

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zejula 100 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H<sub>2</sub>O).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 254,5 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Jede Hartkapselhülle enthält außerdem den Farbstoff Tartrazin (E 102) [0,0172 mg].

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel).

Hartkapseln mit einer Größe von etwa 22 mm × 8 mm; weißes Unterteil bedruckt mit „100 mg“ in schwarzer Tinte und purpurfarbenes Oberteil bedruckt mit „Niraparib“ in weißer Tinte.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Zejula sollte von einem mit der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel vertrauten Arzt begonnen und überwacht werden.

#### Dosierung

Die Dosierung beträgt drei 100-mg-Hartkapseln einmal pro Tag, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300 mg.

Patientinnen sollten aufgefordert werden, ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden.

Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression fortzuführen.

*Versäumte Einnahme*

Wenn Patientinnen die Einnahme einer Dosis versäumt haben, sollten sie ihre nächste Dosis zum gewohnten, vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen.

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1. Im Allgemeinen wird zunächst eine Unterbrechung der Einnahme empfohlen (jedoch nicht länger als über 28 aufeinanderfolgende Tage), um der Patientin zu erlauben, sich von der Nebenwirkung zu erholen. Danach kann die Behandlung in der gleichen Dosierung wiederaufgenommen werden. Bei erneutem Auftreten der Nebenwirkung wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bestehen Nebenwirkungen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin, wird das Absetzen von Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.

Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. Als Dosisreduktion wird zunächst die Verminderung von drei Hartkapseln pro Tag (300 mg) auf zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) empfohlen. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine zweite Dosisreduktion von zwei Hartkapseln pro Tag (200 mg) auf 1 Kapsel pro Tag (100 mg) durchgeführt werden.

Die empfohlenen Modifizierungen der Dosis bei Nebenwirkungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

<b>Tabelle 1: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen</b>	
Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq 3$ nach CTCAE*, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung persistiert	Erstmaliges Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (200 mg/Tag).</li> </ul>
	Zweites Auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung.</li> <li>• Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (100 mg/Tag).</li> </ul>
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad $\geq$ Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält	Abbrechen der Therapie.

\*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

<b>Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</b>
Hämatologische Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zejula vor allem in der Anfangsphase der Therapie beobachtet. Es wird daher empfohlen, im ersten Monat der Behandlung wöchentlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Nach dem ersten Monat wird eine einmal monatliche Überwachung des vollständigen Blutbilds und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Auf Grundlage individueller Laborwerte kann auch im zweiten Monat der Behandlung eine wöchentliche Kontrolle notwendig werden.

<b>Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen</b>	
Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen <math>\leq 10.000/\mu\text{l}</math> sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmern, sollten die Unterbrechung dieser Behandlungen und/oder Thrombozytentransfusionen auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen erwogen werden.</li> <li>Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.</li> </ul>
Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis nach klinischem Ermessen.</li> <li>Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt <math>&lt; 75.000/\mu\text{l}</math> liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erfolgen.</li> </ul>
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>Wenn die Thrombozytenzahlen nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.</li> </ul>
Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Hämoglobinkonzentration $< 8 \text{ g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf <math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math> oder der Hämoglobinkonzentration auf <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math>.</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung.</li> <li>Wenn die Neutrophilenzahl und/oder die Hämoglobinkonzentration nicht innerhalb von 28 Tagen nach Unterbrechung der Therapie wieder auf akzeptable Werte ansteigen oder wenn bereits eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal pro Tag erfolgt ist, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden.</li> </ul>
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.</li> </ul>

#### *Patienten mit niedrigem Körpergewicht*

Etwa 25 % der Patientinnen in der NOVA-Studie wiesen ein Körpergewicht von weniger als 58 kg auf und etwa 25 % der Patientinnen wogen mehr als 77 kg. Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 traten bei Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht häufiger auf (78 %), als bei Patientinnen mit

hohem Körpergewicht (53 %). Nur 13 % der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht erhielten Zejula in einer Dosis von 300 mg über Zyklus 3 hinaus. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden.

#### *Ältere Patientinnen*

Bei älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse. Bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patientinnen mit geringfügiger oder moderater Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion; Bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation*

Für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation sind keine klinischen Daten verfügbar.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln sollten nicht zerkaut oder zerdrückt werden.

Zejula kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hämatologische Nebenwirkungen

In der NOVA-Studie wiesen Patientinnen, die für eine Behandlung mit Zejula infrage kamen, folgende hämatologische Ausgangswerte vor der Therapie auf: absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1.500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ; Thrombozytenzahl  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ; Hämoglobinkonzentration  $\geq 9$  g/dl. Bei mit Zejula behandelten Patientinnen wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) beschrieben. In der NOVA-Studie kam es bei 48 von 367 Patientinnen (13 %) zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit Thrombozytopenie auftraten, waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit Ausnahme eines Ereignisses vom Schweregrad 3 mit Petechien und Hämatomen, das gleichzeitig mit einem schweren unerwünschten Ereignis einer Panzytopenie beobachtet wurde. Thrombozytopenien traten häufiger bei Patientinnen auf, deren Thrombozytenausgangswerte unter  $180 \times 10^9/\text{l}$  lagen. Bei etwa 76 % der Patientinnen mit geringen Thrombozytenzahlen zu Beginn der Zejula-Behandlung

