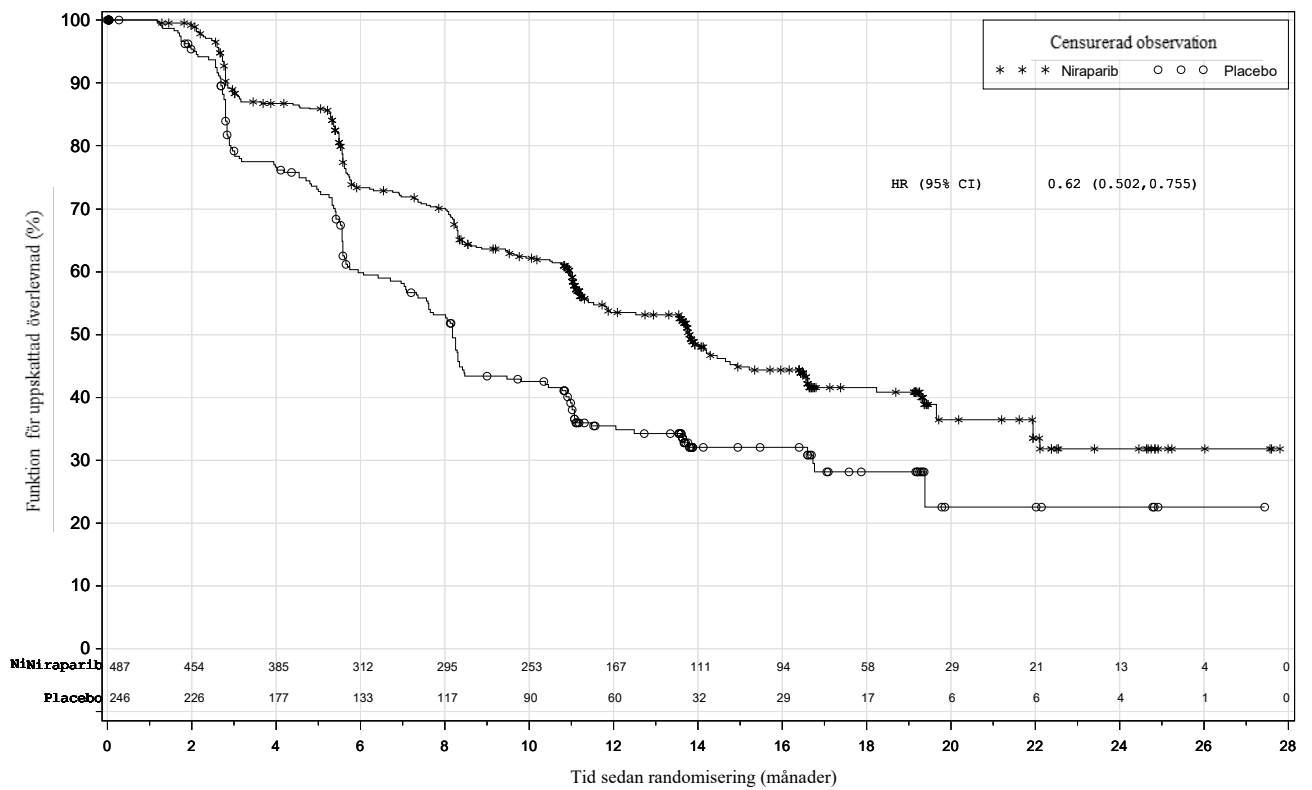
*Vid tidpunkten för analys av primär PFS i den totala populationen var beräknad överlevnad två år efter randomiseringen 84 % för patienter som fick Zejula jämfört med 77 % för patienter som fick placebo.

Data för PFS2 och OS är för närvarande inte mogna.

Figur 1: Progressionsfri överlevnad hos patienter med HRD-tumörer – PRIMA (ITT-population, N=373)



Figur 2: Progressionsfri överlevnad i den totala populationen – PRIMA (ITT-population, N=733)



Subgruppsanalyser

I populationen med defekt HR observerades en riskkvot på 0,40 (95 % CI [0,27; 0,62]) i subgruppen av patienter med ovarialcancer med *BRCAMut* (N = 223). I subgruppen av patienter med defekt HR utan en *BRCAMut* (N = 150) observerades en riskkvot på 0,50 (95 % CI [0,31; 0,83]). I populationen med fungerande HR (N = 249) observerades en riskkvot på 0,68 (95 % CI [0,49; 0,94]).

I explorativa subgruppsanalyser av patienter som fick 200 eller 300 mg-dosen av Zejula på basis av vikt eller trombocytantal vid baseline observerades jämförbar effekt (prövarbedömd PFS) med en riskkvot på 0,54 (95 % CI [0,33; 0,91]) i HRD-populationen och en riskkvot på 0,68 (95 % CI [0,49; 0,94]) i den totala populationen. I subgruppen med fungerande HR föreföll dosen 200 mg ge sämre behandlingseffekt än 300 mg-dosen.

Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverad ovarialcancer

Säkerheten och effekten för niraparib som underhållsbehandling studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell fas 3-studie (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 PARPi, inklusive Zejula. De patienter som uppfyllde kriterierna tilldelades till en av två kohorter baserat på resultaten av ett *BRCAMutationstest* på könsceller (*gBRCA*). Inom varje kohort randomiserades patienterna till niraparib eller placebo enligt en fördelning 2:1. Patienterna tilldelades till *gBRCAMut*-kohorten baserat på blodprover för *gBRCA*-analys som togs före randomisering. Testning för tumör-*BRCAMutationstest* (*tBRCA*)-mutation och 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 (PFS) 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. Analyserna av total överlevnad (OS) var sekundära resultatmått.

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

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. Det primära tumörstället 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 %).

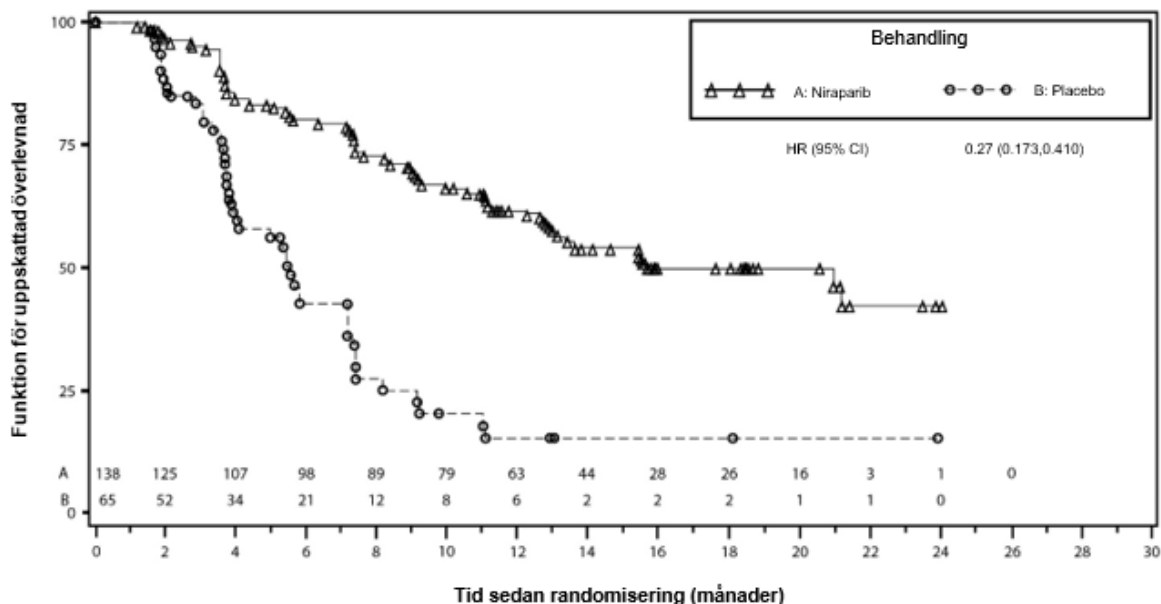
Studien uppfyllde sitt primära mål i form av statistiskt signifikant förbättrad PFS för underhållsbehandling med niraparib i monoterapi jämfört med placebo både i gBRCAmut-kohorten och i den totala icke-gBRCAmut-kohorten. Tabell 6 och figur 3 och 4 visar resultaten för det primära effektmåttet PFS för de primära effektpopulationerna (gBRCAmut-kohorten och den totala icke-gBRCAmut-kohorten).

