

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zejula er indisert:

- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med fremskreden (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.
- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft

Anbefalt startdose av Zejula er 200 mg (to 100 mg kapsler), én gang daglig. For pasienter som veier ≥ 77 kg og har trombocytterverdier ved baseline $\geq 150\ 000$ /mikrol, er imidlertid anbefalt startdose av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapsler), én gang daglig (se pkt 4.4 og 4.8).

Vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft med tilbakefall

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

Pasienter skal oppfordres til å ta dosen til omtrent samme tid hver dag. Administrasjon ved sengetid

kan være en mulig metode for å håndtere kvalme.

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon eller toksisitet.

Glemt dose

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

Dosejusteringer grunnet bivirkninger

Anbefalte doseendringer ved bivirkninger er oppført i tabell 1, 2 og 3.

Det anbefales som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Hvis bivirkningen vender tilbake, anbefales det å avbryte behandlingen og deretter gjenoppta med den lavere dosen. Hvis bivirkninger vedvarer etter et avbrudd på 28 dager, anbefales det å seponere Zejula. Hvis bivirkninger ikke er håndterbare med denne strategien med doseavbrudd og dosereduksjon, anbefales det å seponere Zejula.

Tabell 1: Anbefalte doseendringer ved bivirkninger

Startdosenivå	200 mg	300 mg
Første dosereduksjon	100 mg/dag	200 mg/dag (to 100 mg kapsler)
Andre dosereduksjon	Seponer Zejula.	100 mg/dag* (én 100 mg kapsel)

*Hvis ytterligere dosereduksjon under 100 mg/dag er påkrevet, skal Zejula seponeres.

Tabell 2: Doseendringer grunnet ikke-hematologiske bivirkninger

Ikke-hematologisk behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE* $\geq$ grad 3 der profylakse ikke anses som egnet eller bivirkningene vedvarer på tross av behandling	Første forekomst: - Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører. - Gjenoppta Zejula ved redusert dosenivå i henhold til tabell 1.
	Andre forekomst: - Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører. - Gjenoppta Zejula i redusert dose eller seponer i henhold til tabell 1.
Behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE $\geq$ grad 3 som varer i over 28 dager mens pasienten får Zejula 100 mg/døgn	Seponer behandlingen.

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

Tabell 3: Doseendringer grunnet hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger er observert under behandlingen med Zejula, spesielt i den første behandlingsfasen. Det er derfor anbefalt å overvåke komplett blodstatus (CBC) ukentlig i den første behandlingsmåneden og endre dosen ved behov. Etter den første måneden er det anbefalt å overvåke CBC månedlig, og deretter regelmessig (se pkt. 4.4). Basert på individuelle laboratorieverdier kan ukentlig overvåking i den andre måneden være nødvendig.	
Hematologisk bivirkning som krever transfusjon eller hematopoietisk vekstfaktorstøtte	Hos pasienter med trombocytverdier $\leq 10\,000$/mikrol, bør trombocyttransfusjon overveies. Hvis det finnes andre risikofaktorer for blødning, for eksempel samtidig administrering av antikoagulantia eller

	blodplatehemmere, bør det overveies å avbryte disse stoffene og/eller gi transfusjon ved høyere trombocyttdier. • Gjenoppta Zejula i redusert dose.
Trombocyttdier < 100 000/mikrol	Første forekomst: • Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocyttdierene returnerer til $\geq 100\,000$ /mikrol. • Gjenoppta Zejula i samme eller redusert dose i henhold til tabell 1 basert på klinisk evaluering. • Hvis trombocyttdierene ved noe tidspunkt er $< 75\,000$ /mikrol, gjenoppta behandlingen i redusert dose i henhold til tabell 1.
	Andre forekomst: • Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocyttdierene returnerer til $\geq 100\,000$ /mikrol. • Gjenoppta Zejula med redusert dose i henhold til tabell 1. • Seponer Zejula hvis trombocyttdierene ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.
Nøytrofiler < 1000/mikrol eller hemoglobin < 8 g/dl	• Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til nøytrofilverdiene returnerer til ≥ 1500 /mikrol eller hemoglobin returnerer til ≥ 9 g/dl. • Gjenoppta Zejula med redusert dose i henhold til tabell 1. • Seponer Zejula hvis nøytrofiler og/eller hemoglobin ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.
Bekreftet diagnose på myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akutt myelogen leukemi (AML)	• Seponer Zejula permanent.

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

Eldre pasienter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (enten aspartataminotransferase (ASAT) > øvre grense av normal (ULN) og total bilirubin (TB) ≤ ULN eller ASAT og/eller TB > 1,0 x – 1,5 x ULN). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (hvilken som helst ASAT og TB > 1,5 x – 3 x ULN), er den anbefalte startdosen med Zejula 200 mg én gang daglig. Siden det ikke finnes data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (hvilken som helst ASAT og TB > 3 x ULN), må forsiktighet utvises ved bruk hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med ECOG-ytelsesstatus 2 til 4

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Zejula er til oral bruk. Kapslene skal svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses.

Zejula kapsler kan tas uavhengig av måltider (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi, nøytropeni) er rapportert hos pasienter behandlet med Zejula (se pkt. 4.8). Pasienter med lav kroppsvekt eller lave trombocytthverdier ved baseline kan ha økt risiko for trombocytopeni av grad 3+ (se pkt. 4.2).

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

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

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

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML), inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt observert hos pasienter som ble behandlet med Zejula som monoterapi eller kombinasjonsterapi i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

I kliniske studier varierte varigheten av Zejula-behandling hos pasienter før utvikling av MDS/AML fra 0,5 måneder til > 4,9 år. Tilfellene var som regel sekundær MDS/AML relatert til kreftbehandling. Alle pasienter hadde fått platinaholdige kjemoterapiregimer, og mange hadde også fått andre DNA-skadelige midler og strålebehandling. Noen av pasientene hadde en anamnese med benmargssuppresjon. I NOVA studien var forekomsten av MDS/AML høyere i gBRCAmut kohorten (7,4%) enn i ikke-gBRCAmut kohorten (1,7%).

Ved mistenkt MDS/AML eller forlengede hematologiske toksisiteter skal pasienten bli henvist til en hematolog for videre utredning. Hvis MDS/AML bekreftes, bør behandling med Zejula seponeres og pasienten behandles på egnet måte.

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er rapportert med bruk av Zejula (se pkt 4.8). Eksisterende hypertensjon bør være adekvat kontrollert før man starter Zejula-behandling. Blodtrykket bør overvåkes minst ukentlig i to måneder, etterfulgt av månedlig overvåking i det første året og deretter regelmessig under behandling med Zejula. Blodtrykksmåling hjemme kan vurderes for egnede pasienter med instruksjon om å kontakte legen sin i tilfelle en blodtrykksøkning.

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

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

PRES er rapportert hos pasienter som har fått Zejula (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel nevrologisk sykdom som kan oppstå med raskt utviklende symptomer inkludert epileptiske anfall, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser, eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES-diagnose må bekreftes ved hjerneavbildning, fortrinnsvis MR-undersøkelser (magnetisk resonans imaging).

I tilfeller av PRES er det anbefalt å seponere Zejula og behandle spesifikke symptomer inkludert hypertensjon. Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med Zejula hos pasienter som tidligere har hatt PRES er ikke kjent.

Graviditet/prevensjon

Zejula bør ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke ønsker å bruke veldig sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter siste dose med Zejula (se pkt. 4.6). En graviditetstest bør utføres på alle kvinner i fertil alder før behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan ha en økt eksponering for niraparib basert på tilgjengelig data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktose

Zejula harde kapsler inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Tartrazin (E102)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Kombinasjonen av niraparib med vaksiner eller immunsuppressiva er ikke undersøkt.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på niraparib

Niraparib som et substrat for CYP-enzym (CYP1A2 og CYP3A4)

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

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

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

Niraparib er ikke et substrat for gallesalteksportpumpe (BSEP) eller «multidrug resistance-associated protein 2» (MRP2). Den viktigste primære metabolitten M1 er ikke et substrat for P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib er ikke et substrat for multidrug- og toksin-ekstrusjonstransportør (MATE) 1 eller 2, mens M1 er et substrat for begge.

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

Verken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) eller organisk kationtransportør 1 (OCT1). Dosejustering av Zejula er ikke nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme opptakstransportørene OATP1B1 1B3 (f.eks. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (f.eks. dolutegravir).

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

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

Effekt av niraparib på andre legemidler

Hemming av CYP-enzym (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

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

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

Hemming av UDP-glukuronosyltransferaser (UGTer)

Niraparib viste ikke hemmende effekt på UGT isoformene (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) opp til 200 mikromol *in vitro*. Potensialet for at niraparib har en klinisk relevant hemmende effekt UGTer er derfor minimal.

Induksjon av CYP-enzymet (CYP1A2 og CYP3A4)

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

Hemming av efflukstransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ikke en hemmer av BSEP eller MRP2. *In vitro* hemmer niraparib P-gp svært svakt og BCRP med IC_{50} = henholdsvis 161 mikrom og 5,8 mikrom. En klinisk signifikant interaksjon forbundet med hemming av disse efflukstransportørene kan ikke utelukkes, selv om det er usannsynlig. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med substrater for BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og metotreksat).

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

Den viktigste primære metabolitten M1 er tilsynelatende ikke en hemmer av P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eller MATE1/2.

Hemming av hepatiske opptakstransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

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

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

Hemming av renale opptakstransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

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

Alle kliniske studier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner /Antikonsepsjon hos kvinner

Fertile kvinner skal ikke bli gravide under behandlingen, og skal ikke være gravide ved starten av behandlingen. En graviditetstest bør utføres på alle fertile kvinner før oppstart av behandlingen. Fertile kvinner må bruke veldig sikker prevensjon under behandlingen, og i 6 måneder etter siste dose med Zejula.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av alle grader som forekom hos $\geq 10\%$ av de 851 pasientene som fikk Zejula som monoterapi i de samlende PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdose) og NOVA-studiene, var kvalme, anemi, trombocytopeni, fatigue, konstipasjon, oppkast, hodepine, insomni, redusert trombocytverdi, nøyтроpeni, abdominalsmerter, redusert appetitt, diaré, dyspné, hypertensjon, asteni, svimmelhet, redusert nøyтроfilverdi, hoste, artralgi, ryggsmarter, redusert leukocytverdi og hetetokter.

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert basert på kliniske studier og overvåking etter markedsføring hos pasienter som fikk Zejula som monoterapi (tabell 4). Frekvensene av bivirkninger er basert på samlede bivirkningsdata generert fra de kliniske studiene PRIMA og NOVA (fast startdose på 300 mg/døgn) der pasienteksposering er kjent og definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger oppført med avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens av alle CTCAE*-grader	Frekvens av CTCAE*-grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Urinveisinfeksjon Vanlige Bronkitt, konjunktivitt	Mindre vanlige Urinveisinfeksjon, bronkitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Vanlige Myelodysplastisk syndrom/ akutt myelogen leukemi**	Vanlige Myelodysplastisk syndrom/ akutt myelogen leukemi**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Trombocytopeni, anemi, nøyтроpeni, leukopeni Mindre vanlige Pancytopeni, febril nøyтроpeni	Svært vanlige Trombocytopeni, anemi, nøyтроpeni Vanlige Leukopeni Mindre vanlige Pancytopeni, febril nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Hypersensitivitet [†]	Mindre vanlige Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Nedsatt appetitt Vanlige Hypokalemi	Vanlige Hypokalemi Mindre vanlige Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Mindre vanlige

Organklasser	Frekvens av alle CTCAE*-grader	Frekvens av CTCAE*-grad 3 eller 4
	Insomni Vanlige Angst, depresjon, kognitiv svikt ^{††} Mindre vanlige Forvirringstilstand	Insomni, angst, depresjon, forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Hodepine, svimmelhet Vanlige Dysgeusi Sjeldne Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)**	Mindre vanlige Hodepine
Hjertesykdommer	Svært vanlige Palpitasjoner Vanlige Takykardi	
Karsykdommer	Svært vanlige Hypertensjon Sjeldne Hypertensiv krise	Vanlige Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Dyspné, hoste, nasofaryngitt Vanlige Neseblødning Mindre vanlige Pneumonitt	Mindre vanlige Dyspné, epistaksis, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Kvalme, konstipasjon, brekninger, magesmerter, diaré, dyspepsi Vanlige Munntørrehet, magedistensjon, slimhinnebetennelse, stomatitt	Vanlige Kvalme, brekninger, magesmerter Mindre vanlige Diaré, konstipasjon, slimhinnebetennelse, stomatitt, munntørrehet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Lysfølsomhet, utslett	Mindre vanlige Lysfølsomhet, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Ryggmerter, artralgi Vanlige Myalgi	Mindre vanlige Ryggmerter, artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Fatigue, asteni Vanlige Perifert ødem	Vanlige Fatigue, asteni
Undersøkelser	Vanlige Økt gamma-glutamyltransferase, økt ASAT, økt blodkreatinin, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektreduksjon	Vanlige Økt gamma-glutamyltransferase, økt ALAT Mindre vanlige Økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blodet

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

**Basert på kliniske studiedata på niraparib. Dette er ikke begrenset til den pivotale ENGOT-OV16

monoterapi studien.