(< 180 × 10<sup>9</sup>/l), kam es zu Thrombozytopenien aller Schweregrade und 45 % der Patientinnen entwickelten eine Thrombozytopenie vom Schweregrad 3 oder 4. Eine Panzytopenie wurde bei weniger als 1 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, beobachtet. Wenn bei einer Patientin schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, einschließlich Panzytopenien, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Zur Überwachung klinisch relevanter Veränderungen der hämatologischen Parameter unter der Behandlung wird während des ersten Monats der Behandlung die einmal wöchentliche Anfertigung eines vollständigen Blutbilds empfohlen, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Wegen des Risikos einer Thrombozytopenie sollten Antikoagulanzen und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Myelodysplastisches Syndrom – akute myeloische Leukämie

Die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurde bei einer geringen Zahl von Patientinnen unter Zejula oder Placebo beschrieben. In der internationalen Phase-III-Schlüsselstudie (ENGOT-OV16) war bei Patientinnen unter Niraparib die Häufigkeit von MDS/AML mit 1,4 % der von Patientinnen unter Placebo (1,1 %) vergleichbar. Insgesamt wurde ein MDS oder eine AML bei 7 von 751 Patientinnen (0,9 %) diagnostiziert, die Zejula in einer der klinischen Studien erhalten hatten.

Die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, variierte zwischen 1 Monat und mehr als 2 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten mehrere Zyklen Platin-haltigen Chemotherapieregimes erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Einige Patientinnen wiesen eine anamnestisch bekannte Knochenmarkdysplasie auf.

Wenn unter Behandlung mit Zejula ein MDS und/oder eine AML diagnostiziert werden, sollte die Therapie abgebrochen und die Patientin adäquat behandelt werden.

#### Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen

Unter Behandlung mit Zejula wurden Hypertonien, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet. Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula im ersten Jahr monatlich und danach regelmäßig kontrolliert werden.

Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln oder durch eine Anpassung der Dosis von Zejula behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im klinischen Programm erfolgten bei den Patientinnen unter Behandlung mit Zejula Blutdruckmessungen an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus. In den meisten Fällen war eine Hypertonie mit Standard-Antihypertensiva mit oder ohne Dosisanpassungen von Zejula ausreichend beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Bei hypertensiven Krisen oder wenn eine klinisch relevante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

## Schwangerschaft – Kontrazeption

Zejula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten (siehe Abschnitt 4.6). Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

## Lactose

Zejula Hartkapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Tartrazin (E 102)

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin (E 102), das allergische Reaktionen auslösen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Niraparib mit Impfstoffen oder immunsuppressiv wirkenden Substanzen wurde nicht untersucht.

Die Daten zu Niraparib in Kombination mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln sind begrenzt. Daher ist bei Verwendung von Niraparib in Kombination mit Impfstoffen, Immunsuppressiva oder mit anderen zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln Vorsicht angezeigt.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf Niraparib

##### *Niraparib als Substrat von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)*

Niraparib ist *in vivo* ein Substrat von Carboxylesterasen (CEs) und UDP-Glucuronosyl-Transferasen (UGTs). Der oxidative Stoffwechsel von Niraparib ist *in vivo* minimal. Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn gleichzeitig Arzneimittel eingenommen werden, für die eine Hemmung (z. B. Itraconazol, Ritonavir und Clarithromycin) oder Induktion von CYP-Enzymen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) bekannt ist.

##### *Niraparib als Substrat von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP und MATE1/2)*

Niraparib ist ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP). Wegen seiner hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit ist das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die Transportproteine hemmen, jedoch unwahrscheinlich. Daher ist keine Dosisanpassung von Zejula erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von P-gp (z. B. Amiodaron, Verapamil) oder BCRP (z. B. Osimertinib, Velpatasvir und Eltrombopag) bekannt ist.

Niraparib ist kein Substrat der Gallensalzexportpumpe (BSEP). Der wesentlich primäre Metabolit M1 ist kein Substrat von P-gp, BCRP oder BSEP. Niraparib ist kein Substrat von MATE 1 oder 2, wohingegen M1 ein Substrat beider Enzyme ist.

##### *Niraparib als Substrat der hepatischen Aufnahme-Transporter (OATP1B1, OATP1B3 und OCT1)*

Weder Niraparib noch M1 sind Substrate der Organo-Anion-Transporter 1B1 (OATP1B1) und 1B3 (OATP1B3) oder des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1). Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von OATP1B1 oder -1B3 (z. B. Gemfibrozil, Ritonavir) oder OCT1 (z. B. Dolutegravir) bekannt ist.

#### *Niraparib als Substrat der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT und OCT2)*

Weder Niraparib noch M1 sind Substrate der Organo-Anion-Transporter 1 (OAT1) und 3 (OAT3) oder des Organo-Kation-Transporters 2 (OCT2). Dosisanpassungen von Zejula sind nicht erforderlich, wenn es in Kombination mit Arzneimitteln gegeben wird, für die eine Hemmung von OAT1 (z. B. Probenecid) oder OAT3 (z. B. Probenecid, Diclofenac) oder OCT2 (z. B. Cimetidin, Chinidin) bekannt ist.