Tabell 6: Sammanfattning av utfallen med avseende på det primära målet i NOVA-studien

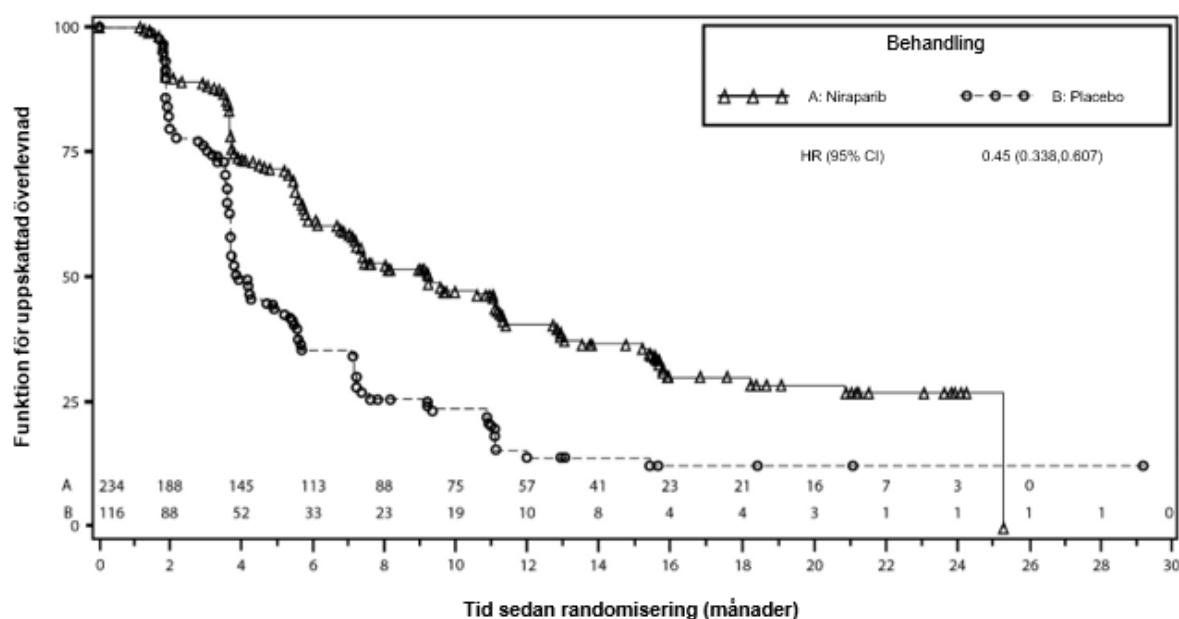
	gBRCAmut-kohorten		Icke-gBRCAmut-kohorten	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
Median-PFS (95 % CI)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Risikkvot (Nir:plac) (95 % CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall; NE = kan inte beräknas

Figur 3: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i gBRCAmut-kohorten baserat på IRC-bedömning – NOVA (ITT-populationen, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i den totala icke-gBRCAmut-kohorten baserat på IRC-bedömning – NOVA (ITT-populationen, N = 350)



Sekundära effektmått i NOVA

I den slutliga analysen var median-PFS2 i gBRCAmut-kohorten 29,9 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 22,7 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,70; 95 % CI, 0,50; 0,97). Median-PFS2 i icke-gBRCAmut-kohorten var 19,5 månader för patienterna som behandlades med niraparib och 16,1 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,80; 95 % CI, 0,63; 1,02).

I den slutliga analysen av total överlevnad var median-OS i gBRCAmut-kohorten (n = 203) 40,9 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 38,1 månader för

patienterna som fick placebo (HR = 0,85; 95 % CI, 0,61; 1,20). *gBRCA*mut-kohorten hade 76 % mognad. Median-OS i icke-*gBRCA*mut-kohorten (n = 350) var 31,0 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 34,8 månader för patienterna som fick placebo (H = 1,06; 95 % CI: 0,81; 1,37). Icke-*gBRCA*mut-kohorten hade 79 % mognad. 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 ovarialcancer (exklusive rbdomyosarkom 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. I en populationsfarmakokinetisk analys av niraparib beräknade den interindividuella variationen vad gäller biotillgänglighet till en variationskoefficient (CV) på 31 %.

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

Formuleringarna tablett och kapsel har visats vara bioekvivalenta. Efter administrering av antingen en 300 mg-tablett eller tre 100 mg-kapslar niraparib i fasta till 108 patienter med solida tumörer låg de 90-procentiga konfidensintervallen för de geometriska medelkvoterna för tablett jämfört med kapslarna vad avser C_{max} , AUC_{last} och AUC_{∞} inom gränserna för bioekvivalens (0,80 och 1,25).

Distribution

Niraparib var måttligt proteinbundet i human plasma (83 %), huvudsakligen till serumalbumin. I en populationsfarmakokinetisk analys av niraparib var den skenbara distributionsvolymen (V_d/F) hos cancerpatienter 1 311 liter (baserat på en 70 kg-patient) (CV 116 %), 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 16,5 l/h hos cancerpatienter (CV 23,4 %).

Niraparib elimineras huvudsakligen via lever och njurvägar. Efter oral administrering av en singeldos

på 300 mg [¹⁴C]-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 %) av dosen. I poolade prover insamlade under 6 dagar återfanns 40 % 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 fick patienter med lätt (kreatininclearance 60-90 ml/min) eller måttligt (kreatininclearance 30-60 ml/min) nedsatt njurfunktion en något reducerad niraparibclearance jämfört med patienter med normal njurfunktion (7-17 % högre exponering vid lätt och 17-38 % högre exponering vid måttligt nedsatt njurfunktion). Skillnaden i exponering anses inte motivera dosjustering. 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 nedsatt leverfunktion (n = 155). I en klinisk studie för cancerpatienter där man använde NCI-ODWG kriterier för att klassificera graderna av nedsatt leverfunktion, visades det att niraparibs AUC_{inf} hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n = 8) var 1,56 (90 % KI: 1,06; 2,30) gånger högre än niraparibs AUC_{inf} hos patienter med normal leverfunktion (n = 9) vid en administrering av enkeldos på 300 mg. Dosjustering av niraparib rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Vid måttligt nedsatt leverfunktion påverkades inte niraparibs C_{max} eller niraparibs proteinbindning. Farmakokinetiken för niraparib har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Vikt, ålder och etnicitet

I den populationsfarmakokinetiska analysen befanns högre vikt öka distributionsvolymen för niraparib. Vikten hade ingen inverkan på clearance av niraparib eller den totala exponeringen. Dosjustering på grund av kroppsvikt anses inte vara motiverad ur farmakokinetisk synvinkel.

I den populationsfarmakokinetiska analysen befanns högre ålder minska clearance av niraparib. Den genomsnittliga exponeringen hos en 91-årig patient bedömdes vara 23 % högre än hos en 30-årig patient. Ålderns inverkan anses inte motivera dosjustering.

Det finns inte tillräckliga data från olika etniciteter för att det ska gå att dra någon slutsats om etnicitetens inverkan på niraparibs farmakokinetik.

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

In vitro hämmade niraparib dopamintransportören DAT vid koncentrationsnivåer under de humana exponeringsnivåerna. Hos möss ökade singeldoser av niraparib de intracellulära nivåerna av dopamin 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

Minskad spermatogenes observerades hos råttor och hundar vid exponeringsnivåer lägre än de som ses

kliniskt och var till övervägande del reversibel inom 4 veckor efter att administreringen avslutats.

Gentoxicitet

Niraparib var inte mutagen i ett återmutationstest på bakterier (Ames test) men var klastogen 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)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 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

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

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

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 34,7 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Grå, oval (12 mm x 8 mm), filmdragerad tablett präglad med ”100” på den ena sidan och med ”Zejula” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zejula är indicerat för:

- monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.
- 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 platinumbaserad cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer

Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg-tabletter), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg-tabletter), en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer

Dosen är tre 100 mg-tabletter 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 för att hantera illamående.

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression eller toxicitet.

Missad dos

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

Dosjusteringar vid biverkningar

Rekommenderade dosmodifieringar för biverkningar anges i tabell 1, 2 och 3.

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 att man gör ett uppehåll i behandlingen och sedan startar om med den lägre 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.

Tabell 1: Rekommenderade dosmodifieringar vid biverkningar		
Startdos	200 mg	300 mg
Första dosreduktion	100 mg/dag	200 mg/dag (två 100 mg-tabletter)
Andra dosreduktion	Sätt ut Zejula permanent.	100 mg/dag* (en 100 mg-tablett)

*Om dosen behöver sänkas till under 100 mg/dag ska Zejula sättas ut permanent.