† Inkludert hypersensitivitet, legemiddelhypersensitivitet, anafylaktoid reaksjon, legemiddelutslett, angioødem og urtikaria.

†† Inkludert hukommelsessvikt, konsentrasjonsvansker.

Bivirkningene som ble registrert hos gruppen av pasienter som fikk administrert en 200 mg startdose av Zejula basert på vekt eller trombocytverdi ved baseline, hadde tilsvarende eller lavere frekvens sammenlignet med gruppen som fikk administrert en fast startdose på 300 mg (tabell 4).

Se nedenfor for spesifikk informasjon om frekvens av trombocytopeni, anemi og nøytropeni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

I NOVA- og PRIMA-studiene hadde pasienter som var kvalifiserte for behandling med Zejula, følgende hematologiske parametere ved baseline: absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 1500 celler/mikrol, trombocytter $\geq 100\,000$ celler/mikrol og hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) før behandling. I det kliniske programmet ble hematologiske bivirkninger håndtert med laboratorieovervåkning og doseendringer (se pkt. 4.2).

Hos pasienter i PRIMA studien som fikk administrert en startdose av Zejula basert på vekt eller trombocytverdi ved baseline, ble trombocytopeni av grad ≥ 3 , anemi og nøytropeni redusert fra henholdsvis 48 % til 21 %, 36 % til 23 % og 24 % til 15 %, sammenlignet med gruppen som fikk administrert en fast startdose på 300 mg. Seponering grunnet trombocytopeni, anemi og nøytropeni forekom hos henholdsvis 3 %, 3 % og 2 % av pasientene.

Trombocytopeni

I PRIMA opplevde 39 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, trombocytopeni av grad 3/4, sammenlignet med 0,4 % av pasientene som ble behandlet med placebo, med en median tid fra første dose til start av trombocytopeni på 22 dager (intervall: 15 til 335 dager) og en median varighet på 6 dager (intervall: 1 til 374 dager). Seponering grunnet trombocytopeni forekom hos 4 % av pasientene som fikk niraparib.

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

I NOVA-studien opplevde 48 av 367 (13 %) pasienter blødning med samtidig trombocytopeni. Alle blødningshendelser samtidig med trombocytopeni var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, bortsett fra én hendelse med petekkier og hematom av grad 3 observert samtidig med en alvorlig bivirkning med pancytopeni. Trombocytopeni forekom oftere hos pasienter med trombocytverdier ved baseline under $180 \times 10^9/l$. Omtrent 76 % av pasientene med lave trombocytverdier ved baseline ($< 180 \times 10^9/l$) som fikk Zejula, opplevde trombocytopeni av enhver grad, og 45 % av pasientene opplevde trombocytopeni av grad 3/4. Pancytopeni er observert hos < 1 % av pasienter som får niraparib.

Anemi

I PRIMA opplevde 31 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, anemi av grad 3/4 sammenlignet med 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av anemi av grad 3-4 var 80 dager (intervall: 15 til 533 dager) og median varighet var 7 dager (intervall: 1 til 119 dager). Seponering grunnet anemi forekom hos 2 % av pasientene som fikk niraparib.

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

Nøytropeni

I PRIMA opplevde 21 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, nøytropeni av grad 3/4 sammenlignet med 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av nøytropeni av grad 3/4 var 29 dager (intervall: 15 til 421 dager) og median varighet var 8 dager (intervall: 1 til 42 dager). Seponering grunnet nøytropeni forekom hos 2 % av pasientene som fikk niraparib.

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

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

I kliniske studier forekom MDS/AML hos 1 % av pasientene behandlet med Zejula, og 41 % av tilfellene hadde fatalt utfall. Forekomsten var høyere hos pasienter med tilbakefall av eggstokkreft som hadde fått 2 eller flere linjer med tidligere platinakjemoterapi og med *gBRCA*mut etter 75 måneder overlevelsesoppfølging. Alle pasientene hadde potensielt medvirkende faktorer for utvikling av MDS/AML, etter tidligere å ha fått platinakjemoterapi. Mange hadde også fått andre DNA-skadelige produkter og strålebehandling. De fleste rapportene var hos *gBRCA*mut-bærere. Noen av pasientene hadde en historikk med tidligere kreft eller benmargssuppresjon.

I PRIMA-studien var forekomsten av MDS/AML 0,8 % hos pasienter som fikk Zejula og 0,4 % hos pasienter som fikk placebo.

I NOVA-studien hos pasienter med tilbakefall av eggstokkreft som hadde fått minst to tidligere linjer med platinakjemoterapi, var den totale forekomsten av MDS/AML 3,8 % hos pasienter som fikk Zejula og 1,7 % hos pasienter som fikk placebo ved en oppfølgingstid på 75 måneder. I *gBRCA*mut og ikke-*gBRCA*mut kohortene var forekomsten av MDS/AML henholdsvis 7,4 % og 1,7 % hos pasienter som fikk Zejula og 3,1 % og 0,9 % hos pasienter som fikk placebo.

Hypertensjon

I PRIMA forekom hypertensjon med grad 3/4 hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, sammenlignet med 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av hypertensjon av grad 3/4 var 50 dager (intervall: 1 til 589 dager) og median varighet var 12 dager (intervall: 1 til 61 dager). Seponering grunnet hypertensjon forekom hos 0 % av pasientene.

I NOVA forekom hypertensjon av enhver grad hos 19,3 % av pasienter behandlet med Zejula. Hypertensjon av grad 3/4 forekom hos 8,2 % av pasienter. Hypertensjon ble lett håndtert med antihypertensiva. Seponering grunnet hypertensjon forekom hos < 1 % av pasienter.

Pediatrisk populasjon

Ingen studier er utført hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft

PRIMA var en fase 3, dobbeltblindet placebokontrollert studie der pasienter (n = 733) med fullstendig eller delvis respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi ble randomisert 2:1 til niraparib eller tilsvarende placebo. PRIMA ble innledet med en startdose på 300 mg en gang daglig hos 475 pasienter (av disse ble 317 randomisert til niraparib-behandlingsgruppen vs. 158 til placebo-behandlingsgruppen) i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Startdosen i PRIMA ble endret med Tillegg 2 av protokollen. Etter dette punktet fikk pasienter med en kroppsvekt ved baseline ≥ 77 kg og trombocytverdi ved baseline $\geq 150\ 000$ /mikrol administrert niraparib 300 mg (n = 34) eller placebo daglig (n = 21) mens pasienter med kroppsvekt ved baseline < 77 kg eller trombocytverdi ved baseline $< 150\ 000$ /mikrol fikk administrert niraparib 200 mg (n = 122) eller placebo daglig (n = 61).

Pasienter ble randomisert etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi pluss/minus kirurgi. Pasienter ble randomisert innen 12 uker fra den første dagen av den siste kjemoterapisyklusen. Pasienter hadde ≥ 6 og ≤ 9 sykluser med platinabasert kjemoterapi. Pasienter hadde ≥ 2 postoperative sykluser med platinabasert terapi etter intervallbasert cytoreduserende kirurgi. Pasienter som hadde fått bevacizumab med kjemoterapi, men som ikke kunne få bevacizumab som vedlikeholdsterapi, ble ikke ekskludert fra studien. Pasienter kunne ikke tidligere ha fått behandling med PARP-hemmer (PARPi), inkl. niraparib. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av intervallbasert cytoreduserende kirurgi, kunne ha synlig gjenværende sykdom eller ingen gjenværende sykdom. Pasienter med sykdom i stadium III som hadde fullstendig cytoreduksjon (dvs. ingen synlig gjenværende sykdom) etter primær cytoreduserende kirurgi, ble ekskludert. Randomisering ble stratifisert etter beste respons under platinaregimet i første linje (fullstendig respons vs. delvis

respons), neoadjuvant kjemoterapi (NACT) (Ja vs. Nei) og status for homolog rekombinasjonsdefekt (HRD) [positiv (HR iddefekt) vs. negativ (fungerende HR) eller ikke fastslått]. Testing for HRD ble utført med HRD-testen på tumorvevet innhentet ved tidspunktet for opprinnelig diagnose. CA-125 nivåene skal være i normalområdet (eller en CA-125 reduksjon ved > 90 %) under pasientens førstelinjebehandling, og være stabile i minst 7 dager.

Pasienter begynte behandling i syklus 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 200 eller 300 mg eller tilsvarende placebo administrert en gang daglig i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Klinikkesøk fant sted i hver syklus (4 uker $\pm$ 3 dager).

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som bestemt med blindet sentral uavhengig evaluering (BICR) i henhold til RECIST, versjon 1.1. Total overlevelse (OS) var et viktig sekundært mål. PFS-testing ble utført hierarkisk: først i populasjonen med HR-defekt og deretter i den totale populasjonen. Median alder var 62 år i intervallet fra 32 til 85 år hos pasienter som ble randomisert til niraparib, og 33 til 88 år hos pasienter randomisert til placebo. Åttini prosent (89 %) av alle pasienter var hvite. Sekstini prosent (69 %) av pasientene som ble randomisert til niraparib, og 71 % av pasientene som ble randomisert til placebo, hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 ved baseline for studien. I den totale populasjonen hadde 65 % av pasientene sykdom i stadium III, og 35 % hadde sykdom i stadium IV. Generelt i populasjonen var det primære tumorstedet hos de fleste pasienter ($\geq$ 80 %) eggstokken; de fleste pasientene (> 90 %) hadde tumorer med serøs histologi. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene fikk NACT. Sekstini prosent (69 %) av pasientene hadde en fullstendig respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi. Totalt 6 niraparibpasienter hadde fått bevacizumab som tidligere behandling for sin ovarialkreft.

PRIMA viste en statistisk signifikant forbedring av PFS for pasienter randomisert til niraparib sammenlignet med placebo i populasjonen med HR-defekt og den totale populasjonen (tabell 5 og figur 1 og 2).

Sekundære effektendepunkter inkluderte PFS etter første påfølgende behandling (PFS2) og OS (tabell 5).

Tabell 5: Effekresultater – PRIMA (bestemt med BICR)

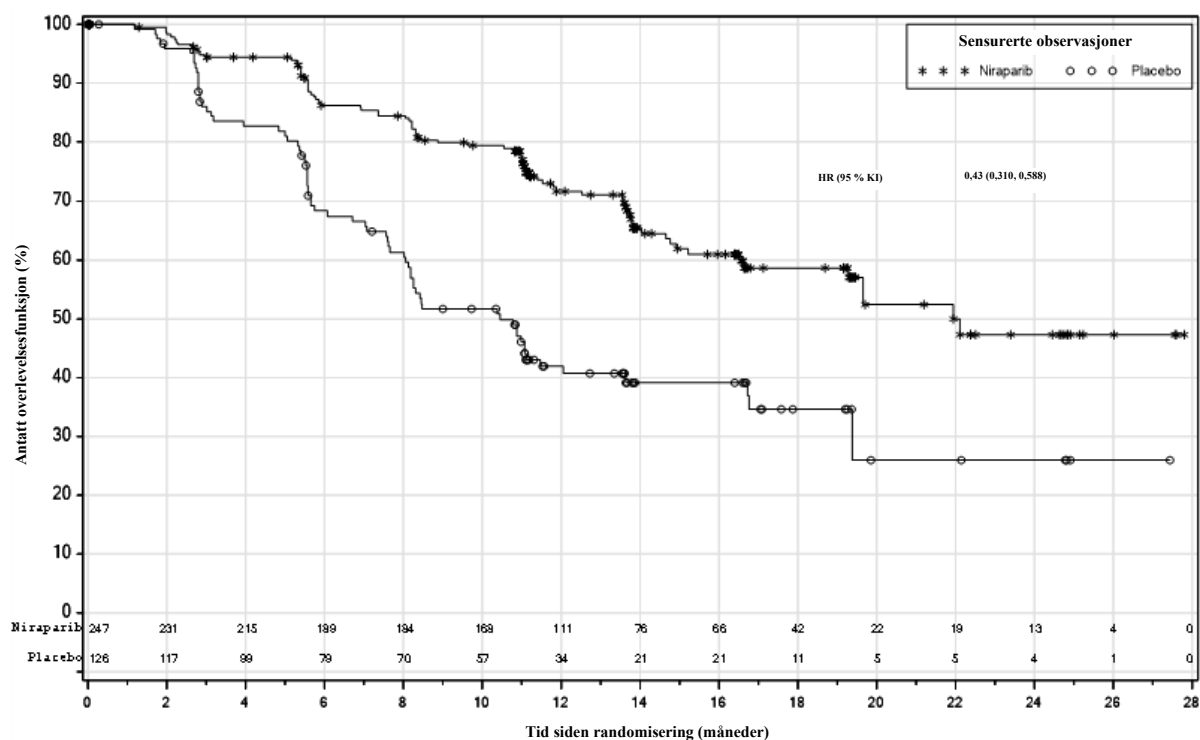
	Populasjon med HR-defekt		Total populasjon	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
PFS-median (95 % KI)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Hasardratio (95 % KI)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2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

PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall; NE = ikke evaluerbar; OS = total overlevelse; PFS2 = PFS etter første påfølgende behandling.