#### *Wirkung von Niraparib auf andere Arzneimittel*

##### *Hemmung von CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4)*

Weder Niraparib noch M1 sind Inhibitoren eines aktiven, Substrate metabolisierenden CYP-Enzyms, insbesondere gilt das für CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5.

Obwohl keine Hemmung von CYP3A4 in der Leber zu erwarten ist, wurde die Möglichkeit einer Hemmung von CYP3A4 im Darm bei relevanten Niraparib-Konzentrationen nicht nachgewiesen. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP3A4-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Alfentanil, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin und Halofantrin).

##### *Induktion von CYPs (CYP1A2 und CYP3A4)*

Weder Niraparib noch M1 sind *in vitro* Induktoren von CYP3A4. *In vitro* führt Niraparib in hohen Konzentrationen zu einer geringfügigen Induktion von CYP1A2; eine klinische Relevanz dieser Wirkung ist nicht vollständig auszuschließen. M1 ist kein Induktor von CYP1A2. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP1A2-abhängig ist. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Clozapin, Theophyllin und Ropinirol).

##### *Hemmung von Efflux-Transportern (P-gp, BCRP, BSEP und MATE1/2)*

Niraparib ist kein Inhibitor von BSEP. Niraparib führt *in vitro* zu einer sehr schwachen Hemmung von P-gp-bzw. BCRP, mit einer IC<sub>50</sub> von 161 µM bzw. 5,8 µM. Daher ist eine klinisch relevante Interaktion über eine Hemmung dieser Efflux-Transporters zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Substraten von BCRP (Irinotecan, Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Methotrexat) kombiniert wird.

Niraparib ist ein Inhibitor von MATE1 und -2, mit einer IC<sub>50</sub> von 0,18 µM bzw. ≤ 0,14 µM. Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind (z. B. Metformin), können nicht ausgeschlossen werden.

Der wesentliche primäre Metabolit M1 scheint kein Inhibitor von P-gp, BCRP, BSEP oder MATE1/2 zu sein.

##### *Hemmung hepatischer Aufnahme-Transporter (OATP1B1, OATP1B3 und OCT1)*

Weder Niraparib noch M1 sind Inhibitoren der Organo-Anion-Transporter 1B1 (OATP1B1) oder 1B3 (OATP1B3).

*In vitro* ist Niraparib ein schwacher Inhibitor des Organo-Kation-Transporters 1 (OCT1), mit einer IC<sub>50</sub> von 34,4 µM. Es ist daher Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit aktiven Substanzen kombiniert wird, deren Aufnahme über OCT1 vermittelt wird, z. B. Metformin.

##### *Hemmung der renalen Aufnahme-Transporter (OAT1, OAT3 und OCT2)*

Weder Niraparib noch M1 hemmen den Organo-Anion-Transporter 1 (OAT1) oder 3 (OAT3) oder den Organo-Kation-Transporter 2 (OCT2).

Alle klinischen Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt.



## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten unter der Behandlung mit Niraparib nicht schwanger werden und zu Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Während der Therapie mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

### Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zum Einsatz von Niraparib bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde nicht durchgeführt. Auf Grundlage seines Wirkungsmechanismus könnte Niraparib jedoch Schädigungen des Embryos oder des Fetus hervorrufen, einschließlich letaler Wirkungen und teratogener Effekte, wenn es Schwangeren gegeben wird. Zejula sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Niraparib oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Stillen ist während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zur Fertilität. Bei Ratten und Hunden wurde eine reversible Beeinträchtigung der Spermatogenese beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zejula hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patientinnen, die Zejula einnehmen, kann es zu Asthenie, Ermüdung und Schwindelgefühl kommen. Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der Zulassungsstudie ENGOT-OV16 umfassten Nebenwirkungen mit einem Auftreten bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen unter Zejula-Monotherapie Übelkeit, Thrombozytopenie, Ermüdung bzw. Asthenie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, verminderter Appetit, Nasopharyngitis, Diarrhoe, Dyspnoe, Hypertonie, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Schwindelgefühl, Husten, Harnwegsinfektion, Arthralgie, Palpitationen, und Geschmacksstörung.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen mit einem Auftreten bei  $> 1\%$  der Patientinnen (unter der Behandlung beobachtete Häufigkeiten) umfassten Thrombozytopenie und Anämie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der ENGOT-OV16-Studie bei Patientinnen unter Zejula-Monotherapie ermittelt (siehe Tabelle 3).

Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder dieser Gruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen, Häufigkeitsangaben sind unabhängig von einer Kausalität\***

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<b>Sehr häufig</b> Harnwegsinfektion <b>Häufig</b> Bronchitis, Konjunktivitis	<b>Gelegentlich</b> Harnwegsinfektion, Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<b>Sehr häufig</b> Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie <b>Häufig</b> Leukopenie <b>Gelegentlich</b> Panztytopenie	<b>Sehr häufig</b> Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie <b>Häufig</b> Leukopenie <b>Gelegentlich</b> Panztytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Sehr häufig</b> Appetit vermindert <b>Häufig</b> Hypokaliämie	<b>Häufig</b> Hypokaliämie <b>Gelegentlich</b> Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	<b>Sehr häufig</b> Schlaflosigkeit <b>Häufig</b> Angst, Depression	<b>Gelegentlich</b> Schlaflosigkeit, Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Sehr häufig</b> Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung	<b>Gelegentlich</b> Kopfschmerz
Herzerkrankungen	<b>Sehr häufig</b> Palpitationen <b>Häufig</b> Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	<b>Sehr häufig</b> Hypertonie	<b>Häufig</b> Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<b>Sehr häufig</b> Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis <b>Häufig</b> Epistaxis	<b>Häufig</b> Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<b>Sehr häufig</b> Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie <b>Häufig</b> Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis	<b>Häufig</b> Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz <b>Gelegentlich</b> Diarrhoe, Obstipation, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<b>Häufig</b> Photosensitivität, Ausschlag	<b>Gelegentlich</b> Photosensitivität, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<b>Sehr häufig</b> Rückenschmerzen, Arthralgie <b>Häufig</b> Myalgie	<b>Gelegentlich</b> Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Sehr häufig</b> Ermüdung, Asthenie <b>Häufig</b> Ödem peripher	<b>Häufig</b> Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	<b>Häufig</b> Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt	<b>Gelegentlich</b> AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht <b>Häufig</b> Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht

\* Häufigkeitsangaben beruhen auf dem Prozentsatz von betroffenen Patientinnen und berücksichtigen Nebenwirkungen unabhängig von der Kausalität.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), einschließlich klinischer Diagnosen und/oder Laborbefunde, traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung mit Niraparib auf; die Häufigkeit nahm im Verlauf ab.

#### *Thrombozytopenie*

Bei etwa 60 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu einer Thrombozytopenie, und bei 34 % der Patientinnen traten Thrombozytopenien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Bei Patientinnen mit Ausgangswerten der Thrombozyten von weniger als  $180 \times 10^9/l$  traten Thrombozytopenien aller Schweregrade bei 76 % bzw. vom Schweregrad 3 oder 4 bei 45 % auf. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Thrombozytopenien insgesamt bzw. vom Schweregrad 3 oder 4 betrug 22 Tage bzw. 23 Tage. Die Rate neu auftretender Thrombozytopenien nach intensiven Dosismodifikationen während der ersten beiden Monate der Behandlung in Zyklus 4 betrug 1,2 %. Die mediane Dauer von Thrombozytopenien aller Schweregrade betrug 23 Tage, bei Thrombozytopenien vom Schweregrad 3 oder 4 waren es im Median 10 Tage. Patientinnen, die unter der Behandlung mit Zejula Thrombozytopenien entwickeln, können ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. In den klinischen Programmen erfolgten bei Thrombozytopenien Laborwertkontrollen, Dosismodifizierungen und bei Bedarf Thrombozytentransfusionen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Beendigung der Therapie wegen thrombozytopenischer Ereignisse (Thrombozytopenien und Abnahme der Thrombozytenzahlen) war bei etwa 3 % der Patientinnen notwendig.

#### *Anämie*

Bei etwa 50 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu Anämien, und bei 25 % der Patientinnen traten Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Anämien insgesamt betrug 42 Tage, bis zum Auftreten von Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 im Median 85 Tage. Die mediane Dauer der Anämien aller Schweregrade betrug 63 Tage, bei Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 waren es im Median 8 Tage. Unter der Behandlung mit Zejula kann eine Anämie jeden Schweregrades persistieren. Im klinischen Programm erfolgten bei Anämien Laborwertkontrollen, Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2), und bei Bedarf Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Anämie war bei 1 % der Patientinnen notwendig.

#### *Neutropenie*

Bei etwa 30 % der Patientinnen insgesamt kam es unter Zejula zu Neutropenien, und bei 20 % der Patientinnen traten Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Neutropenien insgesamt betrug 27 Tage und 29 Tage bis zum Auftreten von Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4. Die mediane Dauer der Neutropenien aller Schweregrade betrug 26 Tage und 13 Tage bei Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4. Im klinischen Programm erfolgten bei Neutropenie Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus erhielten etwa 6 % der mit Niraparib behandelten Patientinnen G-CSF (Granulocyte-

Colony Stimulating Factor) als Begleittherapie der Neutropenie. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Neutropenie war bei 2 % der Patientinnen notwendig.