Tabell 2: Dosmodifieringar vid icke-hematologiska biverkningar	
Icke-hematologisk behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad* ≥ 3 där profylax inte anses vara möjlig eller biverkningen kvarstår trots behandling	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none">Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört.Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1.
	Andra förekomsten: <ul style="list-style-type: none">Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar eller tills biverkningen har upphört.Återuppta Zejula i reducerad dos eller sätt ut enligt tabell 1.
Behandlingsrelaterad biverkning med CTCAE-grad ≥ 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

Tabell 3: Dosmodifieringar vid hematologiska biverkningar	
Hematologiska biverkningar har observerats under behandling med Zejula, särskilt under den inledande fasen av behandlingen. Det rekommenderas därför 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">För patienter med trombocytantal $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$ bör trombocytttransfusion 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.Återuppta Zejula i reducerad dos.

Tabell 3: Dosmodificeringar vid hematologiska biverkningar	
Trombocytantal < 100 000/ μ l	Första förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till $\geq 100\ 000/\mu$l. • Återuppta Zejula i samma eller reducerad dos enligt tabell 1 baserat på klinisk utvärdering. • Om trombocytantalet vid något tillfälle är $< 75\ 000/\mu$l, ska Zejula återupptas i reducerad dos enligt tabell 1.
	Andra förekomsten: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills trombocytantalet återgår till $\geq 100\ 000/\mu$l. • Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1. • 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.
Neutrofiler < 1 000/ μ l eller hemoglobin < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsuppehåll under maximalt 28 dagar och kontrollera blodstatus varje vecka tills neutrofilantalet återgår till $\geq 1\ 500/\mu$l eller hemoglobin återgår till ≥ 9 g/dl. • Återuppta Zejula i reducerad dos enligt tabell 1. • 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.
Bekräftad diagnos på myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML)	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut Zejula permanent.

Patienter med låg kroppsvikt vid underhållsbehandling för recidiverad ovarialcancer

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 kroppsvikt (78 %) än hos patienterna med hög kroppsvikt (53 %). Endast 13 % av patienterna med låg kroppsvikt 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 (≥ 65 år). Det finns begränsad klinisk 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 nedsatt leverfunktion (antingen aspartataminotransferas (ASAT) $>$ upper limit normal (ULN) och totalbilirubin \leq ULN eller att ASAT och totalbilirubin $> 1,0$ x – $1,5$ x ULN). För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (att ASAT och totalbilirubin $> 1,5$ x – 3 x ULN) är rekommenderad startdos av Zejula 200 mg en gång dagligen. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (att ASAT och totalbilirubin > 3 x ULN); iaktta försiktighet med dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 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

Zejula är för oral användning.

Zejula tabletter rekommenderas att tas utan mat (åtminstone 1 timme innan eller 2 timmar efter en måltid), eller med en lättare måltid (se avsnitt 5.2)

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

Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni) har rapporterats hos patienter som behandlades med Zejula (se avsnitt 4.8). Patienter med låg kroppsvikt eller lågt trombocytantal vid baseline kan löpa högre risk för trombocytopeni grad 3 eller högre (se avsnitt 4.2).

Analys av fullständig 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, inklusive pancytopeni, 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

Fall av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), även fall med dödlig utgång, har observerats hos patienter som i kliniska studier eller efter marknadsintroduktionen har behandlats med Zejula som monoterapi eller kombinationsbehandling (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar varierade durationen för behandlingen med Zejula innan patienterna utvecklade MDS/AML från 0,5 månader till > 4,9 år. Fallen var typiska för sekundär, cancerbehandlingsrelaterad MDS/AML. Alla patienter hade fått flera platinuminnehållande cytostatikaregimer, och många hade också fått andra DNA-skadande medel och strålbehandling. Vissa av patienterna hade anamnes på benmärgssuppression. Incidensen av MDS/AML var högre i gBRCAmut-kohorten (7,4 %) än i icke-gBRCAmut-kohorten (1,7 %) i NOVA-studien.

Vid misstänkt MDS/AML eller långvariga hematologiska toxiciteter ska patienten remitteras till hematolog för vidare utredning. Om MDS/AML bekräftas ska behandlingen med Zejula sättas ut och patienten behandlas på lämpligt sätt.

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris

Hypertoni, inklusive hypertensiv kris, har rapporterats vid användning av Zejula (se avsnitt 4.8). Befintlig hypertoni ska vara under god kontroll innan behandling med Zejula påbörjas. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen med Zejula. Mätning av blodtrycket i hemmet kan övervägas för lämpliga patienter som ska instrueras att kontakta vårdgivaren om blodtrycket skulle stiga.

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.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Det har kommit rapporter om PRES hos patienter som fått Zejula (se avsnitt 4.8). PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan ge snabbt uppkommande symtom, däribland krampanfall, huvudvärk, förändrad mental status, synrubbingar eller kortikal blindhet, med eller utan samtidig hypertoni. Diagnosen PRES måste bekräftas med bilddiagnostik av hjärnan, helst magnetresonanstomografi (MR).

I händelse av PRES rekommenderas att Zejula sätts ut och att de specifika symtomen, inklusive hypertoni, behandlas. Det är inte känt om det är säkert att återinsätta behandling med Zejula hos patienter som tidigare drabbats av PRES.

Graviditet/preventivmedel

Zejula ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte accepterar att använda mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen av Zejula (se avsnitt 4.6). Ett graviditetstest ska utföras på alla fertila kvinnor före behandling.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på data hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion kan patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ha en högre exponering av niraparib och ska noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

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

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, BSEP, MRP2 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) eller multiresistensassocierat protein 2 (MRP2). Den huvudsakliga primära metaboliten M1 är inte ett substrat för P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib är inte ett substrat för MATE1 eller 2 ("multidrug and toxin extrusion"), 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).

Hämning av UDP-glukuronosyltransferaser (UGT)

Niraparib uppvisade ingen hämmande effekt på UGT-isoformer (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 och UGT2B7) upp till 200 µM *in vitro*. Därmed är risken för en kliniskt relevant hämning av UGT av niraparib minimal.

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, MRP2 och MATE1/2)

Niraparib hämmar inte BSEP eller MRP2. *In vitro* hämmar niraparib P-gp mycket svagt och BCRP med $IC_{50} = 161 \mu\text{M}$ respektive $5,8 \mu\text{M}$. 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 $0,18 \mu\text{M}$ respektive $\leq 0,14 \mu\text{M}$. 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, MRP2 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 $IC_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. 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 mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen av Zejula.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av niraparib hos gravida kvinnor. Inga reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier på djur 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, yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iakttä försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar av alla grader som förekom hos $\geq 10\%$ av de 851 patienter som fick Zejula som monoterapi i de poolade prövningarna PRIMA (antingen 200 mg eller 300 mg som startdos) och NOVA var illamående, anemi, trombocytopeni, fatigue, förstoppning, kräkningar, huvudvärk, sömnlöshet, minskat antal trombocyter, neutropeni, buksmärta, minskad aptit, diarré, dyspné, hypertoni, asteni, yrsel, minskat antal neutrofiler, hosta, artralgi, ryggsmärta, minskat antal vita blodkroppar och värmevallningar.

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats från de kliniska prövningarna och efter marknadsintroduktion hos patienter som fick Zejula som monoterapi (se tabell 4). Biverkningsfrekvenser är baserade på poolade data från prövningarna PRIMA och NOVA (fast startdos på 300 mg/dag) där exponeringen hos patienten är känd och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE*-grader	Frekvens för CTCAE*-grad 3 eller 4
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Urinvägsinfektion Vanliga Bronkit, konjunktivit	Mindre vanliga Urinvägsinfektion, bronkit
Neoplasier; benigna maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi**	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi**
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni, leukopeni Mindre vanliga Pancytopeni, febril neutropeni	Mycket vanliga Trombocytopeni, anemi, neutropeni Vanliga Leukopeni Mindre vanliga Pancytopeni, febril neutropeni
Immunsystemsjukdomar	Vanliga Överkänslighet†	Mindre vanliga Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit Vanliga Hypokalemi	Vanliga Hypokalemi Mindre vanliga Minskad aptit

Klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE*-grader	Frekvens för CTCAE*-grad 3 eller 4
Psykiatriska sjukdomar	Mycket vanliga Sömnlöshet Vanliga Ångest, depression, kognitiv nedsättning ^{††} Mindre vanliga Förvirringstillstånd	Mindre vanliga Sömnlöshet, ångest, depression, förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Huvudvärk, yrsel, Vanliga Smakrubbingar Sällsynta Posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)**	Mindre vanliga Huvudvärk
Hjärtsjukdomar	Mycket vanliga Palpitationer Vanliga Takykardi	
Vaskulära sjukdomar	Mycket vanliga Hypertoni Sällsynta Hypertensiv kris	Vanliga Hypertoni
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Mycket vanliga Dyspné, hosta, nasofaryngit Vanliga Näsblod Mindre vanliga Lunginflammation	Mindre vanliga Dyspné, näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående, förstoppning, kräkningar, buksmärta, diarré, dyspepsi Vanliga Muntorrhet, bukdistension, slemhinneinflammation, stomatit	Vanliga Illamående, kräkningar, buksmärta Mindre vanliga Diarré, förstoppning, slemhinneinflammation, stomatit, muntorrhet
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga Fotosensitivitet, hudutslag	Mindre vanliga Fotosensitivitet, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Ryggsmärta, artralgi Vanliga Myalgi	Mindre vanliga Ryggsmärta, artralgi, myalgi
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Mycket vanliga Fatigue, asteni Vanliga Perifert ödem	Vanliga Fatigue, asteni
Utredningar	Vanliga Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt ASAT, förhöjt blodkreatinin, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning	Vanliga Förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjt ALAT Mindre vanliga Förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet

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

**Baserat på data från kliniska prövningar med niraparib. Detta är inte begränsat till den pivotala

monoterapistudien ENGOT-OV16.

† Inkluderar överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, läkemedelsutslag, angioödem och nässelutslag.

†† Inkluderar nedsatt minnesförmåga, nedsatt koncentrationsförmåga.

Biverkningarna som noterades i patientgruppen som fick en startdos på 200 mg Zejula baserat på vikt eller trombocytantal vid baseline förekom med samma eller lägre frekvens än i gruppen som fick en fast startdos på 300 mg (tabell 4).

Se nedan för specifik information om frekvensen av trombocytopeni, anemi och neutropeni.

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.

I studierna NOVA och PRIMA hade de patienter som uppfyllde kriterierna för behandling med Zejula följande hematologiska parametrar vid baseline: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1\,500$ celler/ μl ; trombocyter $\geq 100\,000$ celler/ μl och hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) före behandling. I det kliniska programmet hanterades hematologiska biverkningar genom regelbundna laboratoriekontroller och dosmodifieringar (se avsnitt 4.2).

Hos de patienter i PRIMA som fick en startdos av Zejula baserad på vikt eller trombocytantal vid baseline minskade trombocytopeni, anemi och neutropeni av grad ≥ 3 från 48 % till 21 %, från 36 % till 23 % respektive från 24 % till 15 %, jämfört med i gruppen som fick en fast startdos på 300 mg. Permanent utsättning till följd av trombocytopeni, anemi och neutropeni skedde hos 3 %, 3 % respektive 2 % av patienterna.

Trombocytopeni

I PRIMA fick 39 % av de Zejula-behandlade patienterna trombocytopeni av grad 3/4 jämfört med 0,4 % av de placebobehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 22 dagar (intervall: 15-335 dagar) och en medianduration på 6 dagar (intervall: 1-374 dagar). Permanent utsättning till följd av trombocytopeni skedde hos 4 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 60 % av patienterna som fick Zejula 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 upprepade 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.

I NOVA-studien fick 48 av 367 (13 %) patienter blödning med samtidig trombocytopeni; alla blödningshändelser med samtidig trombocytopeni var av svårighetsgrad 1 eller 2, med undantag av en händelse av petekier och hematom av grad 3 som observerades samtidigt med en allvarlig biverkning i form av pancytopeni. Trombocytopeni var vanligare hos patienter med ett trombocytantal vid baseline under $180 \times 10^9/l$. Cirka 76 % av de Zejula-behandlade patienterna med lägre trombocytantal vid baseline ($< 180 \times 10^9/l$) 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.

Anemi

I PRIMA fick 31 % av de Zejula-behandlade patienterna anemi av grad 3/4 jämfört med 2 % av de placebobebehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 80 dagar (intervall: 15-533 dagar) och en medianduration på 7 dagar (intervall: 1-119 dagar). Permanent utsättning till följd av anemi skedde hos 2 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 50 % av patienterna 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

I PRIMA fick 21 % av de Zejula-behandlade patienterna neutropeni av grad 3/4 jämfört med 1 % av de placebobebehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 29 dagar (intervall: 15-421 dagar) och en medianduration på 8 dagar (intervall: 1-42 dagar). Permanent utsättning till följd av neutropeni skedde hos 2 % av patienterna som fått niraparib.

I NOVA fick cirka 30 % av patienterna som fick Zejula 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. 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.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

I kliniska studier fick 1 % av patienterna som behandlades med Zejula MDS/AML, av vilka 41 % fick dödlig utgång. Incidensen var högre hos patienter med recidiverad ovarialcancer som tidigare hade fått två eller fler behandlingsomgångar med platinumkemoterapi och med *gBRCA*mut efter 75 månaders uppföljning av överlevnaden. Samtliga patienter hade potentiellt bidragande faktorer för utveckling av MDS/AML och hade tidigare fått kemoterapi med platinuminnehållande läkemedel. Många hade också fått andra DNA-skadande läkemedel och radioterapi. Majoriteten av rapporterna rörde *gBRCA*mut-bärare. Några av patienterna hade tidigare haft cancer eller benmärgsuppression.

I PRIMA-studien var incidensen av MDS/AML 0,8 % hos patienterna som fick Zejula och 0,4 % hos patienterna som fick placebo.

I NOVA-studien på patienter med recidiverande äggstockscancer som tidigare hade fått två eller fler behandlingsomgångar med platinumkemoterapi var den totala incidensen av MDS/AML 3,8 % hos patienterna som fick Zejula och 1,7 % hos patienterna som fick placebo vid uppföljningen efter 75 månader. I kohorterna med *gBRCA*mut och icke-*gBRCA*mut var incidensen av MDS/AML 7,4 % respektive 1,7 % hos patienterna som fick Zejula och 3,1 % respektive 0,9 % hos patienterna som fick placebo.

Hypertoni

I PRIMA förekom hypertoni av grad 3/4 hos 6 % av de Zejula-behandlade patienterna jämfört med hos 1 % av de placebobebehandlade patienterna, med en mediantid från den första dosen till första förekomst på 50 dagar (intervall: 1-589 dagar) och en medianduration på 12 dagar (intervall: 1-61 dagar). Permanent utsättning till följd av hypertoni skedde hos 2 % av patienterna.

I NOVA förekom hypertoni av någon grad hos 19,3 % av patienterna som behandlades med Zejula. Hypertoni av grad 3/4 förekom hos 8,2 % av patienterna. Hypertoni hanterades 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 understödande åtgärder och ge symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XK02.

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* (BRCA1 och BRCA2). I ortotopa patientderiverade xenografttumörer (PDX) från höggradig, serös äggstockscancer, som odlades i möss, har niraparib visat sig minska tumörtillväxten i tumörer med BRCA1- och BRCA2-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

Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer

PRIMA var en dubbelblind, placebokontrollerad prövning i fas 3 i vilken patienterna (n = 733) i komplett eller partiell respons på första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling randomiserades 2:1 till att få niraparib eller matchat placebo. PRIMA inleddes med en startdos på 300 mg en gång dagligen till 475 patienter (varav 317 randomiserades till niraparibarmen mot 158 i placeboarmen) i kontinuerliga 28-dagarscykler. Startdosen i PRIMA ändrades med protokolltillägg 2. Från och med den tidpunkten gavs patienter med en kroppsvikt vid baseline ≥ 77 kg och trombocytantal $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ niraparib 300 mg (n = 34) eller placebo dagligen (n = 21) medan patienter med en kroppsvikt vid baseline < 77 kg eller trombocytantal vid baseline $< 150\ 000/\mu\text{l}$ fick niraparib 200 mg (n = 122) eller placebo dagligen (n = 61).