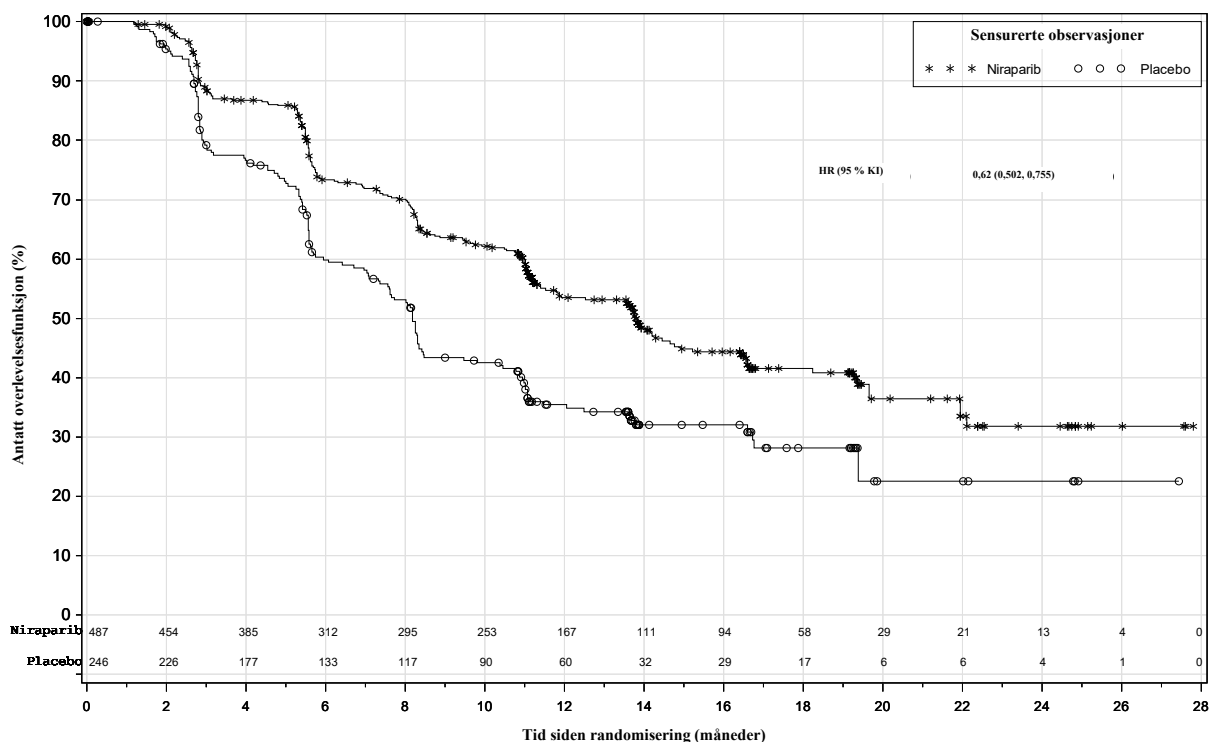
*Ved tidspunktet for primær PFS-analyse, en estimert overlevelse ved to år etter randomisering på 84 % for pasienter som fikk Zejula, sammenlignet med 77 % for pasienter som fikk placebo, i den totale populasjonen.

Data for PFS2 og OS er for tiden ikke modne.

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse hos pasienter med HR-defekte tumorer -PRIMA (ITT-populasjon, N = 373)



Figur 2: Progresjonsfri overlevelse i den totale populasjonen-PRIMA (ITT-populasjon, N = 733)



Analysér av undergrupper

I populasjonen med HR-defekt ble en hasardratio på 0,40 (95 % KI: 0,27, 0,62) observert i undergruppen av pasienter med *BRC*Amut-ovarialkreft (N = 223). I undergruppen av pasienter med HR-defekt uten en *BRC*A-mutasjon (N = 150) ble en hasardratio på 0,50 (95 % KI: 0,31, 0,83) observert. I den HR-fungerende populasjonen (N = 249) ble en hasardratio på 0,68 (95 % KI: 0,49, 0,94) observert.

I eksplorative analyser hos undergrupper av pasienter som fikk administrert 200 eller 300 mg dose av Zejula basert på vekt eller trombocytverdi ved baseline, ble sammenlignbar effekt (utprøver-evaluert PFS) observert med en hasardratio på 0,54 (95 % KI: 0,33, 0,91) i populasjonen med HR-defekt og med en hasardratio på 0,68 (95 % KI: 0,49, 0,94) i den totale populasjonen. I den HR-fungerende undergruppen, virket det som dosen på 200 mg ga en lavere behandlingseffekt sammenlignet med dosen på 300 mg.

Platinasensitiv vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft med tilbakefall

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

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

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

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

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

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

Den primære effektanalysen for PFS ble bedømt ved en blindet sentral uavhengig evaluering, og ble prospektivt definert og evaluert for *gBRCA*mut-kohorten og ikke-*gBRCA*mut-kohorten hver for seg. Total overlevelse (OS) analyser var sekundære utfallsmål.

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

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

(78 %), kaukasiske (86 %) og hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 (68 %).

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

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

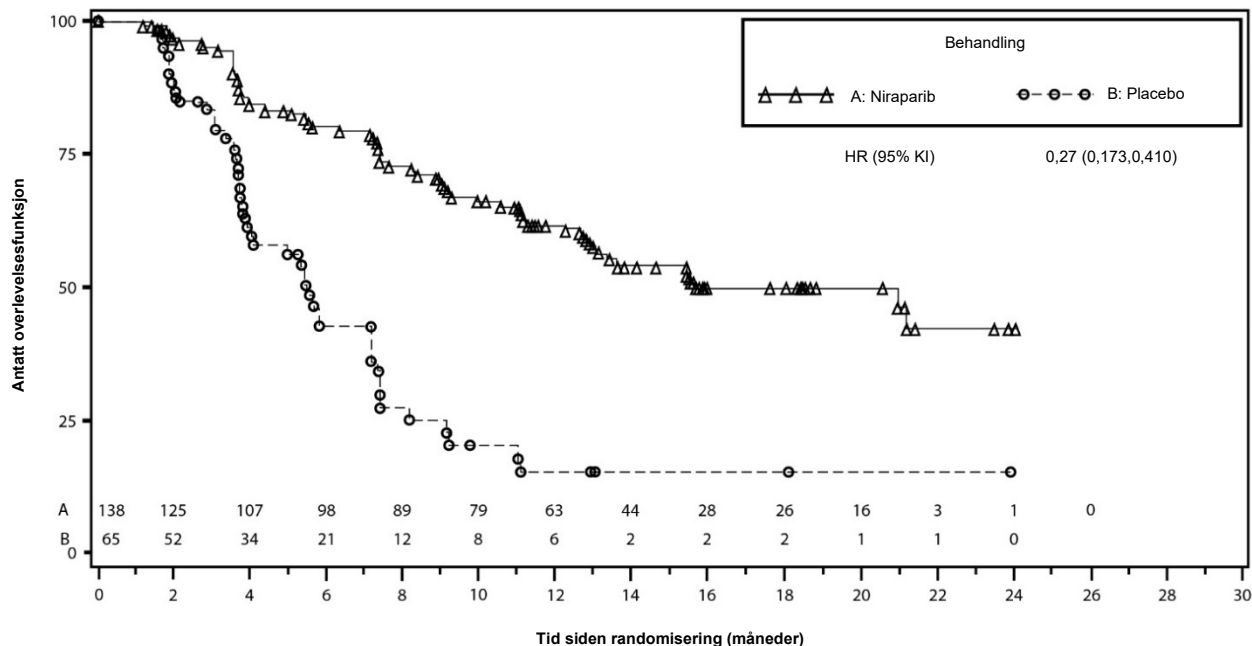
Studien oppfylte primærmålet med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedlikeholdsbehandling med niraparib som monoterapi sammenlignet med placebo i *gBRCA*mut-kohorten samt i den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten. Tabell 6 og figur 3 og 4 viser resultatene for primærendepunktet PFS i de primære effektpopulasjonene (*gBRCA*mut-kohorten og den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten).

Tabell 6: Sammendrag av primærmålresultater i NOVA-studien

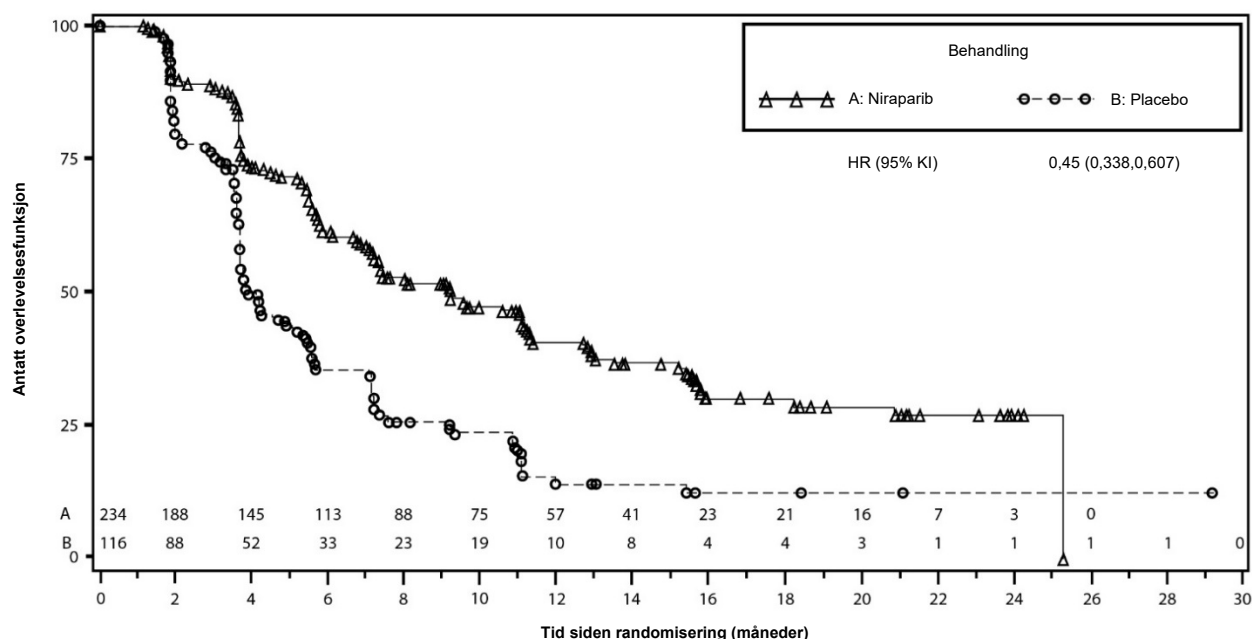
	<i>gBRCA</i> mut-kohort		ikke- <i>gBRCA</i> mut-kohort	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
PFS median (95 % KI)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
Hasardratio (Nir:plac) (95% KI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45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

PFS=progresjonsfri overlevelse; KI=konfidensintervall; NE=ikke evaluerbar.

Figur 3: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i *gBRCA*mut-kohorten basert på IRC-evaluering – NOVA (ITT-populasjon, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i ikke-gBRCAmut-kohorten totalt basert på IRC-evaluering – NOVA (ITT-populasjon, N = 350)



Sekundære effektendepunkter i NOVA

Ved den endelige analysen var median PFS2 i gBRCAmut-kohorten 29,9 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 22,7 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,70; 95 % KI: 0,50, 0,97). Median PFS2 i ikke-gBRCAmut kohorten var 19,5 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 16,1 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,80; 95 % KI: 0,63, 1,02).

Ved den endelige analysen av total overlevelse var median OS i gBRCAmut-kohorten (n = 203) 40,9 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 38,1 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,85; 95 % KI: 0,61, 1,20). Kohortmodenheten for gBRCAmut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-gBRCAmut kohorten (n = 350) var 31,0 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 34,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 1,06; 95 % KI: 0,81, 1,37). Kohortmodenheten for ikke-gBRCAmut-kohorten var 79%.

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

30 mg til 400 mg én gang daglig, var akkumulasjon av niraparib økt ca. 2 til 3 ganger.

Systemiske eksponeringer ($C_{\max}$ og AUC) for niraparib økte doseproporsjonalt når dosen med niraparib ble økt fra 30 mg til 400 mg. Absolutt biotilgjengelighet av niraparib er ca. 73 %, hvilket indikerer minimal førstepassasjeffekt. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av niraparib, var den inter-individuelle variasjonen i biotilgjengelighet estimert til en variasjonskoeffisient (CV) på 31 %.