#### Hypertonie

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, sind unter Therapie mit Zejula beschrieben. Hypertonie, unabhängig vom Schweregrad, trat bei insgesamt 19,3 % der Patientinnen unter Behandlung mit Zejula auf. Zu Hypertonie vom Schweregrad 3 oder 4 kam es bei 8,2 % der Patientinnen. Im klinischen Programm waren die Hypertonien mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln gut beherrschbar. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Hypertonie war bei < 1 % der Patientinnen erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung mit Zejula und die Symptome einer Überdosis wurden nicht bestimmt. Beim Auftreten einer Überdosierung sollten Ärzte allgemein unterstützende Maßnahmen ergreifen und symptomatisch behandeln.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel; ATC-Code: L01XX54.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Niraparib ist ein Inhibitor der PARP-Enzyme 1 und 2 (PARP: Poly-[ADP-Ribose-]Polymerase), die bei der DNA-Reparatur von Bedeutung sind. Nach *in-vitro*-Studien scheint die Zytotoxizität von Niraparib auf eine Hemmung der enzymatischen Aktivität der PARP und eine vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen zurückzugehen, die letztlich in einer DNA-Schädigung, Apoptose und Zelltod resultieren. Eine erhöhte Zytotoxizität von Niraparib wurde dabei in Tumorzelllinien sowohl mit als auch ohne Defizienz der *BRCA*-1- und -2-Tumorsuppressorgene (*BRCA*: BReast CANcer) beobachtet. Bei orthotopen Xenograft-Tumoren, die von Patientinnen mit gering differenziertem serösem Ovarialkarzinom abgeleitet waren, hat Niraparib bei der Anzucht in Mäusen das Tumorstadium vermindert. Das galt sowohl bei Tumoren mit *BRCA*-1- und -2-Mutation, Tumoren mit *BRCA*-Wildtyp, aber gleichzeitiger Defizienz von Genen der homologen Rekombination (HR), als auch bei Tumoren mit *BRCA*-Wildtyp und ohne feststellbare HR Defizienz.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie wurde in einer internationalen randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie (ENGOT-OV16 / NOVA) untersucht. Eingeschlossen waren Patientinnen mit Rezidiv eines überwiegend gering differenzierten, serösen epithelialen Karzinoms von Ovar oder Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose, die auf Platin angesprochen hatten; Ansprechen auf Platin war hier definiert als komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR) über mehr als 6 Monate unter der vorletzten Platin-basierten Therapie. Um für die Behandlung mit Niraparib infrage zu kommen, sollte sich die Patientin nach Abschluss der letzten Platin-basierten Chemotherapie in Remission (CR oder PR) befinden. Die CA-125-

Konzentrationen sollten nach der letzten Platin-basierten Therapie im Normbereich liegen (oder um > 90 % gegenüber dem Ausgangswert abgenommen haben) und über mindestens 7 Tage stabil sein. Patientinnen mit früherer Therapie mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Zejula, waren ausgeschlossen. Infrage kommende Patientinnen wurden abhängig vom Fehlen oder Vorhandensein einer *BRCA*-Keimbahnmutation (*gBRCAmut*) in zwei Kohorten eingeteilt. Innerhalb dieser beiden Kohorten wurden die Patientinnen im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Niraparib oder Placebo zugewiesen. Patientinnen wurden der *gBRCAmut*-Kohorte auf Grundlage der Ergebnisse aus den Blutproben zugewiesen, die vor der Randomisierung entnommen worden waren. Die Untersuchung auf die *tBRCA*-Mutation und HR-Defizienz erfolgte mit dem HRD-Test an Tumorgewebe, das zum Zeitpunkt der ursprünglichen Diagnose oder der Rezidivdiagnose gewonnen worden war.

Die Randomisierung innerhalb der beiden Gruppen erfolgte stratifiziert nach der Zeitdauer bis zum Auftreten einer Progression nach der vorletzten Platin-haltigen Therapie vor Studienbeginn (6 bis < 12 Monate und  $\geq$  12 Monate), Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit dem vorletzten oder letzten Platin-haltigen Regime und bestem Ansprechen unter dem jüngsten Platin-haltigen Regime (komplette Remission oder partielle Remission).

Die Behandlung begann an Tag 1 von Zyklus 1 (C1/D1) mit Niraparib 300 mg oder entsprechendem Placebo einmal pro Tag und wurde dann kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen fortgesetzt. In jedem Zyklus (alle 4 Wochen  $\pm$  3 Tage) fand eine klinische Visite statt.

In der NOVA-Studie erfolgte bei 48 % der Patientinnen in Zyklus 1 eine Therapieunterbrechung. Etwa 47 % der Patientinnen begannen Zyklus 2 in einer reduzierten Dosis.

Die am häufigsten angewendete Niraparib-Dosis in der NOVA-Studie waren 200 mg.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde anhand von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1) oder klinischen Symptomen plus einer erhöhten Konzentration von CA-125 bestimmt. Das PFS wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung (die innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der letzten Chemotherapie stattfand) gemessen und endete mit der Progression der Erkrankung oder dem Tod.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse für das PFS erfolgte durch eine verblindete, zentrale und unabhängige Begutachtung und war prospektiv definiert und erfolgte separat für die beiden Kohorten mit *BRCA*-Mutation (*gBRCAmut*-Kohorte) bzw. ohne *BRCA*-Mutation (Non-*gBRCAmut*-Kohorte).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten das Chemotherapie-freie Überleben (CFI), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), das PFS nach der ersten Folgetherapie (PFS2), die Zeitdauer bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) und das Gesamtüberleben (OS).