Patienterna randomiserades efter slutförd första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling plus/minus kirurgi. Randomiseringen skedde inom 12 veckor efter den sista kemoterapicykelns första dag. Patienterna hade fått ≥ 6 och ≤ 9 cykler platinumbaserad behandling. Efter intervallkirurgi för tumörreducering fick patienterna ≥ 2 postoperativa cykler platinumbaserad behandling. Patienter som hade fått bevacizumab med cytostatika men som inte kunde få bevacizumab som underhållsbehandling uteslöts inte från studien. Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PARP-hämmare (PARPi), inklusive niraparib. Patienter som hade fått neoadjuvant cytostatika följt av intervallkirurgi (interval debulking surgery) kunde ha synlig kvarvarande eller ingen kvarvarande sjukdom. Patienter med sjukdom i stadium III som hade genomgått cytoreduktiv behandling (dvs. ingen synlig kvarvarande sjukdom) efter primär tumörreducerande kirurgi uteslöts. Randomiseringen stratifierades efter bästa

respons under första linjens platinumregim (komplett respons mot partiell respons), neoadjuvant cytotatika (NACT) (Ja mot Nej); och homolog rekombinationsstatus (HRD-status) [positivt (defekt HR) mot negativt (fungerande HR) eller ej fastställt]. Test för defekt homolog rekombination (HRD) utfördes med HRD-testet på tumörvävnad som tagits vid tidpunkten för den initiala diagnosen. CA-125-nivåerna skulle ligga inom normalintervallet (eller en minskning av CA-125 med > 90 %) under patientens första behandling, och vara stabila i minst 7 dagar.

Behandlingen inleddes i cykel 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 200 eller 300 mg eller matchat placebo givet dagligen i kontinuerliga 28-dagarscykler. Klinikbesök gjordes under varje cykel (4 veckor ± 3 dagar).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), bestämd genom blindad, oberoende granskning (BICR) enligt RECIST, version 1.1. Total överlevnad (OS) var ett annat centralt sekundärt mål. PFS-tester utfördes hierarkiskt: först i HRD-populationen, sedan i den totala populationen. Åldern, med medianåldern 62, varierade mellan 32 och 85 år bland patienter randomiserade till niraparib och mellan 33 och 88 år bland patienter randomiserade till placebo. 89 % av alla patienter var vita. 69 % av patienterna randomiserade till niraparib och 71 % av patienterna randomiserade till placebo hade en ECOG på 0 vid studiestart. I den totala populationen hade 65 % av patienterna sjukdom i stadium III och 35 % hade sjukdom i stadium IV. I den totala populationen var det primära tumörstället hos de flesta patienterna (≥80 %) äggstockarna, och de flesta patienterna (>90 %) hade tumörer med serös histologi. 67 % av patienterna fick NACT. 69 % av patienterna hade komplett respons på första linjens behandling med platinumbaserad cytotatika. Totalt 6 niraparib-patienter hade fått bevacizumab som tidigare behandling för ovarialcancer.

PRIMA visade en statistisk signifikant förbättring av PFS för patienter randomiserade till niraparib jämfört med placebo i HRD-populationen och i den totala populationen (tabell 5 och figur 1 och 2).

Sekundära effektmått inkluderade PFS efter första efterföljande behandling (PFS2) och OS (tabell 5).

Tabell 5: Effektnytt – PRIMA (fastställda av BICR)

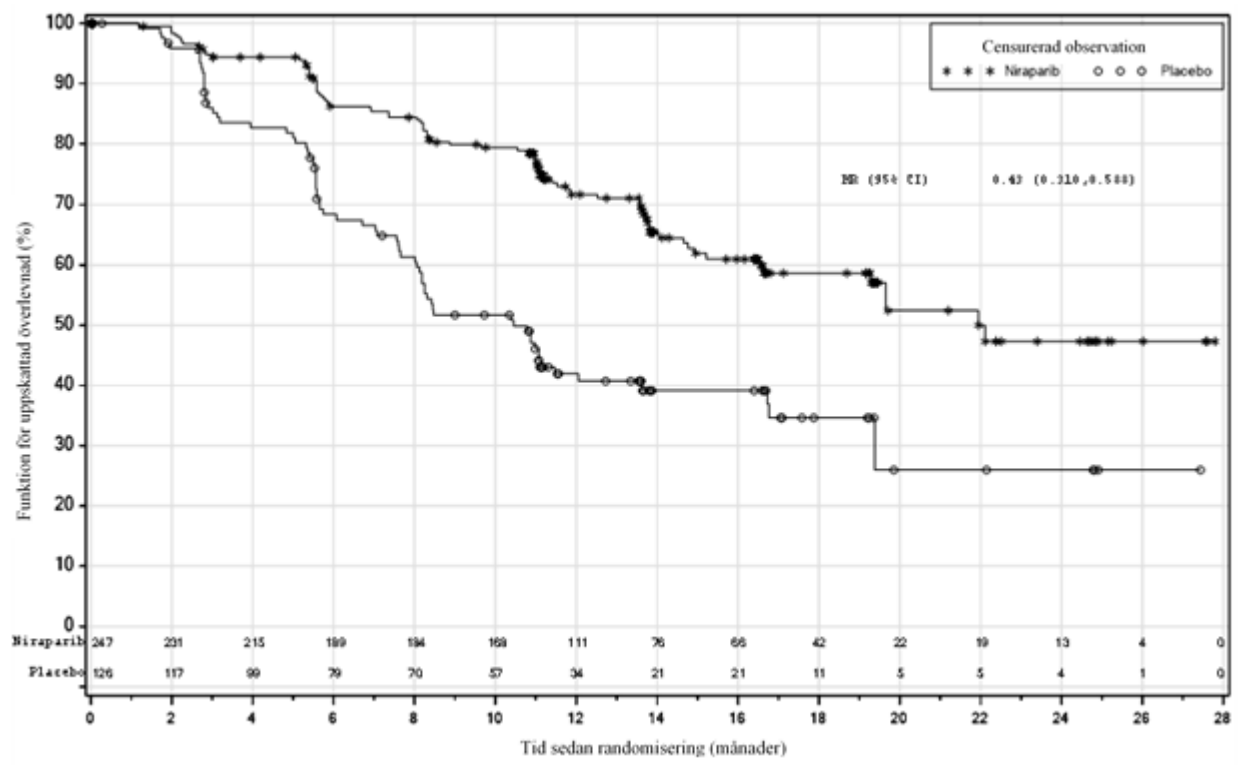
	HRD-population		Total population	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
PFS median (95 % CI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Risikkvot (95 % CI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-värde	<0,0001		<0,0001	
PFS2				
PFS2 Risikkvot (95 % CI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS*				
OS* Risikkvot (95 % CI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall; NE = kan ej beräknas; OS = total överlevnad; PFS2 = PFS efter första efterföljande behandling.

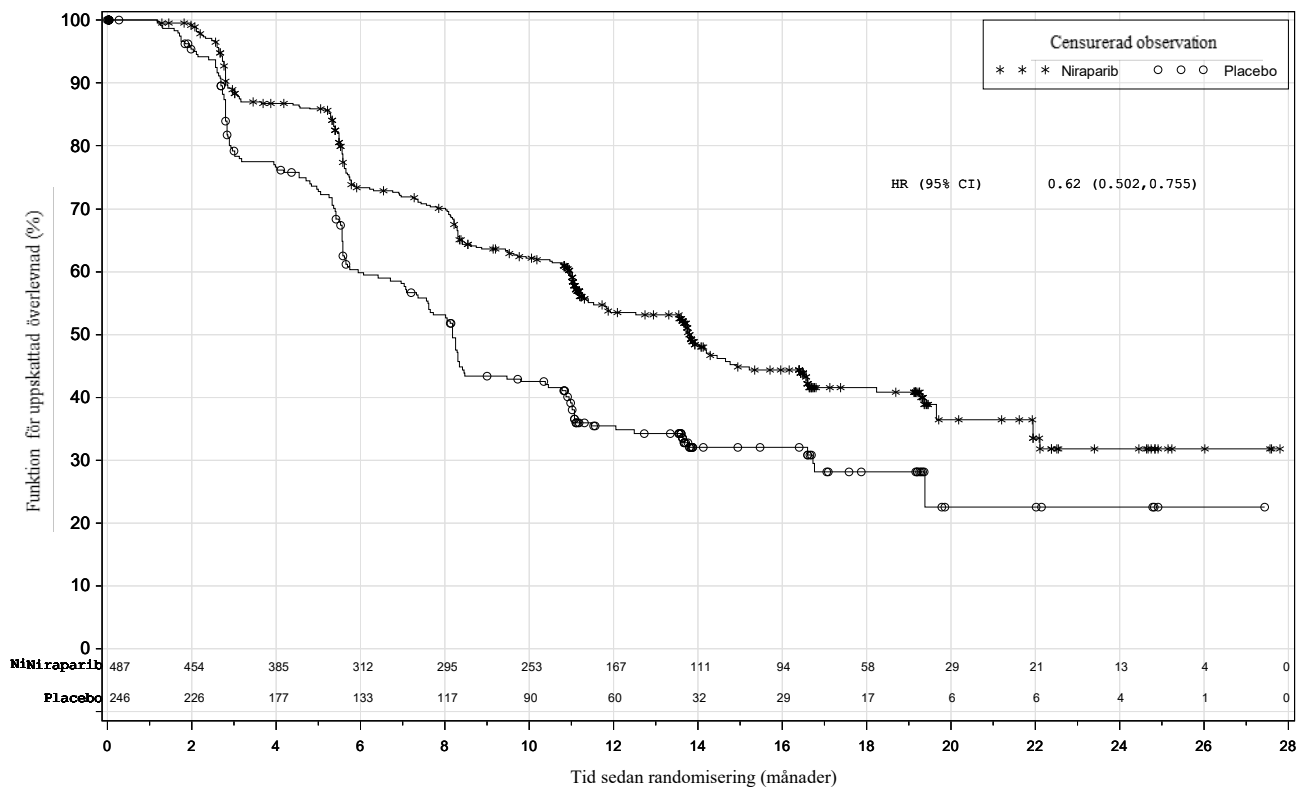
*Vid tidpunkten för analys av primär PFS i den totala populationen var beräknad överlevnad två år efter randomiseringen 84 % för patienter som fick Zejula jämfört med 77 % för patienter som fick placebo.