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

Tablett- og kapselformuleringene er demonstrert å være bioekvivalente. Etter administrasjon av enten én 300 mg tablett eller tre 100 mg kapsler med niraparib hos 108 pasienter med solide tumorer under fastende forhold var 90 % konfidensintervallene til de geometriske gjennomsnittsratioene for tablett sammenlignet med kapsler for $C_{\max}$, AUC_{last} og AUC_{∞} innenfor grensene for bioekvivalens (0,80 og 1,25).

Distribusjon

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83 %), primært med serumalbumin. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av niraparib, var det tilsynelatende distribusjonsvolumet V_d/F 1,311 liter (basert på en pasient på 70 kg) hos kreftpasienter (CV 116 %), hvilket indikerer omfattende vevsdistribusjon av niraparib.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 300 mg niraparib var gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) av niraparib mellom 48 og 51 timer (ca. 2 dager). I populasjonsfarmakokinetisk analyse var tilsynelatende total clearance (CL/F) av niraparib 16,5 l/time hos kreftpasienter (CV 23,4 %).

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde pasienter, med lett (kreatinin clearance 60-90 ml/min) og moderat (30-60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon litt redusert niraparib-clearance sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon (7-17 % høyere eksponering ved lett nedsatt nyrefunksjon og 17-38 % høyere eksponering ved moderat nedsatt nyrefunksjon). Forskjellen i eksponering berettiger ikke dosejustering. Ingen pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgikk hemodialyse, ble identifisert i kliniske studier (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen av data fra kliniske studier hos pasienter, påvirket ikke eksisterende lett nedsatt leverfunksjon ($n=155$) clearance av niraparib. I en klinisk studie utført på kreftpasienter, der NCI-ODWG kriterier ble brukt for å klassifisere graden av nedsatt leverfunksjon,

var niraparib AUC_{inf} hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ($n=8$) 1,56 (90 % KI: 1,06, 2,30) ganger niraparib AUC_{inf} hos pasienter med normal leverfunksjon ($n=9$) etter administrering av en enkel 300 mg dose. Niraparib dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Moderat nedsatt leverfunksjon hadde ikke en effekt på niraparib C_{max} eller på niraparib proteinbinding. Farmakokinetikken til niraparib er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vekt, alder og rase

Økende vekt ble funnet å øke distribusjonsvolumet til niraparib i den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Det ble ikke påvist at vekt påvirket clearance av, eller total eksponering for niraparib. Dosejustering i henhold til kroppsvekt er ikke berettiget ut ifra et farmakokinetisk hensyn.

Økende alder ble funnet å redusere niraparib clearance i den populasjonsfarmakokinetiske analysen. Den gjennomsnittelige eksponeringen hos en 91 år gammel pasient var antatt å være 23 % høyere enn hos en 30 år gammel pasient. Betydningen av alder berettiger ikke dosejustering

Det er ikke tilstrekkelige data mellom ulike raser til å konkludere om rase har en innvirkning på farmakokinetikken til niraparib.

Pediatrisk populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi

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

Toksisitet ved gjentatte doser

Redusert spermatogenese ble observert hos rotter og hunder ved eksponeringsnivåer under de som var klinisk observert, og var som regel reversible innen fire uker etter stanset dosering.

Gentoksisitet

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

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke undersøkt med niraparib.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med niraparib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Magnesiumstearat

Laktosemonohydrat

Kapselskall

Titandioksid (E171)

Gelatin

Briljantblå FCF (E133)

Erytrosin (E127)

Tartrazin (E102)

Trykksverte

Sjellakk (E904)

Propylenglykol (E1520)

Kaliumhydroksid (E525)

Jernoksid, svart (E172)

Natriumhydroksid (E524)

Povidon (E1201)

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline (Irland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 november 2017

Dato for siste fornyelse: 18 juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg tabletter, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 34,7 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Grå, ovalformet (12 mm × 8 mm) tablett, filmdrasjert, preget med "100" på den ene siden og "Zejula" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zejula er indisert:

- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med fremskreden (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.
- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft

Anbefalt startdose av Zejula er 200 mg (to 100 mg tabletter), én gang daglig. For pasienter som veier ≥ 77 kg og har trombocytterverdier ved baseline $\geq 150\ 000$ /mikrol, er imidlertid anbefalt startdose av Zejula 300 mg (tre 100 mg tabletter), én gang daglig (se pkt 4.4 og 4.8).

Vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft med tilbakefall

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

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

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon eller toksisitet.

Glemt dose

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

Dosejusteringer grunnet bivirkninger

Anbefalte doseendringer ved bivirkninger er oppført i tabell 1, 2 og 3.

Det anbefales som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Hvis bivirkningen vender tilbake, anbefales det å avbryte behandlingen og deretter gjenoppta med den lavere dosen. Hvis bivirkninger vedvarer etter et avbrudd på 28 dager, anbefales det å seponere Zejula. Hvis bivirkninger ikke er håndterbare med denne strategien med doseavbrudd og dosereduksjon, anbefales det å seponere Zejula.

Tabell 1: Anbefalte doseendringer ved bivirkninger

Startdosenivå	200 mg	300 mg
Første dosereduksjon	100 mg/dag	200 mg/dag (to 100 mg tabletter)
Andre dosereduksjon	Seponer Zejula.	100 mg/dag* (én 100 mg tablett)

*Hvis ytterligere dosereduksjon under 100 mg/dag er påkrevet, skal Zejula seponeres.

Tabell 2: Doseendringer grunnet ikke-hematologiske bivirkninger

Ikke-hematologisk behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE* $\geq$ grad 3 der profylakse ikke anses som egnet eller bivirkningene vedvarer på tross av behandling	Første forekomst: - Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører. - Gjenoppta Zejula ved redusert dosenivå i henhold til tabell 1.
	Andre forekomst: - Stans Zejula i høyst 28 dager eller til bivirkningen opphører. - Gjenoppta Zejula i redusert dose eller seponer i henhold til tabell 1.
Behandlingsrelatert bivirkning med CTCAE $\geq$ grad 3 som varer i over 28 dager mens pasienten får Zejula 100 mg/døgn	Seponer behandlingen.

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

Tabell 3: Doseendringer grunnet hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger er observert under behandlingen med Zejula, spesielt i den første behandlingsfasen. Det er derfor anbefalt å overvåke komplett blodstatus (CBC) ukentlig i den første behandlingsmåneden og endre dosen ved behov. Etter den første måneden er det anbefalt å overvåke CBC månedlig, og deretter regelmessig (se pkt. 4.4). Basert på individuelle laboratorieverdier kan ukentlig overvåking i den andre måneden være nødvendig.	
Hematologisk bivirkning som krever transfusjon eller hematopoietisk vekstfaktorstøtte	Hos pasienter med trombocyttdier $\leq 10\,000/\mu\text{L}$, bør trombocyttransfusjon overveies. Hvis det finnes andre risikofaktorer for blødning, for eksempel samtidig administrering av antikoagulantia eller blodplatehemmere, bør det overveies å avbryte disse

	stoffene og/eller gi transfusjon ved høyere trombocytterverdier. • Gjenoppta Zejula i redusert dose.
Trombocytterverdier < 100 000/mikrol	Første forekomst: • Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocytterverdiene returnerer til $\geq 100\,000$ /mikrol. • Gjenoppta Zejula i samme eller redusert dose i henhold til tabell 1 basert på klinisk evaluering. • Hvis trombocytterverdiene ved noe tidspunkt er $< 75\,000$ /mikrol, gjenoppta behandlingen i redusert dose i henhold til tabell 1.
	Andre forekomst: • Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til trombocytterverdiene returnerer til $\geq 100\,000$ /mikrol. • Gjenoppta Zejula med redusert dose i henhold til tabell 1. • Seponer Zejula hvis trombocytterverdiene ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.
Nøytrofiler < 1000/mikrol eller hemoglobin < 8 g/dl	• Stans Zejula i høyst 28 dager og overvåk blodverdiene ukentlig til nøytrofilverdiene returnerer til ≥ 1500 /mikrol eller hemoglobin returnerer til ≥ 9 g/dl. • Gjenoppta Zejula med redusert dose i henhold til tabell 1. • Seponer Zejula hvis nøytrofiler og/eller hemoglobin ikke har returnert til akseptable verdier innen 28 dager av doseavbruddsperioden, eller hvis pasienten allerede har gjennomgått dosereduksjon til 100 mg én gang daglig.
Bekreftet diagnose av myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akutt myelogen leukemi (AML)	• Seponer Zejula permanent.

Pasienter med lav kroppsvekt som får vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft med tilbakefall

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

Eldre pasienter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (enten

aspartataminotransferase (ASAT) > øvre grense av normal (ULN) og total bilirubin (TB) ≤ ULN eller ASAT og/eller TB > 1,0 x – 1,5 x ULN). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (hvilken som helst ASAT og TB > 1,5 x – 3 x ULN), er den anbefalte startdosen med Zejula 200 mg én gang daglig. Siden det ikke finnes data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (hvilken som helst ASAT og TB > 3 x ULN), må forsiktighet utvises ved bruk hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med ECOG-ytelsesstatus 2 til 4

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Zejula er til oral bruk.

Det anbefales å ta Zejula tabletter uten mat (minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid) eller med et lett måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologiske bivirkninger

Hematologiske bivirkninger (trombocytopeni, anemi, nøytropeni) er rapportert hos pasienter behandlet med Zejula (se pkt. 4.8). Pasienter med lav kroppsvekt eller lave trombocyttdverdier ved baseline kan ha økt risiko for trombocytopeni av grad 3+ (se pkt. 4.2).

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

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

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

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Tilfeller av myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML), inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt observert hos pasienter som ble behandlet med Zejula som monoterapi eller kombinasjonsterapi i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.8).

I kliniske studier varierte varigheten av Zejula-behandling hos pasienter før utvikling av MDS/AML fra 0,5 måneder til > 4,9 år. Tilfellene var som regel sekundær MDS/AML relatert til kreftbehandling. Alle pasienter hadde fått platinaholdige kjemoterapiregimer, og mange hadde også fått andre DNA-skadelige midler og strålebehandling. Noen av pasientene hadde en anamnese med benmargssuppresjon. I NOVA studien var forekomsten av MDS/AML høyere i gBRCAmut kohorten (7,4%) enn i ikke-gBRCAmut kohorten (1,7%).

For mistenkt MDS/AML eller forlengede hematologiske toksisiteter, skal pasienten henvises til en hematolog for videre utredning. Hvis MDS/AML bekreftes skal Zejula-behandlingen seponeres og pasienten behandles på egnet måte.

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er rapportert med bruk av Zejula (se pkt 4.8). Eksisterende hypertensjon bør være adekvat kontrollert før man starter Zejula-behandling. Blodtrykket bør overvåkes minst ukentlig i to måneder, etterfulgt av månedlig overvåking i det første året og deretter regelmessig under behandling med Zejula. Blodtrykksmåling hjemme kan vurderes for egnede pasienter med instruksjon om å kontakte legen sin i tilfelle en blodtrykksøkning.

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

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

PRES er rapportert hos pasienter som har fått Zejula (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel nevrologisk sykdom som kan oppstå med raskt utviklende symptomer inkludert epileptiske anfall, hodepine, endret mentalstatus, synsforstyrrelser, eller kortikal blindhet, med eller uten assosiert hypertensjon. En PRES-diagnose må bekreftes ved hjerneavbildning, fortrinnsvis MR-undersøkelser (magnetisk resonans imaging).

I tilfeller av PRES er det anbefalt å seponere Zejula og behandle spesifikke symptomer inkludert hypertensjon. Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med Zejula hos pasienter som tidligere har hatt PRES er ikke kjent.

Graviditet/prevensjon

Zejula bør ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke ønsker å bruke veldig sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter siste dose med Zejula (se pkt. 4.6). En graviditetstest bør utføres på alle kvinner i fertil alder før behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan ha en økt eksponering for niraparib basert på tilgjengelig data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktose

Zejula filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Kombinasjonen av niraparib med vaksiner eller immunsuppressiva er ikke undersøkt.

Det er begrensede data på niraparib i kombinasjon med cytotoksiske legemidler. Forsiktighet bør

derfor utvises hvis niraparib brukes i kombinasjon med vaksiner, immunsuppressiva eller med andre cytotoksiske legemidler.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på niraparib

Niraparib som et substrat for CYP-enzym (CYP1A2 og CYP3A4)

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

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

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

Niraparib er ikke et substrat for gallesalteksportpumpe (BSEP) eller «multidrug resistance-associated protein 2» (MRP2). Den viktigste primære metabolitten M1 er ikke et substrat for P-gp, BCRP, BSEP eller MRP2. Niraparib er ikke et substrat for multidrug- og toksin-ekstrusjonstransportør (MATE) 1 eller 2, mens M1 er et substrat for begge.

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

Verken niraparib eller M1 er et substrat for organisk aniontransportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) eller organisk kationtransportør 1 (OCT1). Dosejustering av Zejula er ikke nødvendig ved samtidig administrasjon med legemidler som er påvist å hemme opptakstransportørene OATP1B1 1B3 (f.eks. gemfibrozil, ritonavir) eller OCT1 (f.eks. dolutegravir).