Demographische Parameter, Ausgangscharakteristika der Erkrankung und frühere Therapien waren im Allgemeinen in den beiden Kohorten zwischen den Gruppen mit Niraparib bzw. Placebo vergleichbar; in die *gBRCAmut*-Kohorte waren insgesamt 203 Patientinnen aufgenommen worden, in der Non-*gBRCAmut*-Kohorten waren es 350. Das mediane Alter lag über beide Behandlungsarme und Kohorten zwischen 57 und 63 Jahren. Der Primärtumor war bei den meisten Patientinnen (> 80 %) in beiden Kohorten in den Ovarien lokalisiert, die meisten Tumoren (> 84 %) wiesen eine seröse Histologie auf. In beiden Behandlungsarmen in beiden Kohorten hatte ein erheblicher Anteil der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Chemotherapie-Regimes erhalten, mit 49 % bzw. 34 % der Niraparib-Patientinnen in der *gBRCAmut*- bzw. der Non-*gBRCAmut*-Kohorten. Die meisten Patientinnen waren im Alter zwischen 18 und 64 Jahren (78 %), Weiße (86 %), und wiesen einen Leistungsstatus von 0 gemäß der ECOG-Klassifikation auf (68 %).

In der *gBRCAmut*-Kohorte lag die mediane Anzahl der Behandlungszyklen im Niraparib-Arm höher als im Placebo-Arm (14 bzw. 7 Zyklen). Ein höherer Anteil der mit Niraparib behandelte Patientinnen setzte die Behandlung über mehr als 12 Monate fort (54,4 % gegenüber 16,9 % der mit Placebo behandelten Patientinnen).

In der Non-gBRCAmut-Kohorte lag die mediane Anzahl der Behandlungszyklen im Niraparib-Arm ebenfalls höher als im Placebo-Arm (8 bzw. 5 Zyklen). Ebenso setzte ein höherer Anteil der mit Niraparib behandelte Patientinnen die Behandlung über mehr als 12 Monate fort (34,2 % gegenüber 21,1 % der mit Placebo behandelten Patientinnen).

Die Studie erreichte den primären Endpunkt eines statistisch signifikant verbesserten PFS unter der Erhaltungstherapie mit Niraparib im Vergleich zu Placebo; mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,27 in der gBRCAmut-Kohorte (95-%-Konfidenzintervall [KI] 0,173–0,410;  $p < 0,0001$ ) und einer HR von 0,45 in der Gesamtkohorte mit Non-gBRCAmut-Status (95-%-KI 0,338–0,607;  $p < 0,0001$ ). Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse für den primären Endpunkt des PFS in der primären Wirksamkeitspopulation (gBRCAmut-Kohorte und Gesamtgruppe der Non-gBRCAmut-Kohorte). Eine Sensitivitätsanalyse, die nur das von den Prüfern beurteilte PFS berücksichtigte, zeigte für die gBRCAmut-Kohorte folgende Ergebnisse: HR 0,27 (95-%-KI 0,182–0,401;  $p < 0,0001$ ); medianes PFS 14,8 Monate (95-%-KI 12,0–16,6) unter Niraparib und 5,5 Monate (95-%-KI 4,9–7,2) unter Placebo; für die Non-gBRCAmut-Kohorte betrug die HR 0,53 (95-%-KI 0,405–0,683;  $p < 0,0001$ ); medianes PFS 8,7 Monate (95-%-KI 7,3–10,0) unter Niraparib und 4,3 Monate (95-%-KI 3,7–5,5) unter Placebo.

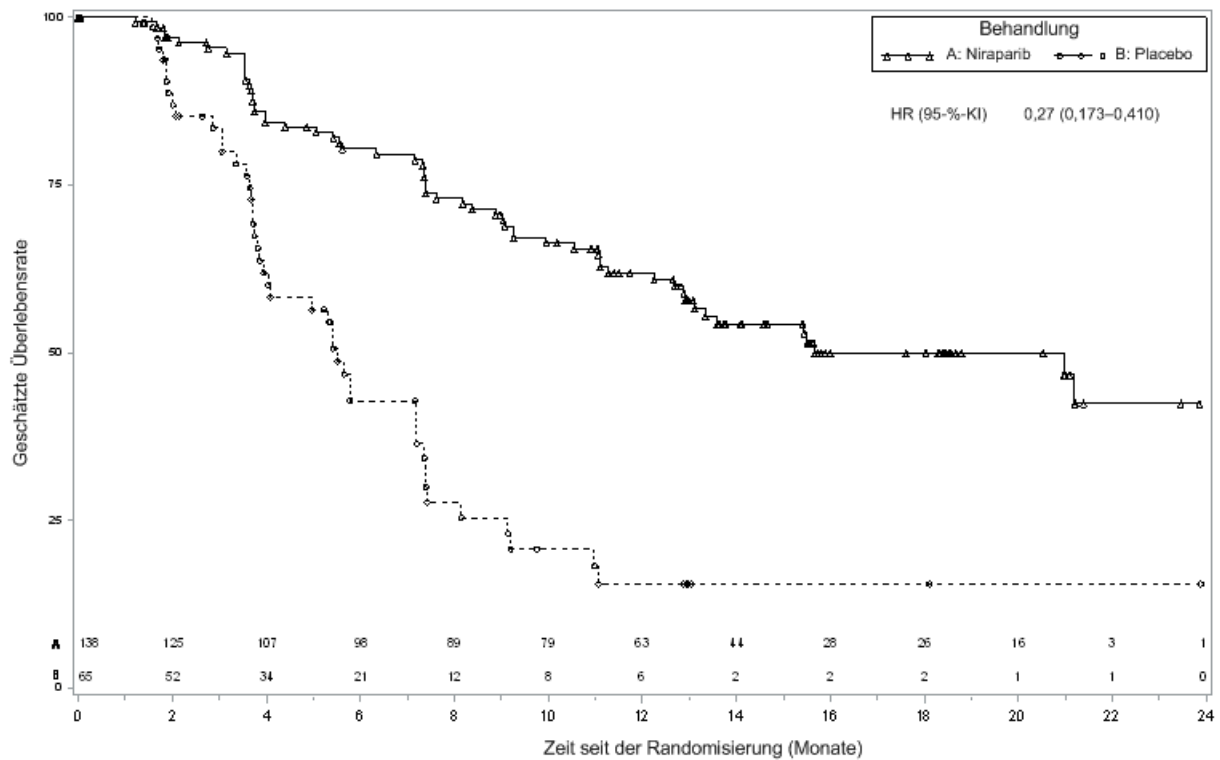
**Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären objektiven Endpunkt in der ENGOT-OV16-Studie**