Data för PFS2 och OS är för närvarande inte mogna.

Figur 1: Progressionsfri överlevnad hos patienter med HRD-tumörer – PRIMA (ITT-population, N=373)



Figur 2: Progressionsfri överlevnad i den totala populationen – PRIMA (ITT-population, N=733)



Subgruppsanalyser

I populationen med defekt HR observerades en riskkvot på 0,40 (95 % CI [0,27; 0,62]) i subgruppen av patienter med ovarialcancer med *BRCAMut* (N = 223). I subgruppen av patienter med defekt HR utan *BRCAMut* (N = 150) observerades en riskkvot på 0,50 (95 % CI [0,31; 0,83]). I populationen med fungerande HR (N = 249) observerades en riskkvot på 0,68 (95 % CI [0,49; 0,94]).

I explorativa subgruppsanalyser av patienter som fick 200 eller 300 mg-dosen av Zejula på basis av vikt eller trombocytantal vid baseline observerades jämförbar effekt (prövarbedömd PFS) med en riskkvot på 0,54 (95 % CI [0,33; 0,91]) i HRD-populationen och en riskkvot på 0,68 (95 % CI [0,49; 0,94]) i den totala populationen. I subgruppen med fungerade HR föreföll dosen 200 mg ge sämre behandlingseffekt än 300 mg-dosen.

Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverad ovarialcancer

Säkerheten och effekten för niraparib som underhållsbehandling studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell fas 3-studie (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 PARPi, inklusive Zejula. De patienter som uppfyllde kriterierna tilldelades till en av två kohorter baserat på resultaten av ett *BRCAMut*-test på könsceller (*gBRCA*). Inom varje kohort randomiserades patienterna till niraparib eller placebo enligt en fördelning 2:1. Patienterna tilldelades till *gBRCAMut*-kohorten baserat på blodprover för *gBRCA*-analys som togs före randomisering. Testning för tumör-*BRCAMut* (*tBRCA*-)mutation och 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 (PFS) fastställdes enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) eller kliniska tecken och symtom 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. Analyserna av total överlevnad (OS) var sekundära resultatmått.

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

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. Det primära tumörstället 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 *gBRCA*mut- respektive icke-*gBRCA*mut-kohorten. De flesta patienterna var i åldern 18-64 år (78 %), kaukasiska (86 %) och hade en ECOG performance status på 0 (68 %).

I *gBRCA*mut-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-*gBRCA*mut-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 %).

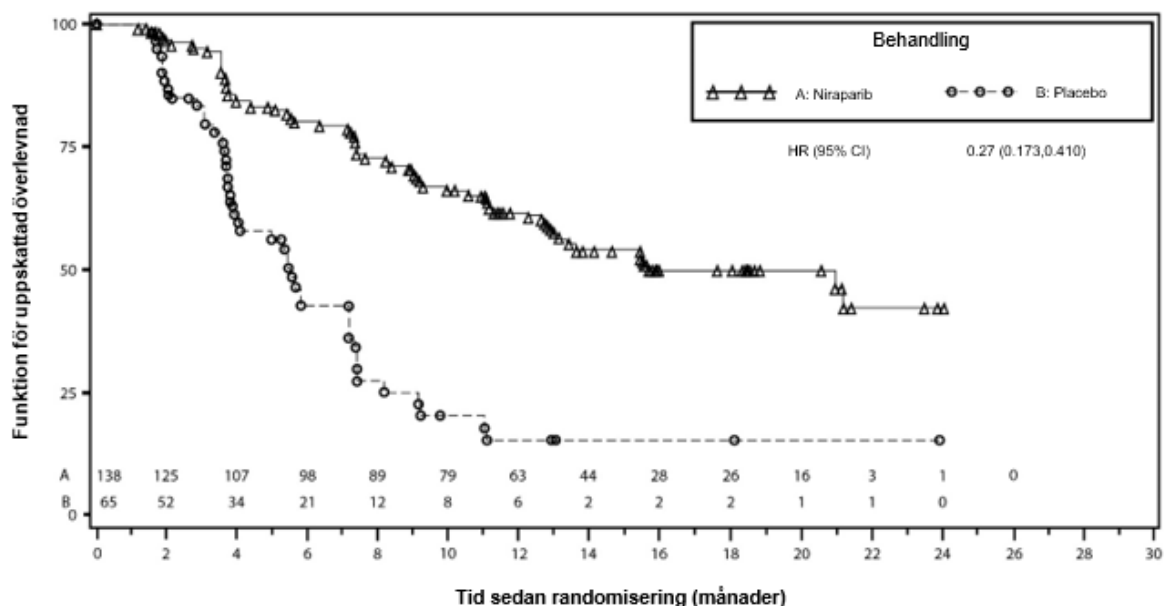
Studien uppfyllde sitt primära mål i form av statistiskt signifikant förbättrad PFS för underhållsbehandling med niraparib i monoterapi jämfört med placebo både i *gBRCA*mut-kohorten och i den totala icke-*gBRCA*mut-kohorten. Tabell 6 och figur 3 och 4 visar resultaten för det primära effektmåttet PFS för de primära effektpopulationerna (*gBRCA*mut-kohorten och den totala icke-*gBRCA*mut-kohorten).

Tabell 6: Sammanfattning av utfallen med avseende på det primära målet i NOVA-studien

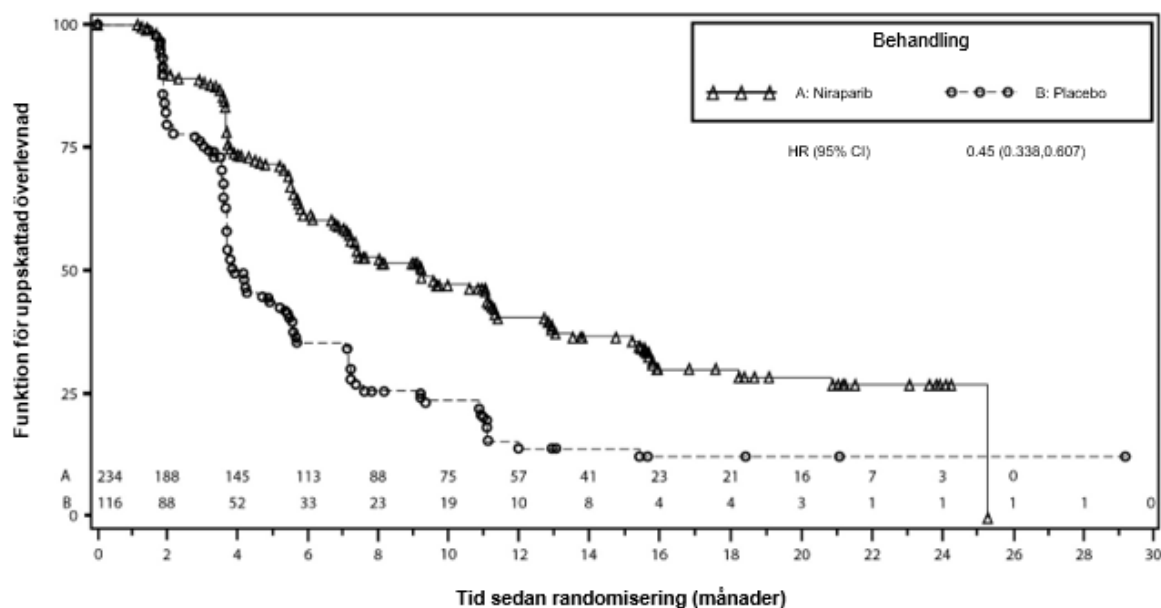
	<i>gBRCA</i> mut-kohorten		Icke- <i>gBRCA</i> mut-kohorten	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
Median-PFS (95 % CI*)	21,0 (12,9; NE)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
Risikkvot (Nir:plac) (95 % CI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45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