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

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

Effekt av niraparib på andre legemidler

Hemming av CYP-enzym (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4)

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

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

Hemming av UDP-glukuronosyltransferaser (UGTer)

Niraparib viste ikke hemmende effekt på UGT isoformene (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 og UGT2B7) opp til 200 mikromol *in vitro*. Potensialet for at niraparib har en klinisk relevant hemmende effekt UGTer er derfor minimal.

Induksjon av CYP-enzym (CYP1A2 og CYP3A4)

Verken niraparib eller M1 er en CYP3A4-induktor *in vitro*. *In vitro* inducerer niraparib CYP1A2 svakt ved høye konsentrasjoner, og en klinisk relevans av denne effekten kan ikke fullstendig utelukkes. M1

er ikke en CYP1A2-induktor. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med virkestoffer med CYP1A2-avhengig metabolisme, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. klorapin, teofyllin og ropinirol).

Hemming av efflukstransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 og MATE1/2)

Niraparib er ikke en hemmer av BSEP eller MRP2. *In vitro* hemmer niraparib P-gp svært svakt og BCRP med IC_{50} = henholdsvis 161 mikrom og 5,8 mikrom. En klinisk signifikant interaksjon forbundet med hemming av disse efflukstransportørene kan ikke utelukkes, selv om det er usannsynlig. Forsiktighet er derfor anbefalt når niraparib kombineres med substrater for BCRP (irinotekan, rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin og metotreksat).

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

Den viktigste primære metabolitten M1 er tilsynelatende ikke en hemmer av P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 eller MATE1/2.

Hemming av hepatiske opptakstransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1)

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

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

Hemming av renale opptakstransportører (OAT1, OAT3 og OCT2)

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

Alle kliniske studier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner /Antikonsepsjon hos kvinner

Fertile kvinner skal ikke bli gravide under behandlingen, og skal ikke være gravide ved starten av behandlingen. En graviditetstest bør utføres på alle fertile kvinner før oppstart av behandlingen. Fertile kvinner må bruke veldig sikker prevensjon under behandlingen, og i 6 måneder etter siste dose med Zejula.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger av alle grader som forekom hos $\geq 10\%$ av de 851 pasientene som fikk Zejula som monoterapi i de samlende PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdose) og NOVA-studiene, var kvalme, anemi, trombocytopeni, fatigue, konstipasjon, oppkast, hodepine, insomni, redusert trombocytverdi, nøyтроpeni, abdominalsmerter, redusert appetitt, diaré, dyspné, hypertensjon, asteni, svimmelhet, redusert nøyтроfilverdi, hoste, artralgi, ryggsmarter, redusert leukocytverdi og hetetokter.

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

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert basert på kliniske studier og overvåking etter markedsføring hos pasienter som fikk Zejula som monoterapi (tabell 4). Frekvensene av bivirkninger er basert på samlede bivirkningsdata generert fra de kliniske studiene PRIMA og NOVA (fast startdose på 300 mg/døgn) der pasienteksponering er kjent og definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger oppført med avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens av alle CTCAE*-grader	Frekvens av CTCAE*-grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Urinveisinfeksjon Vanlige Bronkitt, konjunktivitt	Mindre vanlige Urinveisinfeksjon, bronkitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi**	Vanlige Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Trombocytopeni, anemi, nøyтроpeni, leukopeni Mindre vanlige Pancytopeni, febril nøyтроpeni	Svært vanlige Trombocytopeni, anemi, nøyтроpeni Vanlige Leukopeni Mindre vanlige Pancytopeni, febril nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige Hypersensitivitet†	Mindre vanlige Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Nedsatt appetitt Vanlige Hypokalemi	Vanlige Hypokalemi Mindre vanlige Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige Insomni Vanlige Angst, depresjon, kognitiv svikt††	Mindre vanlige Insomni, angst, depresjon, forvirringstilstand

Organklasser	Frekvens av alle CTCAE*-grader	Frekvens av CTCAE*-grad 3 eller 4
	Mindre vanlige Forvirringstilstand	
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Hodepine, svimmelhet Vanlige Dysgeusi Sjeldne Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)**	Mindre vanlige Hodepine
Hjertesykdommer	Svært vanlige Palpitasjoner Vanlige Takykardi	
Karsykdommer	Svært vanlige Hypertensjon Sjeldne Hypertensiv krise	Vanlige Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Dyspné, hoste, nasofaryngitt Vanlige Neseblødning Mindre vanlige Pneumonitt	Mindre vanlige Dyspné, epistaksis, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Kvalme, konstipasjon, brekninger, magesmerter, diaré, dyspepsi Vanlige Munntørrelhet, magedistensjon, slimhinnebetennelse, stomatitt	Vanlige Kvalme, brekninger, magesmerter Mindre vanlige Diaré, konstipasjon, slimhinnebetennelse, stomatitt, munntørrelhet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Lysfølsomhet, utslett	Mindre vanlige Lysfølsomhet, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Ryggsmerter, artralgi Vanlige Myalgi	Mindre vanlige Ryggsmerter, artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Fatigue, asteni Vanlige Perifert ødem	Vanlige Fatigue, asteni
Undersøkelser	Vanlige Økt gamma-glutamyltransferase, økt ASAT, økt blodkreatinin, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektreduksjon	Vanlige Økt gamma-glutamyltransferase, økt ALAT Mindre vanlige Økt ASAT, økt alkalisk fosfatase i blodet

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

**Basert på kliniske studiedata på niraparib. Dette er ikke begrenset til den pivotale ENGOT-OV16 monoterapi studien.

† Inkludert hypersensitivitet, legemiddelhypersensitivitet, anafylaktoid reaksjon, legemiddelutslett, angioødem og urtikaria.

†† Inkludert hukommelsessvikt, konsentrasjonsvansker.

Bivirkningene som ble registrert hos gruppen av pasienter som fikk administrert en 200 mg startdose av Zejula basert på vekt eller trombocytthverdi ved baseline, hadde tilsvarende eller lavere frekvens sammenlignet med gruppen som fikk administrert en fast startdose på 300 mg (tabell 4).

Se nedenfor for spesifikk informasjon om frekvens av trombocytopeni, anemi og nøytropeni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

I NOVA- og PRIMA-studiene hadde pasienter som var kvalifiserte for behandling med Zejula, følgende hematologiske parametere ved baseline: absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 1500 celler/mikrol, trombocytter $\geq 100\,000$ celler/mikrol og hemoglobin ≥ 9 g/dl (NOVA) eller ≥ 10 g/dl (PRIMA) før behandling. I det kliniske programmet ble hematologiske bivirkninger håndtert med laboratorieovervåkning og doseendringer (se pkt. 4.2).

Hos pasienter i PRIMA studien som fikk administrert en startdose av Zejula basert på vekt eller trombocytthverdi ved baseline, ble trombocytopeni av grad ≥ 3 , anemi og nøytropeni redusert fra henholdsvis 48 % til 21 %, 36 % til 23 % og 24 % til 15 %, sammenlignet med gruppen som fikk administrert en fast startdose på 300 mg. Seponering grunnet trombocytopeni, anemi og nøytropeni forekom hos henholdsvis 3 %, 3 % og 2 % av pasientene.

Trombocytopeni

I PRIMA opplevde 39 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, trombocytopeni av grad 3/4, sammenlignet med 0,4 % av pasientene som ble behandlet med placebo, med en median tid fra første dose til start av trombocytopeni på 22 dager (intervall: 15 til 335 dager) og en median varighet på 6 dager (intervall: 1 til 374 dager). Seponering grunnet trombocytopeni forekom hos 4 % av pasientene som fikk niraparib.

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

I NOVA-studien opplevde 48 av 367 (13 %) pasienter blødning med samtidig trombocytopeni. Alle blødningshendelser samtidig med trombocytopeni var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, bortsett fra én hendelse med petekkier og hematom av grad 3 observert samtidig med en alvorlig bivirkning med pancytopeni. Trombocytopeni forekom oftere hos pasienter med trombocytthverdier ved baseline under $180 \times 10^9/l$. Omtrent 76 % av pasientene med lave trombocytthverdier ved baseline ($< 180 \times 10^9/l$) som fikk Zejula, opplevde trombocytopeni av enhver grad, og 45 % av pasientene opplevde trombocytopeni av grad 3/4. Pancytopeni er observert hos < 1 % av pasienter som får niraparib.

Anemi

I PRIMA opplevde 31 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, anemi av grad 3/4 sammenlignet med 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av anemi av grad 3/4 var 80 dager (intervall: 15 til 533 dager) og median varighet

var 7 dager (intervall: 1 til 119 dager). Seponering grunnet anemi forekom hos 2 % av pasientene som fikk niraparib.

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

Nøytropeni

I PRIMA opplevde 21% av pasientene som ble behandlet med Zejula, nøytropeni av grad 3/4 sammenlignet med 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av nøytropeni av grad 3/4 var 29 dager (intervall: 15 til 421 dager) og median varighet var 8 dager (intervall: 1 til 42 dager). Seponering grunnet nøytropeni forekom hos 2 % av pasientene som fikk niraparib.

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

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

I kliniske studier forekom MDS/AML hos 1 % av pasientene behandlet med Zejula, og 41 % av tilfellene hadde fatalt utfall. Forekomsten var høyere hos pasienter med tilbakefall av eggstokkreft som hadde fått 2 eller flere linjer med tidligere platinakjemoterapi og med *gBRCA*mut etter 75 måneder overlevelsesoppfølging. Alle pasientene hadde potensielt medvirkende faktorer for utvikling av MDS/AML, etter tidligere å ha fått kjemoterapi med platinaprodukter. Mange hadde også fått andre DNA-skadelige produkter og strålebehandling. De fleste rapportene var i *gBRCA*mut-bærere. Noen av pasientene hadde en historikk med tidligere kreft eller benmargssuppresjon.

I PRIMA-studien var forekomsten av MDS/AML 0,8 % hos pasienter som fikk Zejula og 0,4 % hos pasienter som fikk placebo.

I NOVA-studien hos pasienter med tilbakefall av eggstokkreft som hadde fått minst to tidligere linjer med platinakjemoterapi, var den totale forekomsten av MDS/AML 3,8 % hos pasienter som fikk Zejula og 1,7 % hos pasienter som fikk placebo ved en oppfølgingstid på 75 måneder. I *gBRCA*mut og ikke-*gBRCA*mut kohorter var forekomsten av MDS/AML henholdsvis 7,4 % og 1,7 % hos pasienter som fikk Zejula og 3,1 % og 0,9 % hos pasienter som fikk placebo.

Hypertensjon

I PRIMA forekom hypertensjon med grad 3/4 hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Zejula, sammenlignet med 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Median tid fra første dose til start av hypertensjon av grad 3-4 var 50 dager (intervall: 1 til 589 dager) og median varighet var 12 dager (intervall: 1 til 61 dager). Seponering grunnet hypertensjon forekom hos 0 % av pasientene.

I NOVA forekom hypertensjon av enhver grad hos 19,3 % av pasienter behandlet med Zejula. Hypertensjon av grad 3/4 forekom hos 8,2 % av pasienter. Hypertensjon ble lett håndtert med antihypertensiva. Seponering grunnet hypertensjon forekom hos < 1 % av pasienter.

Pediatrik populasjon

Ingen studier er utført hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig

å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Førstelinje vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft

PRIMA var en fase 3, dobbeltblindet placebokontrollert studie der pasienter (n = 733) med fullstendig eller delvis respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi ble randomisert 2:1 til niraparib eller tilsvarende placebo. PRIMA ble innledet med en startdose på 300 mg en gang daglig hos 475 pasienter (av disse ble 317 randomisert til niraparib-behandlingsgruppen vs. 158 til placebo-behandlingsgruppen) i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Startdosen i PRIMA ble endret med Tillegg 2 av protokollen. Etter dette punktet fikk pasienter med en kroppsvekt ved baseline ≥ 77 kg og trombocytterverdi ved baseline $\geq 150\ 000$ /mikrol administrert niraparib 300 mg (n = 34) eller placebo daglig (n = 21) mens pasienter med kroppsvekt ved baseline < 77 kg eller trombocytterverdi ved baseline $< 150\ 000$ /mikrol fikk administrert niraparib 200 mg (n = 122) eller placebo daglig (n = 61).