	gBRCAmut-Kohorte		Non-gBRCAmut-Kohorte	
	Niraparib (n = 138)	Placebo (n = 65)	Niraparib (n = 234)	Placebo (n = 116)
<b>Medianes PFS (95-%-KI*)</b>	<b>21,0</b> (12,9; NR)	<b>5,5</b> (3,8; 7,2)	<b>9,3</b> (7,2; 11,2)	<b>3,9</b> (3,7; 5,5)
<b>p-Wert</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Hazard Ratio</b> (Niraparib vs. Placebo) (95-%-KI)	<b>0,27</b> (0,173; 0,410)		<b>0,45</b> (0,338; 0,607)	

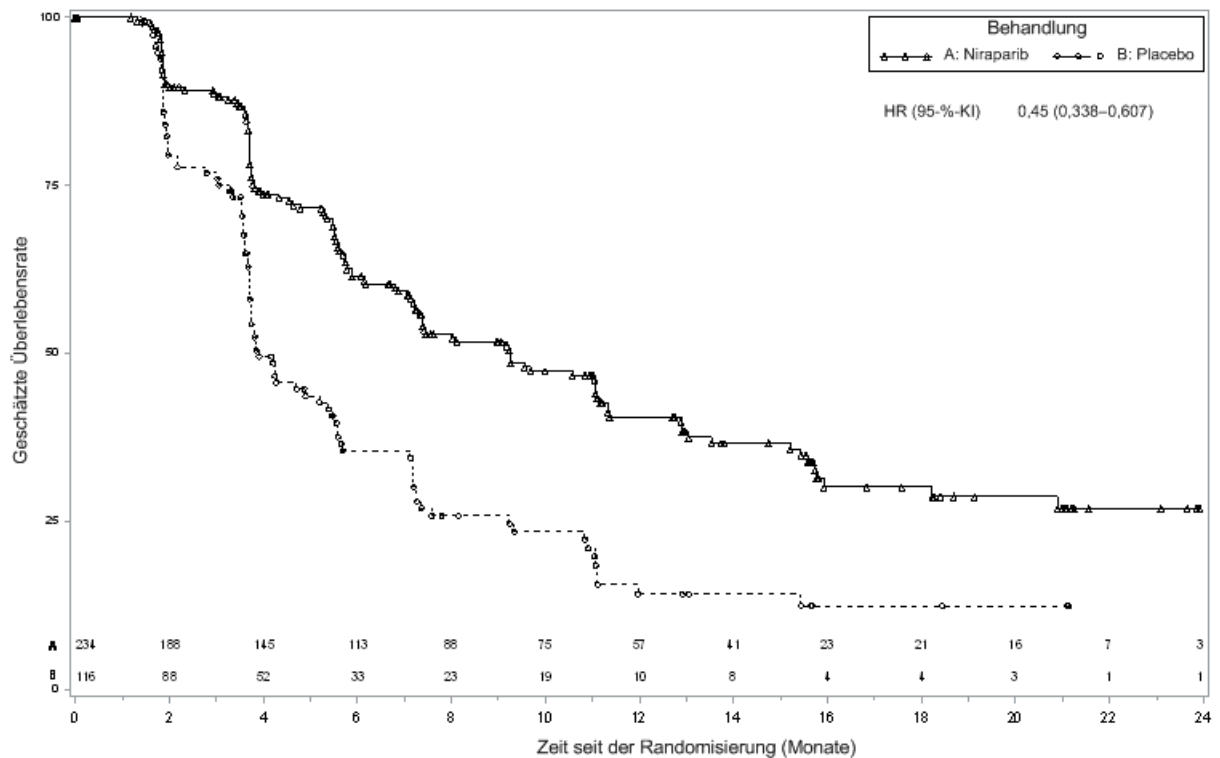
\* KI: Konfidenzintervall

Vor der Entblindung der Studie waren die Tumoren auf das Vorhandensein von Zellen untersucht worden, die für die homologe Rekombination defizient sind (HRD). Dazu wurde ein experimenteller HRD-Test eingesetzt, der drei indirekte Maße für eine Instabilität des Tumorgenoms heranzieht: Verlust der Heterozygotie, allelische Imbalancen in den Regionen um die Telomere (TAI) und langstreckige DNA-Brüche (LST). In der HRD-positiven Gruppe betrug die HR 0,38 (95-%-KI 0,243 – 0,586;  $p < 0,0001$ ), in der HRD-negativen Gruppe 0,58 (95-%-KI 0,361 – 0,922;  $p = 0,0226$ ). Der experimentelle Test erlaubte damit keine Vorab-Einschätzung, welche Patientinnen von einer Erhaltungstherapie mit Niraparib profitieren würden und welche nicht.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsfreie Überlebenszeit in der gBRCAmut-Kohorte nach IRC (Intent-to-treat-Population [ITT], n = 203)**



**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsfreie Überlebenszeit in der Non-gBRCAmut-Kohorte insgesamt nach IRC Beurteilung (ITT, n = 350)**



Bei den sekundären Endpunkten CFI, TFST und PFS2 zeigte sich in der gBRCAmut-Kohorte und in der Gesamt-Kohorte mit Non-gBRCAmut-Status (Tabelle 5) ein statistisch signifikanter und anhaltender Behandlungseffekt zugunsten von Niraparib.

**Tabelle 5: Sekundäre Endpunkte\***

<b>Endpunkt</b>	<b>gBRCAmut-Kohorte</b>		<b>Non-gBRCAmut-Kohorte</b>	
	<b>Zeजूla n = 138</b>	<b>Placebo n = 65</b>	<b>Zeजूla n = 234</b>	<b>Placebo n = 116</b>
<b>Chemotherapie-freies Intervall</b>				
Median (95%-KI) [Monate]	22,8 (17,9-NR)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Hazard Ratio (95%-KI)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
<b>Zeitdauer bis zur ersten Folgebehandlung</b>				
Median (95%-KI) – [Monate]	21,0 (17,5-NR)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
p-Wert	< 0,001		< 0,001	
Hazard Ratio (95%-KI)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
<b>Progressionsfreie Überlebenszeit 2</b>				
Median (95%-KI) – [Monate]	25,8 (20,3-NR)	19,5 (13,3-NR)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