PFS = progressionsfri överlevnad, CI = konfidensintervall, NE = kan ej beräknas

Figur 3: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i *gBRCA*mut-kohorten baserat på IRC-bedömning –NOVA (ITT-populationen, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-plot för progressionsfri överlevnad i den totala icke-*gBRCA*mut-kohorten baserat på IRC-bedömning –NOVA (ITT-populationen, N = 350)



Sekundära effektmått i NOVA

I den slutliga analysen var median-PFS2 i *gBRCA*mut-kohorten 29,9 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 22,7 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,70; 95 % CI, 0,50; 0,97). Median-PFS2 i icke-*gBRCA*mut-kohorten var 19,5 månader för patienterna som behandlades med niraparib och 16,1 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,80; 95 % CI, 0,63; 1,02).

I den slutliga analysen av total överlevnad var median-OS i *gBRCA*mut-kohorten ($n = 203$) 40,9 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 38,1 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,85; 95 % CI, 0,61; 1,20). *gBRCA*mut-kohorten hade 76 % mognad. Median-OS i icke-*gBRCA*mut-kohorten ($n = 350$) var 31,0 månader för patienterna som behandlades med niraparib jämfört med 34,8 månader för patienterna som fick placebo (H = 1,06; 95 % CI: 0,81; 1,37). Icke-*gBRCA*mut-kohorten hade 79 % mognad.

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 rbdomyosarkom 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. I en populationsfarmakokinetisk analys av niraparib beräknade den interindividuella variationen vad gäller biotillgänglighet till en variationskoefficient (CV) på 31 %.

Efter en fettrik måltid hos patienter med solida tumörer, ökade C_{max} och AUC_{inf} med 11 % respektive 28 % för niraparib tabletter, jämfört med utfallet vid fasta (se avsnitt 4.2).

Formuleringarna tablett och kapsel har visats vara bioekvivalenta. Efter administrering av antingen en 300 mg-tablett eller tre 100 mg-kapslar niraparib i fasta till 108 patienter med solida tumörer, låg de 90-procentiga konfidensintervallen för de geometriska medelkvoterna för tablett jämfört med kapslarna vad avser C_{max} , AUC_{last} och AUC_{∞} inom gränserna för bioekvivalens (0,80 och 1,25).

Distribution

Niraparib var måttligt proteinbundet i human plasma (83 %), huvudsakligen till serumalbumin. I en populationsfarmakokinetisk analys av niraparib var den skenbara distributionsvolymen (V_d/F) hos cancerpatienter 1 311 liter (baserat på en 70 kg-patient) (CV 116 %), 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 16,5 l/h hos cancerpatienter (CV 23,4 %).

Niraparib elimineras huvudsakligen via lever och njurvägar. 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 %) av dosen. I poolade prover insamlade under 6 dagar återfanns 40 % 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 fick patienter med lätt (kreatininclearance 60-90 ml/min) eller måttligt (kreatininclearance 30-60 ml/min) nedsatt njurfunktion en något reducerad niraparibclearance jämfört med patienter med normal njurfunktion (7-17 % högre exponering vid lätt och 17-38 % högre exponering vid måttligt nedsatt njurfunktion). Skillnaden i exponering anses inte motivera dosjustering. 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 nedsatt leverfunktion (n = 155). I en klinisk studie för cancerpatienter där man använde NCI-ODWG kriterier för att klassificera graderna av nedsatt leverfunktion, visades det att niraparibs AUC_{inf} hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n = 8) var 1,56 (90 % KI: 1,06; 2,30) gånger högre än niraparibs AUC_{inf} hos patienter med normal leverfunktion (n = 9) vid en administrering av enkeldos på 300 mg. Dosjustering av niraparib rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Vid måttligt nedsatt leverfunktion påverkades inte niraparibs C_{max} eller niraparibs proteinbindning. Farmakokinetiken för niraparib har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Vikt, ålder och etnicitet

I den populationsfarmakokinetiska analysen befanns högre vikt öka distributionsvolymen för niraparib. Vikten hade ingen inverkan på clearance av niraparib eller den totala exponeringen. Dosjustering på grund av kroppsvikt anses inte vara motiverad ur farmakokinetisk synvinkel.

I den populationsfarmakokinetiska analysen befanns högre ålder minska clearance av niraparib. Den genomsnittliga exponeringen hos en 91-årig patient bedömdes vara 23 % högre än hos en 30-årig patient. Ålderns inverkan anses inte motivera dosjustering.

Det finns inte tillräckliga data från olika etniciteter för att det ska gå att dra någon slutsats om etnicitetens inverkan på niraparibs farmakokinetik.

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

In vitro hämmade niraparib dopamintransportören DAT vid koncentrationsnivåer under de humana exponeringsnivåerna. Hos möss ökade singeldoser av niraparib de intracellulära nivåerna av dopamin 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

Minskad spermatogenes observerades hos råttor och hundar vid exponeringsnivåer lägre än de som ses kliniskt och var till övervägande del reversibel 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

Tablettkärna

Krospovidon

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Povidon (E 1201)

Kolloidal, hydrerad kiseldioxid

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk ((E 553b)

Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/akryl i kartonger med 84 och 56filmdragerade tabletter.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1235/004
EU/1/17/1235/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 18 juli 2022

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

Hårda kapslar och filmdragerade tabletter:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Filmdragerade tabletter:
Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Irland

ELLER

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

B. 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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare undersöka effekten av niraparib som underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO-stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad kemoterapi, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den slutliga analysen av OS samt uppdaterade analyser av TFST, PFS-2 och utfall för nästa cancerbehandling i PRIMA-studien.	31 december 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg kapsel, hård
niraparib

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

Varje hård kapsel innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

84 × 1 hårda kapslar

56 × 1 hårda kapslar

28 × 1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1235/001 84 hårda kapslar
EU/1/17/1235/002 56 hårda kapslar
EU/1/17/1235/003 28 hårda kapslar

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 TILL KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg kapslar
niraparib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg filmdragerade tabletter
niraparib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller niraparibtosilatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
56 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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 i originalförpackningen.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1235/004 56 filmdragerade tabletter
EU/1/17/1235/005 84 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

zejula tablett

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 TILL TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zejula 100 mg tabletter
niraparib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zejula 100 mg kapsel, hård niraparib

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).

Zejula används mot cancer som har

- svarat på den första behandlingen med platinumbaserade cytostatika (cellgifter), eller
- kommit tillbaka (recidiverat) efter att canceren har svarat på tidigare standardbehandling med platinumbaserade cytostatika.

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. Din läkare kan råda dig att mäta blodtrycket i hemmet och informera dig om när du ska kontakta honom eller henne i den händelse att blodtrycket stiger.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

En sällsynt neurologisk biverkning som kallas PRES har satts i samband med behandling med Zejula. Om du får huvudvärk, synförändringar, krampanfall eller blir förvirrad, med eller utan högt blodtryck, ska du kontakta läkare.

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 mycket effektivt preventivmedel medan du tar Zejula, och du måste fortsätta att använda ett mycket effektivt preventivmedel i 6 månader 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, ofokuserad, 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.

För äggstockscancer som har svarat på den första behandlingen med platinumbaserade cytostatika
Rekommenderad startdos är 200 mg (två 100 mg-kapslar) som tas samtidigt en gång om dagen, med eller utan mat. Om du väger 77 kg eller mer och har ett trombocytantal på 150 000/ μ l eller mer innan du påbörjar behandlingen, är rekommenderad startdos 300 mg (tre 100 mg kapslar) som tas samtidigt en gång om dagen, med eller utan mat.

För äggstockscancer som har kommit tillbaka (recidiverat)
Rekommenderad startdos är 300 mg (tre 100 mg-kapslar) som tas samtidigt en gång om dagen, med eller utan mat.

Ta Zejula vid ungefär samma tid varje dag. Att ta Zejula vid läggdags kan minska risken för ett eventuellt illamående.

Din läkare kan justera din startdos om du har leverproblem.