Pasienter ble randomisert etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi pluss/minus kirurgi. Pasienter ble randomisert innen 12 uker fra den første dagen av den siste kjemoterapisyklusen. Pasienter hadde ≥ 6 og ≤ 9 sykluser med platinabasert kjemoterapi. Pasienter hadde ≥ 2 postoperative sykluser med platinabasert terapi etter intervallbasert cytoreducerende kirurgi. Pasienter som hadde fått bevacizumab med kjemoterapi, men som ikke kunne få bevacizumab som vedlikeholdsterapi, ble ikke ekskludert fra studien. Pasienter kunne ikke tidligere ha fått behandling med PARP-hemmer (PARPi), inkl. niraparib. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av intervallbasert cytoreducerende kirurgi, kunne ha synlig gjenværende sykdom eller ingen gjenværende sykdom. Pasienter med sykdom i stadium III som hadde fullstendig cytoreduksjon (dvs. ingen synlig gjenværende sykdom) etter primær cytoreducerende kirurgi, ble ekskludert. Randomisering ble stratifisert etter beste respons under platinaregimet i første linje (fullstendig respons vs. delvis respons), neoadjuvant kjemoterapi (NACT) (Ja vs. Nei) og status for homolog rekombinasjonsdefekt (HRD) [positiv (HR iddefekt) vs. negativ (fungerende HR) eller ikke fastslått]. Testing for HRD ble utført med HRD-testen på tumorvevet innhentet ved tidspunktet for opprinnelig diagnose. CA-125 nivåene skal være i normalområdet (eller en CA-125 reduksjon ved $> 90\ %$) under pasientens

førstelinjebehandling, og være stabile i minst 7 dager.

Pasienter begynte behandling i syklus 1/dag 1 (C1/D1) med niraparib 200 eller 300 mg eller tilsvarende placebo administrert en gang daglig i kontinuerlige 28-dagers sykluser. Klinikbesøk fant sted i hver syklus (4 uker $\pm$ 3 dager).

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som bestemt med blindet sentral uavhengig evaluering (BICR) i henhold til RECIST, versjon 1.1. Total overlevelse (OS) var et viktig sekundært mål. PFS-testing ble utført hierarkisk: først i populasjonen med HR-defekt og deretter i den totale populasjonen. Median alder var 62 år i intervallet fra 32 til 85 år hos pasienter som ble randomisert til niraparib, og 33 til 88 år hos pasienter randomisert til placebo. Åttini prosent (89 %) av alle pasienter var hvite. Sekstini prosent (69 %) av pasientene som ble randomisert til niraparib, og 71 % av pasientene som ble randomisert til placebo, hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 ved baseline for studien. I den totale populasjonen hadde 65 % av pasientene sykdom i stadium III, og 35 % hadde sykdom i stadium IV. Generelt i populasjonen var det primære tumorstedet hos de fleste pasienter (≥ 80 %) eggstokken; de fleste pasientene (> 90 %) hadde tumorer med serøs histologi. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene fikk NACT. Sekstini prosent (69 %) av pasientene hadde en fullstendig respons på førstelinje platinabasert kjemoterapi. Totalt 6 niraparibpasienter hadde fått bevacizumab som tidligere behandling for sin ovarialkreft.

PRIMA viste en statistisk signifikant forbedring av PFS for pasienter randomisert til niraparib sammenlignet med placebo i populasjonen med HR-defekt og den totale populasjonen (tabell 5 og figur 1 og 2).

Sekundære effektendepunkter inkluderte PFS etter første påfølgende behandling (PFS2) og OS (tabell 5).

Tabell 5: Effekresultater – PRIMA (bestemt med BICR)

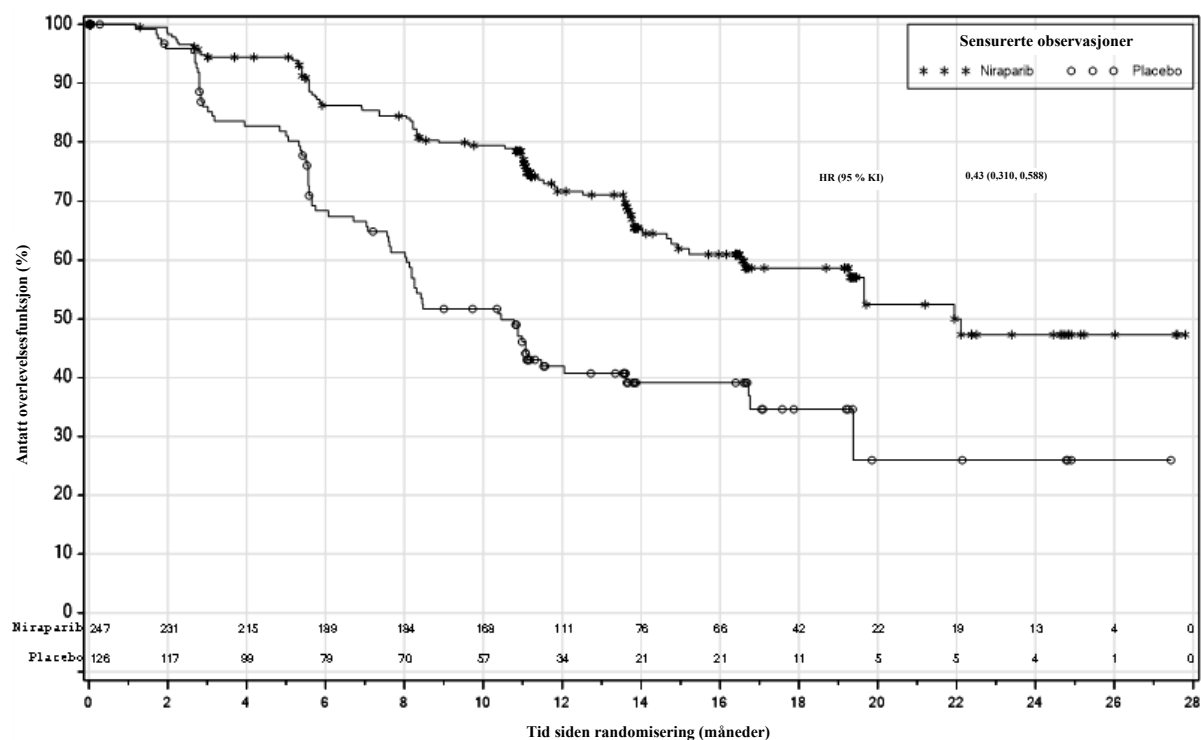
	Populasjon med HR-defekt		Total populasjon	
	niraparib (N = 247)	placebo (N = 126)	niraparib (N = 487)	placebo (N = 246)
PFS-median (95 % KI)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Hasardratio (95 % KI)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2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

PFS=progresjonsfri overlevelse; KI=konfidensintervall; NE=ikke evaluerbar; OS=total overlevelse; PFS2=PFS etter den første påfølgende behandlingen.

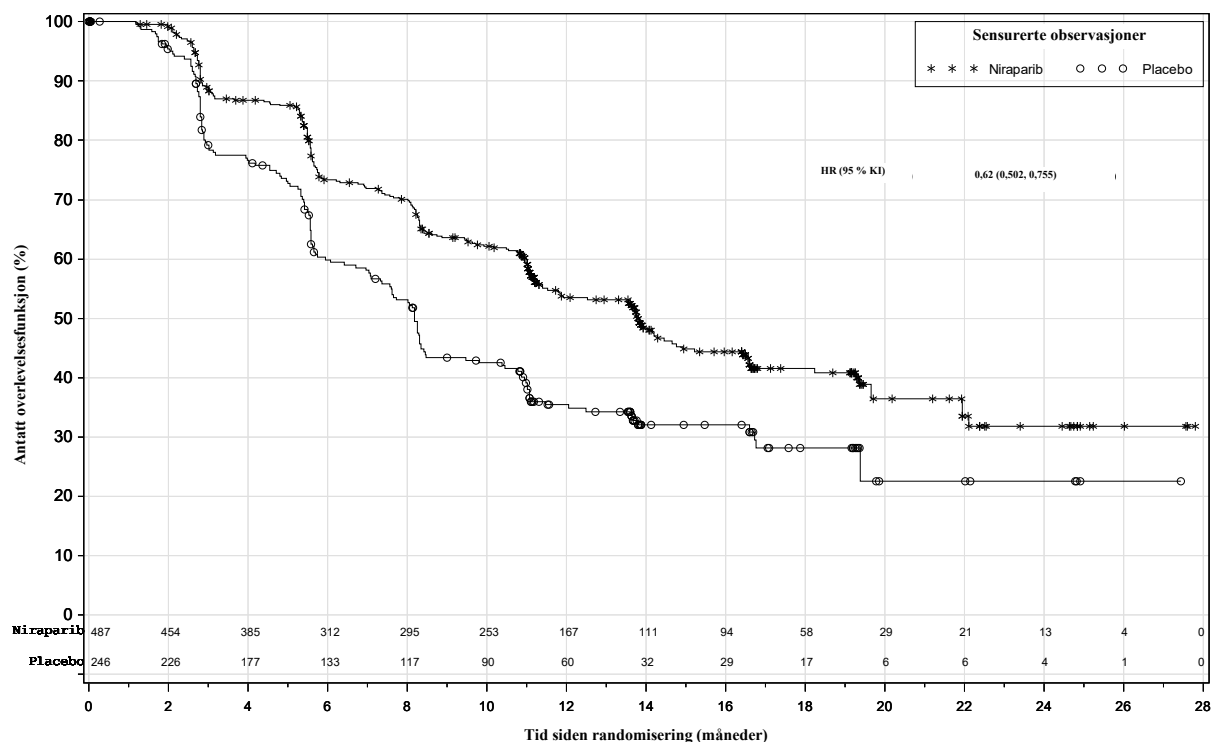
*Ved tidspunktet for primær PFS-analyse, en estimert overlevelse ved to år etter randomisering på 84 % for pasienter som fikk Zejula, sammenlignet med 77 % for pasienter som fikk placebo, i den totale populasjonen.

Data for PFS2 og OS er for tiden ikke modne.

Figur 1: Progresjonsfri overlevelse hos pasienter med HR-defekte tumorer-PRIMA (ITT-populasjon, N = 373)



Figur 2: Progresjonsfri overlevelse i den totale populasjonen-PRIMA (ITT-populasjon, N = 733)



Analyser av undergrupper

I populasjonen med HR-defekt ble en hasardratio på 0,40 (95 % KI: 0,27, 0,62) observert i undergruppen av pasienter med *BRC*A-mut-ovarialkreft (N = 223). I undergruppen av pasienter med HR-defekt uten en *BRC*A-mutasjon (N = 150) ble en hasardratio på 0,50 (95 % KI: 0,31, 0,83)

observert. I den HR-fungerende populasjonen (N = 249) ble en hasardratio på 0,68 (95 % KI: 0,49, 0,94) observert.

I eksplorative analyser hos undergrupper av pasienter som fikk administrert 200 eller 300 mg dose av Zejula basert på vekt eller trombocytverdi ved baseline, ble sammenlignbar effekt (utprøver-evaluert PFS) observert med en hasardratio på 0,54 (95 % KI: 0,33, 0,91) i populasjonen med HR-defekt og med en hasardratio på 0,68 (95 % KI: 0,49, 0,94) i den totale populasjonen. I den HR-fungerende undergruppen, virket det som dosen på 200 mg ga en lavere behandlingseffekt sammenlignet med dosen på 300 mg.

Platinasensitiv vedlikeholdsbehandling av ovarialkreft med tilbakefall

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

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

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

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

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

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

Den primære effektanalysen for PFS ble bedømt ved en blindet sentral uavhengig evaluering, og ble prospektivt definert og evaluert for *gBRCA*mut-kohorten og ikke-*gBRCA*mut-kohorten hver for seg. Total overlevelse (OS) analyser var sekundære utfallsmål.

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

Demografi, sykdoms karakteristika ved baseline og tidligere behandlingshistorikk var generelt godt balansert mellom niraparib- og placebogruppene i *gBRCA*mut (n = 203) og ikke-*gBRCA*mut-kohortene (n = 350). Median alder var fra 57 til 63 år på tvers av behandlinger og kohorter. Primært tumorsted hos de fleste pasienter (> 80 %) innen hver kohort var eggstokken, de fleste pasienter (> 84 %) hadde tumorer med serøs histologi. En høy andel pasienter i begge behandlingsgrupper i begge kohorter

hadde fått 3 eller flere tidligere linjer med kjemoterapi, inkludert 49 % og 34 % av niraparib-pasienter i henholdsvis *gBRCA*mut- og ikke-*gBRCA*mut-kohorten. De fleste pasienter var i alderen 18 til 64 år (78 %), kaukasiske (86 %) og hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 (68 %).

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

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

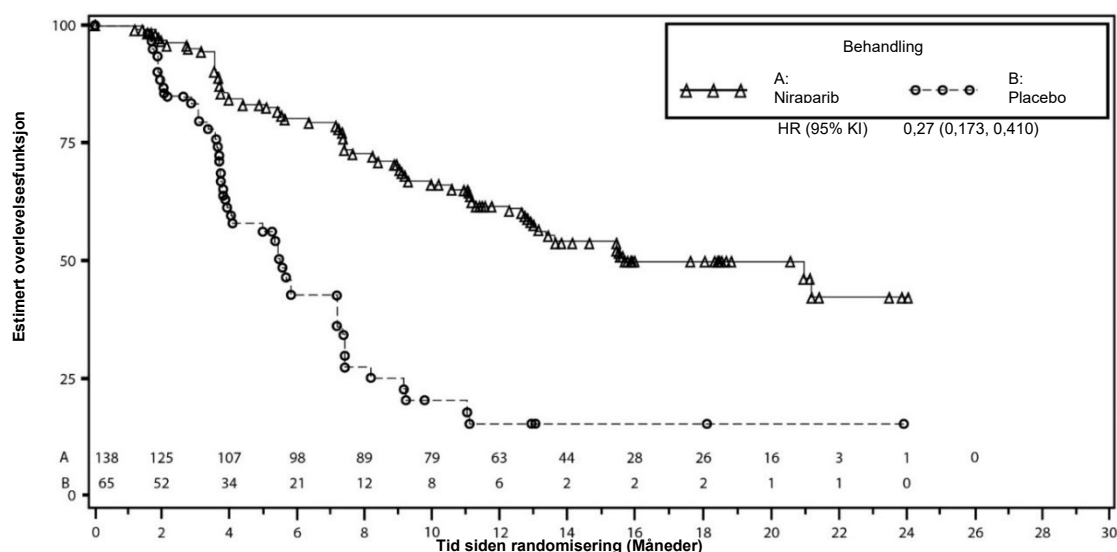
Studien oppfylte primærmålet med statistisk signifikant forbedret PFS ved vedlikeholdsbehandling med niraparib som monoterapi sammenlignet med placebo i *gBRCA*mut-kohorten samt i den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten. Tabell 6 og figur 3 og 4 viser resultatene for primærendepunktet PFS i de primære effektpopulasjonene (*gBRCA*mut-kohorten og den totale ikke-*gBRCA*mut-kohorten).

Tabell 6: Sammendrag av primærmåleresultater i NOVA-studien

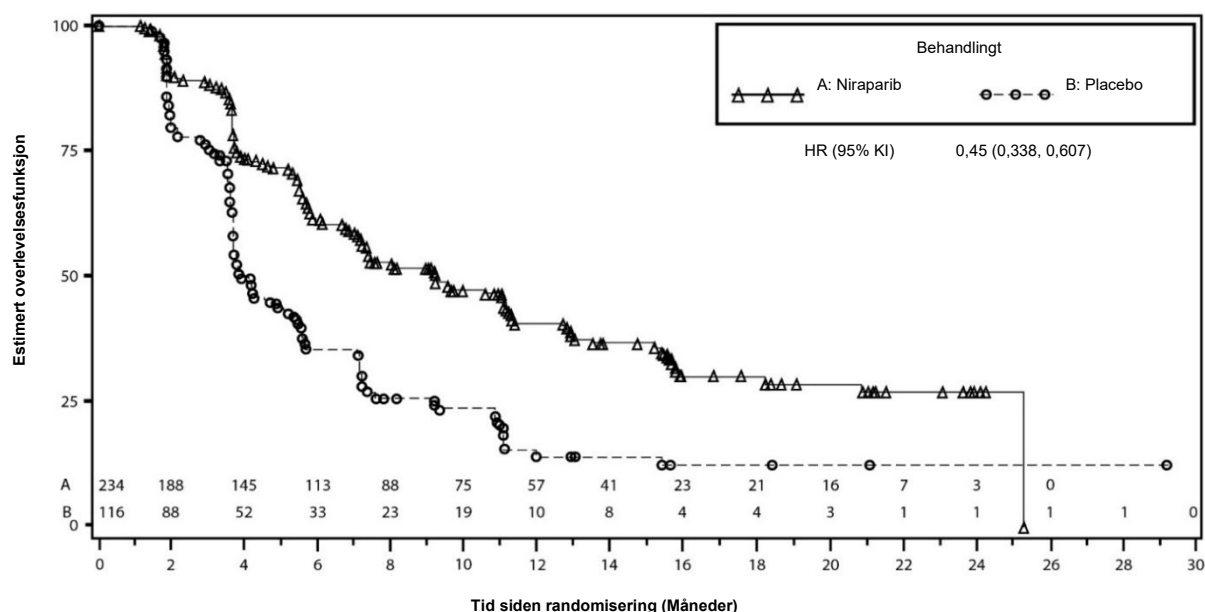
	<i>gBRCA</i>mut-kohort		ikke-<i>gBRCA</i>mut-kohort	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
PFS median (95 % KI)	21,0 (12,9, NE)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001	
Hasardratio (Nir:plac) (95% KI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338,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

PFS= progresjonsfri overlevelse; KI=konfidensintervall; NE=ikke evaluerbar

Figur 3: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i *gBRCA*mut-kohorten basert på IRC-evaluering - NOVA (ITT-populasjon, N = 203)



Figur 4: Kaplan-Meier-diagram for progresjonsfri overlevelse i ikke-g*BRC*Amut-kohorten totalt basert på IRC-evaluering – NOVA (ITT-populasjon, N = 350)



Sekundære effektendepunkter i NOVA

Ved den endelige analysen var median PFS2 i g*BRC*Amut-kohorten 29,9 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 22,7 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,70; 95 % KI: 0,50, 0,97). Median PFS2 i ikke-g*BRC*Amut kohorten var 19,5 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 16,1 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,80; 95 % KI: 0,63, 1,02).

Ved den endelige analysen av total overlevelse var median OS i g*BRC*Amut-kohorten (n = 203) 40,9 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 38,1 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,85; 95 % KI: 0,61, 1,20). Kohortmodenheten for g*BRC*Amut-kohorten var 76 %. Median OS i ikke-g*BRC*Amut kohorten (n = 350) var 31,0 måneder for pasienter behandlet med niraparib sammenlignet med 34,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 1,06; 95 % KI: 0,81, 1,37). Kohortmodenheten for ikke-g*BRC*Amut-kohorten var 79%.

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Systemiske eksponeringer ($C_{\max}$ og AUC) for niraparib økte doseproporsjonalt når dosen med niraparib ble økt fra 30 mg til 400 mg. Absolutt biotilgjengelighet av niraparib er ca. 73 %, hvilket indikerer minimal førstepassasjeeffekt. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av niraparib, var den inter-individuelle variasjonen i biotilgjengelighet estimert til en variasjonskoeffisient (CV) på 31 %.

Etter et fettriikt måltid hos pasienter med solide tumorer, økte $C_{\max}$ og AUC_{inf} for niraparib tabletter med henholdsvis 11 % og 28 %, sammenlignet med fastende (se pkt. 4.2).

Tablett- og kapselformuleringene er demonstrert å være bioekvivalente. Etter administrasjon av enten én 300 mg tablett eller tre 100 mg kapsler med niraparib hos 108 pasienter med solide tumorer under fastende forhold var 90 % konfidensintervallene til de geometriske gjennomsnittsratioene for tablett sammenlignet med kapsler for $C_{\max}$, AUC_{last} og AUC_{∞} innenfor grensene for bioekvivalens (0,80 og 1,25)

Distribusjon

Niraparib var moderat proteinbundet i humant plasma (83 %), primært med serumalbumin. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av niraparib, var det tilsynelatende distribusjonsvolumet V_d/F 1,311 liter (basert på en pasient på 70 kg) hos kreftpasienter (CV 116 %), hvilket indikerer omfattende vevsdistribusjon av niraparib.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 300 mg niraparib var gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) av niraparib mellom 48 og 51 timer (ca. 2 dager). I populasjonsfarmakokinetisk analyse var tilsynelatende total clearance (CL/F) av niraparib 16,5 l/time hos kreftpasienter (CV 23,4 %).

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde pasienter, med lett (kreatinin clearance 60-90 ml/min) og moderat (30-60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon litt redusert niraparib-clearance sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon (7-17 % høyere eksponering ved lett nedsatt

nyrefunksjon og 17-38 % høyere eksponering ved moderat nedsatt nyrefunksjon). Forskjellen i eksponering berettiger ikke dosejustering. Ingen pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgikk hemodialyse, ble identifisert i kliniske studier (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen av data fra kliniske studier hos pasienter, påvirket ikke eksisterende lett nedsatt leverfunksjon (n=155) clearance av niraparib. I en klinisk studie utført på kreftpasienter, der NCI-ODWG kriterier ble brukt for å klassifisere graden av nedsatt leverfunksjon, var niraparib AUC_{inf} hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n=8) 1,56 (90 % KI: 1,06, 2,30) ganger niraparib AUC_{inf} hos pasienter med normal leverfunksjon (n=9) etter administrering av en enkel 300 mg dose. Niraparib dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Moderat nedsatt leverfunksjon hadde ikke en effekt på niraparib C_{max} eller på niraparib proteinbinding. Farmakokinetikken til niraparib er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vekt, alder og rase

Økende vekt ble funnet å øke distribusjonsvolumet til niraparib i den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Det ble ikke påvist at vekt påvirket clearance av, eller total eksponering for niraparib. Dosejustering i henhold til kroppsvekt er ikke berettiget ut ifra et farmakokinetisk hensyn.

Økende alder ble funnet å redusere niraparib clearance i den populasjonsfarmakokinetiske analysen. Den gjennomsnittelige eksponeringen hos en 91 år gammel pasient var antatt å være 23 % høyere enn hos en 30 år gammel pasient. Betydningen av alder berettiger ikke dosejustering.

Det er ikke tilstrekkelige data mellom ulike raser til å konkludere om rase har en innvirkning på farmakokinetikken til niraparib.

Pediatrisk populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi

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

Toksisitet ved gjentatte doser

Redusert spermatogenese ble observert hos rotter og hunder ved eksponeringsnivåer under de som var klinisk observert, og var som regel reversible innen fire uker etter stanset dosering.

Gentoksisitet

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

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke undersøkt med niraparib.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med niraparib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Krospovidon

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Povidon (E1201)

Silika, kolloidalt hydrert

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Talkum (E553b)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte tablettene mot absorpsjon av vann under forhold med høy fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/akryl blisterpakninger i esker med 84 og 56 filmdrasjerte tabletter, eller OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyl/akryl/papir blisterpakninger med barnesikring i esker med 84 og 56 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1235/004

EU/1/17/1235/005

EU/1/17/1235/006

EU/1/17/1235/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 november 2017

Dato for siste fornyelse: 18 juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Harde kapsler og filmdrasjerte tabletter:
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Filmdrasjerte 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
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Effektstudie etter markedsføring (PAES): For å videre undersøke effekten av niraparib ved vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi så skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn den endelige analysen for OS og oppdaterte analyser for TFST, PFS-2 og utfall for neste antikreftbehandling fra PRIMA studien.	31. desember 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KAPSELESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg harde kapsler
niraparib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel
84 × 1 harde kapsler
56 × 1 harde kapsler
28 × 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/17/1235/001 84 harde kapsler
EU/1/17/1235/002 56 harde kapsler
EU/1/17/1235/003 28 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

zejula

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP KAPSELBLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg kapsler
niraparib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline (Irland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TABLETTESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zejula 100 mg filmdrasjerte tabletter
niraparib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/17/1235/004 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1235/005 84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1235/006 56 filmdrasjerte tabletter i barnesikrede blisterpakninger
EU/1/17/1235/007 84 filmdrasjerte tabletter i barnesikrede blisterpakninger

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

zejula tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP TABLETTBLISTERPAKNING
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zejula 100 mg tabletter
niraparib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

GlaxoSmithKline (Irland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zejula 100 mg harde kapsler niraparib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Zejula er og hva det brukes mot

Hva Zejula er og hvordan det fungerer

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

Hva Zejula brukes mot

Zejula brukes hos voksne kvinner til behandling av kreft i eggstokkene, egglederne (delen av det kvinnelige reproduksjonssystemet som binder eggstokkene til livmoren), eller bukhinnen (peritoneum).

Zejula brukes for kreft som har:

- respondert på den første behandlingen med standard platinabasert kjemoterapi eller
- vendt tilbake (tilbakefall) etter at kreften har respondert på tidligere behandling med standard platinabasert kjemoterapi

2. Hva du må vite før du bruker Zejula

Bruk ikke Zejula

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Lavt antall blodceller

Zejula reduserer antall celler i blodet ditt, for eksempel røde blodlegemer (anemi), hvite blodlegemer (nøytropeni) eller blodplater (trombocytopeni). Tegn og symptomer du må være oppmerksom på inkluderer feber eller infeksjon, og unormale blåmerker eller blødning (se avsnitt 4 for mer informasjon). Legen vil teste blodet ditt med jevne mellomrom gjennom behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

I sjeldne tilfeller kan lavt antall blodceller være et tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, som for eksempel "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML). Det kan hende legen tester benmargen din for å sjekke for disse problemene.