Svälj kapslarna hela med lite vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas. Detta för att säkerställa att läkemedlet fungerar så bra som möjligt.

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 – lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) kan öka risken för infektion. Tecken kan bland annat vara feber, frossa, känsla av svaghet eller förvirring, hosta, smärta eller en brännande känsla vid urinering. Vissa infektioner kan vara allvarliga och leda till döden.
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet (leukopeni).

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

- Allergisk reaktion (inkluderar allvarliga allergiska reaktioner som kan vara livshotande). Tecken på detta inkluderar upphöjda och kliande hudutslag (nässelutslag) samt svullnad – ibland

svullnad av ansikte eller mun (angioödem) vilket kan orsaka andningssvårigheter, kollaps eller att man tappar medvetandet.

- Lågt antal blodkroppar på grund av problem med benmärgen eller blodcancer som startat i benmärgen, s.k. myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- En plötslig blodtrycksstegring. Detta kan vara ett akut medicinskt tillstånd som kan leda till organskada eller vara livshotande.
- Ett tillstånd i hjärnan med symtom i form av krampanfall, huvudvärk, förvirring och synförändringar (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom eller PRES). Detta är ett akut medicinskt tillstånd som kan leda till organskada eller vara livshotande.

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
- Halsbränna (dyspepsi)
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet
- Minskat antal blodplättar i blodet
- Minskat antal röda blodkroppar i blodet (anemi)
- Trötthet
- Kraftlöshet
- Förstoppning
- Kräkningar
- Magsmärter
- Sömlöshet
- Huvudvärk
- Minskad aptit
- Rinnande eller täppt näsa
- Diarré
- Andfåddhet
- Ryggvärk
- Ledvärk
- Högt blodtryck
- Matsmältningsbesvär
- Yrsel
- Hosta
- Urinvägsinfektion
- Hjärtklappning (det känns som om ditt hjärta hoppar över slag eller slår hårdare än vanligt)

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)
- Uppsvälld mage
- Oro, nervositet
- Nedstämdhet, depression
- Näsblod
- Viktminskning
- Muskelvärk
- Nedsatt koncentrationsförmåga, förståelse, minne, tankeförmåga (kognitiv nedsättning)
- Inflammerade röda ögon
- Snabb hjärtrytm (kan ge yrsel, bröstsmärta eller andnöd)
- Muntorrhet

- Inflammation i munnen och/eller mag-tarmkanalen
- Hudutslag
- Förhöjda blodprovsvärden
- Onormala blodprovsvärden
- Onormal smak i munnen

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

- Minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar
- Förvirringstillstånd
- Inflammation i lungorna som kan orsaka andnöd och andningssvårigheter (icke-infektiös lunginflammation)

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.

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), povidon (E 1201) och titandioxid (E 171).

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Frankrike

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Zejula 100 mg filmdragerade tabletter niraparib

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).

Zejula används mot cancer som har

- svarat på den första behandlingen med platinumbaserade cytostatika (cellgifter), eller
- kommit tillbaka (recidiverat) efter att canceren har svarat på tidigare standardbehandling med platinumbaserade cytostatika.

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 allvarigare 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. Din läkare kan råda dig att mäta blodtrycket i hemmet och informera dig om när du ska kontakta honom eller henne i den händelse att blodtrycket stiger.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

En sällsynt neurologisk biverkning som kallas PRES har satts i samband med behandling med Zejula. Om du får huvudvärk, synförändringar, krampanfall eller blir förvirrad, med eller utan högt blodtryck, ska du kontakta läkare.

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 mycket effektivt preventivmedel medan du tar Zejula, och du måste fortsätta att använda ett mycket effektivt preventivmedel i 6 månader 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 bröstmjölk. 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, ofokuserad, 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.

3. Hur du tar Zejula

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

För äggstockscancer som har svarat på den första behandlingen med platinumbaserade cytostatika
Rekommenderad startdos är 200 mg (två 100 mg-tabletter) som tas samtidigt en gång om dagen, utan

mat (åtminstone 1 timme innan eller 2 timmar efter en måltid) eller med en lättare måltid. Om du väger 77 kg eller mer och har ett trombocytantal på 150 000/µl eller mer innan du påbörjar behandlingen, är rekommenderad startdos 300 mg (tre 100 mg-tabletter) som tas samtidigt en gång om dagen, utan mat (åtminstone 1 timme innan eller 2 timmar efter en måltid) eller med en lättare måltid.

För äggstockscancer som har kommit tillbaka (recidiverat)

Rekommenderad startdos är 300 mg (tre 100 mg-tabletter) som tas samtidigt en gång om dagen, utan mat (åtminstone 1 timme innan eller 2 timmar efter en måltid) eller med en lättare måltid.

Ta Zejula vid ungefär samma tid varje dag. Att ta Zejula vid läggdags kan minska risken för ett eventuellt illamående.

Din läkare kan justera din startdos om du har leverproblem.

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).
- Andfäddhet, uttalad trötthet, blek hud eller snabb puls. Det kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar (blodbrist (anemi)).
- Feber eller infektion – lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) kan öka risken för infektion. Tecken kan bland annat vara feber, frossa, känsla av svaghet eller förvirring, hosta, smärta eller en brännande känsla vid urinering. Vissa infektioner kan vara allvarliga och leda till döden.
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet (leukopeni).

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

- Allergisk reaktion (inkluderar allvarliga allergiska reaktioner som kan vara livshotande). Tecken på detta inkluderar upphöjda och kliande hudutslag (nässelutslag) samt svullnad – ibland svullnad av ansikte eller mun (angioödem) vilket kan orsaka andningssvårigheter, kollaps eller att man tappar medvetandet.
- Lågt antal blodkroppar på grund av problem med benmärgen eller blodcancer som startat i benmärgen, s.k. myelodysplastiskt syndrom (MSD) eller akut myeloisk leukemi (AML).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- En plötslig blodtrycksstegring. Detta kan vara ett akut medicinskt tillstånd som kan leda till organskada eller vara livshotande.
- Ett tillstånd i hjärnan med symtom i form av krampanfall, huvudvärk, förvirring och synförändringar (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom eller PRES). Detta är ett akut medicinskt tillstånd som kan leda till organskada eller vara livshotande.

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
- Halsbränna (dyspepsi)
- Minskat antal vita blodkroppar i blodet
- Minskat antal blodplättar i blodet
- Minskat antal röda blodkroppar i blodet (anemi)
- Trötthet
- Kraftlöshet
- Förstoppning
- Kräkningar
- Magsmärtor
- Sömlöshet
- Huvudvärk
- Minskad aptit
- Rinnande eller täppt näsa
- Diarré
- Andfåddhet
- Ryggvärk
- Ledvärk
- Högt blodtryck
- Matsmältningsbesvär
- Yrsel
- Hosta
- Urinvägsinfektion
- Hjärtklappning (det känns som om ditt hjärta hoppar över slag eller slår hårdare än vanligt)

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)
- Uppsvälld mage
- Oro, nervositet
- Nedstämdhet, depression
- Näsblod
- Viktminskning
- Muskelvärk
- Nedsatt koncentrationsförmåga, förståelse, minne, tankeförmåga (kognitiv nedsättning)
- Inflammerade röda ögon
- Snabb hjärtrytm (kan ge yrsel, bröstsmärta eller andnöd)
- Muntorrhet
- Inflammation i munnen och/eller mag-tarmkanalen
- Hudutslag
- Förhöjda blodprovsvärden
- Onormala blodprovsvärden
- Onormal smak i munnen

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

- Minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar
- Förvirringstillstånd
- Inflammation i lungorna som kan orsaka andnöd och andningssvårigheter (icke-infektiös lunginflammation)

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.

Inga särskilda anvisningar om förvaringstemperatur.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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 filmdragerad tablett innehåller niraparibtosylatmonohydrat motsvarande 100 mg niraparib.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:
 - Tablettkärna: kros повідon, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa (E 460), повідon (E 1201), kolloidal hydrerad kiseldioxid.
 - Filmdragering: polyvinylalkohol (E 1203), titandioxid (E 171), makrogol (E 1521), talk (E 553b), svart järnoxid (E 172).

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zejula 100 mg filmdragerade tabletter är grå, ovala, filmdragerade tabletter präglade med ”100” på den ena sidan och med ”Zejula” på den andra sidan.

De filmdragerade tabletterna är förpackade i blisterförpackningar med

- 84 filmdragerade tabletter
- 56 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Irland

Tillverkare

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, Co Meath
Irland

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

Frankrike

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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