Høyt blodtrykk

Zejula kan forårsake høyt blodtrykk, som i noen tilfeller kan være alvorlig. Legen vil måle blodtrykket ditt jevnlig gjennom behandlingen. Han eller hun kan også gi deg legemidler til behandling av høyt blodtrykk og justere dosen av Zejula dersom det er nødvendig. Legen din kan anbefale deg blodtrykksmåling hjemme og gi deg instruksjoner om når du skal kontakte han eller henne i tilfelle blodtrykksøkning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

En sjelden nevrologisk bivirkning kalt PRES har vært forbundet med Zejula-behandling. Kontakt lege hvis du opplever hodepine, synsforandringer, forvirring eller epileptisk anfall med eller uten høyt blodtrykk.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Zejula

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

Graviditet

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

Dersom du er en kvinne og kan bli gravid, må du bruke veldig sikker prevensjon mens du tar Zejula. Du må fortsette å bruke veldig sikker prevensjon i 6 måneder etter den siste dosen. Legen vil be deg om å bekrefte at du ikke er gravid ved å ta en graviditetstest før du starter behandlingen. Kontakt legen umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Zejula.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Zejula inneholder laktose

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

Zejula inneholder tartrazin (E102)

Det kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Zejula

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

For kreft i eggstokkene som har respondert på den første behandlingen med platinabasert kjemoterapi

Den anbefalte startdosen er 200 mg (to 100 mg kapsler), tatt samtidig én gang daglig, med eller uten mat. Hvis du veier ≥ 77 kg og antall blodplater hos deg er $\geq 150\ 000$ /mikrol før du starter behandling, er den anbefalte startdosen 300 mg (tre 100 mg kapsler), tatt samtidig én gang daglig, med eller uten mat.

For kreft i eggstokkene som har vendt tilbake (tilbakefall)

Anbefalt startdose er 300 mg (tre 100 mg kapsler) tatt samtidig én gang daglig med eller uten mat.

Ta Zejula til omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis du tar Zejula når du legger deg, kan det være til hjelp mot kvalme.

Legen kan justere din startdose dersom du har leverproblemer.

Svelg kapslene hele med litt vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses. Dette vil sikre at legemidlet virker så bra som mulig.

Legen kan anbefale en lavere dose dersom du opplever bivirkninger (for eksempel kvalme, tretthet, unormal blødning/blåmerker, anemi).

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

Dersom du tar for mye av Zejula

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

Dersom du har glemt å ta Zejula

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Allergisk reaksjon (inkludert alvorlig allergisk reaksjon som kan bli livstruende). Symptomer inkluderer kløende utslett og hevelser (elveblest) og opphovning—noen ganger av ansiktet eller munnen (angioødem), som forårsaker pustevansker, og kollaps eller tap av bevissthet.
- Lavt antall blodceller på grunn av et problem i benmargen eller blodkreft som starter fra benmargen "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML).

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

- Feber med lavt antall hvite blodlegemer (febril nøytropeni)
- Redusert antall røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater (pancytopeni)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- En plutselig blodtrykksøkning, som kan være en medisinsk nødsituasjon som kan føre til organskade eller kan være livstruende.
- En tilstand i hjernen med symptomer som inkluderer epileptisk anfall, hodepine, forvirring, og synsforandringer (posterior reversibel encefalopati-syndrom eller PRES). Denne tilstanden er en medisinsk nødsituasjon som kan føre til organskade eller kan være livstruende.

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

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

- Kvalme
- Redusert antall hvite blodlegemer
- Redusert antall blodplater
- Redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- Tretthet (fatigue)
- Svakheter
- Forstoppelse
- Oppkast
- Magesmerter
- Søvnløshet
- Hodepine
- Nedsatt appetitt
- Rennende eller tett nese
- Diaré
- Kortpustethet
- Ryggsmerter
- Leddsmerter
- Høyt blodtrykk
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Svimmelhet
- Hoste
- Urinveisinfeksjon
- Hjertebank (følelser av at hjertet hopper over hjerteslag eller slår hardere enn vanlig)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Reaksjoner som minner om solbrenthet etter eksponering for lys
- Hevelser i føtter, ankler, ben og/eller hender
- Lave kaliumnivåer i blodet
- Betennelse eller opphovning i luftgangene mellom munnen og nesen og lungene, bronkitt
- Oppblåst mage
- Følelser av bekymring, nervøsitet eller uro
- Følelser av nedstemthet, depresjon
- Neseblødning
- Vektreduksjon

- Muskelsmerter
- Nedsatt konsentrasjon, forståelse, hukommelse og tenkning (kognitiv svikt)
- Øyekatarr
- Raske hjerteslag, kan forårsake svimmelhet, brystmerter eller kortpustethet
- Munntørhet
- Betennelse i munnen og/eller fordøyelseskanalen
- Utslett
- Forhøyede blodverdier
- Unormale blodverdier
- Unormal smak i munnen

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

- Forvirringstilstand
- Betennelse i lungene som kan forårsake kortpustethet og pustevansker (ikke-smittsom lungebetennelse)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Zejula

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30°C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zejula

- Virkestoff er niraparib. Hver harde kapsel inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er:
Kapselinnhold: magnesiumstearat, laktosemonohydrat
Kapselskall: titandioksid (E171), gelatin, briljantblå FCF (E133), erytrosin (E127), tartrazin (E102)
Trykksverte: sjellakk (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroksid (E525), svart jernoksid (E172), natriumhydroksid (E524), povidon (E1201) og titandioksid (E 171).

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

Hvordan Zejula ser ut og innholdet i pakningen

Zejula harde kapsler har en hvit, ugjennomsiktig kapselbunn og en lilla, ugjennomsiktig kapseltopp.

Den hvite bunnen er merket med ”100 mg” i svart blekk, og den lilla toppen er merket med ”Niraparib” i hvitt blekk. Kapslene inneholder et hvitt til gråhvitt pulver.

De harde kapslene leveres i endoseblisterpakninger på

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 280018205

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

Österreich

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

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 37180205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zejula 100 mg filmdrasjerte tabletter niraparib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Zejula er og hva det brukes mot

Hva Zejula er og hvordan det fungerer

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

Hva Zejula brukes mot

Zejula brukes hos voksne kvinner til behandling av kreft i eggstokkene, egglederne (delen av det kvinnelige reproduksjonssystemet som binder eggstokkene til livmoren), eller bukhinnen (peritoneum).

Zejula brukes for kreft som har:

- respondert på den første behandlingen med standard platinabasert kjemoterapi eller
- vendt tilbake (tilbakefall) etter at kreften har respondert på tidligere behandling med standard platinabasert kjemoterapi

2. Hva du må vite før du bruker Zejula

Bruk ikke Zejula

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Lavt antall blodceller

Zejula reduserer antall celler i blodet ditt, for eksempel røde blodlegemer (anemi), hvite blodlegemer

(nøytropeni) eller blodplater (trombocytopeni). Tegn og symptomer du må være oppmerksom på inkluderer feber eller infeksjon, og unormale blåmerker eller blødning (se avsnitt 4 for mer informasjon). Legen vil teste blodet ditt med jevne mellomrom gjennom behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

I sjeldne tilfeller kan lavt antall blodceller være et tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, som for eksempel ”myelodysplastisk syndrom” (MDS) eller ”akutt myelogen leukemi” (AML). Det kan hende legen tester benmargen din for å sjekke for disse problemene.

Høyt blodtrykk

Zejula kan forårsake høyt blodtrykk, som i noen tilfeller kan være alvorlig. Legen vil måle blodtrykket ditt jevnlig gjennom behandlingen. Han eller hun kan også gi deg legemidler til behandling av høyt blodtrykk og justere dosen av Zejula dersom det er nødvendig. Legen din kan anbefale deg blodtrykksmåling hjemme og gi deg instruksjoner om når du skal kontakte han eller henne i tilfelle blodtrykksøkning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

En sjelden nevrologisk bivirkning kalt PRES har vært forbundet med Zejula-behandling. Kontakt lege hvis du opplever hodepine, synsforandringer, forvirring eller epileptisk anfall med eller uten høyt blodtrykk.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Zejula

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

Graviditet

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

Dersom du er en kvinne og kan bli gravid, må du bruke veldig sikker prevensjon mens du tar Zejula. Du må fortsette å bruke veldig sikker prevensjon i 6 måneder etter den siste dosen. Legen vil be deg om å bekrefte at du ikke er gravid ved å ta en graviditetstest før du starter behandlingen. Kontakt legen umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Zejula.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Zejula inneholder laktose

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

3. Hvordan du bruker Zejula

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

For kreft i eggstokkene som har respondert på den første behandlingen med platinabasert kjemoterapi

Den anbefalte startdosen er 200 mg (to 100 mg tabletter), tatt samtidig én gang daglig, uten mat (minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid) eller med et lett måltid. Hvis du veier ≥ 77 kg og antall blodplater hos deg er $\geq 150\,000/\mu\text{L}$ før du starter behandling, er den anbefalte startdosen 300 mg (tre 100 mg tabletter), tatt samtidig én gang daglig, uten mat (minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid) eller med et lett måltid.

For kreft i eggstokkene som har vendt tilbake (tilbakefall)

Anbefalt startdose er 300 mg (tre 100 mg tabletter) tatt samtidig én gang daglig uten mat (minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid) eller med et lett måltid.

Ta Zejula til omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis du tar Zejula når du legger deg, kan det være til hjelp mot kvalme.

Legen kan justere din startdose dersom du har leverproblemer.

Legen kan anbefale en lavere dose dersom du opplever bivirkninger (for eksempel kvalme, tretthet, unormal blødning/blåmerker, anemi).

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

Dersom du tar for mye av Zejula

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

Dersom du har glemt å ta Zejula

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Blåmerker eller blødning som varer lenger enn normalt hvis du skader deg – kan tyde på lavt antall blodplater (trombocytopeni).
- Kortpustethet, ekstrem tretthet, blek hud eller rask hjerterytme – kan tyde på lavt antall røde blodlegemer (anemi).
- Feber eller infeksjon – lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni) kan øke risikoen for infeksjon. Symptomer på dette kan være feber, frysninger, føle seg svak eller forvirret, hoste, smerte eller sviende følelse ved vannlating. Noen infeksjoner kan være alvorlige, og kan føre til død.
- Redusert antall hvite blodlegemer i blodet (leukopeni)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Allergisk reaksjon (inkludert alvorlig allergisk reaksjon som kan bli livstruende). Symptomer inkluderer kløende utslett og hevelser (elveblest) og opphovning—noen ganger av ansiktet eller munnen (angioødem), som forårsaker pustevansker, og kollaps eller tap av bevissthet.
- Lavt antall blodceller på grunn av et problem i benmargen eller blodkreft som starter fra benmargen "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akutt myelogen leukemi" (AML).

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

- Feber med lavt antall hvite blodlegemer (febril nøytropeni)

- Redusert antall røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater (pancytopeni)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- En plutselig blodtrykksøkning, som kan være en medisinsk nødsituasjon som kan føre til organskade eller kan være livstruende.
- En tilstand i hjernen med symptomer som inkluderer epileptisk anfall, hodepine, forvirring, og synsforandringer (posterior reversibel encefalopati-syndrom eller PRES). Denne tilstanden er en medisinsk nødsituasjon som kan føre til organskade eller kan være livstruende.

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

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

- Kvalme
- Redusert antall hvite blodlegemer
- Redusert antall blodplater
- Redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- Tretthet (fatigue)
- Svakhet
- Forstoppelse
- Oppkast
- Magesmerter
- Søvnløshet
- Hodepine
- Nedsatt appetitt
- Rennende eller tett nese
- Diaré
- Kortpustethet
- Ryggsmerter
- Leddsmerter
- Høyt blodtrykk
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Svimmelhet
- Hoste
- Urinveisinfeksjon
- Hjertebank (følelser av at hjertet hopper over hjerteslag eller slår hardere enn vanlig)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Reaksjoner som minner om solbrenthet etter eksponering for lys
- Hevelser i føtter, ankler, ben og/eller hender
- Lave kaliumnivåer i blodet
- Betennelse eller opphovning i luftgangene mellom munnen og nesen og lungene, bronkitt
- Oppblåst mage
- Følelser av bekymring, nervøsitet eller uro
- Følelser av nedstemthet, depresjon
- Neseblødning
- Vektreduksjon
- Muskelsmerter
- Nedsatt konsentrasjon, forståelse, hukommelse og tenkning (kognitiv svikt)
- Øyekatarr
- Raske hjerteslag, kan forårsake svimmelhet, brystmerter eller kortpustethet
- Munntørrehet
- Betennelse i munnen og/eller fordøyelseskanalen
- Utslett
- Forhøyede blodverdier

- Unormale blodverdier
- Unormal smak i munnen

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

- Forvirringstilstand
- Betennelse i lungene som kan forårsake kortpustethet og pustevansker (ikke-smittsom lungebetennelse)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Zejula

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte tablettene mot absorpsjon av vann under forhold med høy fuktighet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zejula

- Virkestoff er niraparib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder niraparibtosylatmonohydrat tilsvarende 100 mg niraparib.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er:
Tablettkjerne: krospovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon (E1201), kolloidalt hydrert silika.
Tablettdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), svart jernoksid (E172).

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

Hvordan Zejula ser ut og innholdet i pakningen

Zejula 100 mg filmdrasjerte tabletter er grå, ovalformede filmdrasjerte tabletter preget med ”100” på den ene siden og ”Zejula” på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene leveres i blisterpakninger eller barnesikrede blisterpakninger på

- 84 filmdrasjerte tabletter
- 56 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 280018205

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 37180205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no