p-Wert	0,006		0,03	
Hazard Ratio (95%-KI)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

\* KI: Konfidenzintervall, gBRCAmut: BRCA-Mutation in der Keimbahn, NR: nicht erreicht

Von den Patientinnen berichtete Outcomes (PROs) mit validierten Befragungsinstrumenten (FOSI und EQ-5D) weisen darauf hin, dass die Lebensqualität (QoL) unter der Behandlung mit Niraparib mit der unter Placebo vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zeजूla eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Ovarialkarzinom (unter Ausschluss von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Niraparib in nüchternem Zustand war Niraparib im Plasma innerhalb von 30 Minuten messbar; die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma ( $C_{max}$ ) war nach etwa 3 Stunden erreicht. [804 ng/ml (% CV: 50,2 %)]. Nach mehrfacher oraler Gabe in Dosierungen von 30 mg bis 400 mg einmal pro Tag kam es zu einer Akkumulation von Niraparib auf etwa das Zwei- bis Dreifache.

Die systemische Exposition ( $C_{max}$  und AUC) gegenüber Niraparib nahm bei Zunahme der Niraparib-Dosierung von 30 mg auf 400 mg proportional zur angewendeten Dosis zu. Die absolute Bioverfügbarkeit von Niraparib beträgt etwa 73 %, was auf einen minimalen First-Pass-Effekt hinweist.

Eine begleitende fettreiche Mahlzeit beeinflusste nach Gabe von 300 mg von Niraparib die Pharmakokinetik nicht wesentlich.



## Verteilung

Niraparib wies im menschlichen Plasma eine moderate Proteinbindung auf (83,0 %), vor allem an Serumalbumin. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Niraparib betrug das  $V_d/F$  bei Karzinompatienten 1,074 l, das spricht für eine ausgedehnte Gewebeverteilung von Niraparib.

## Biotransformation

Niraparib wird primär durch Carboxylesterasen (CEs) metabolisiert, dabei wird ein inaktiver Hauptmetabolit (M1) gebildet. In einer Studie zur Massenbilanz waren M1 und M10 (die ein der Folge gebildeten M1-Glucuronide) die wesentlichen zirkulierenden Metaboliten.

## Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Niraparib lag die mittlere terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) zwischen 48 und 51 Stunden (etwa 2 Tage). In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die scheinbare Gesamt-Clearance (CL/F) von Niraparib bei Karzinompatienten 16,2 l/Stunde.

Niraparib wird vor allem hepatobiliär und renal ausgeschieden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg  $^{14}\text{C}$ -markiertem Niraparib waren über 21 Tage durchschnittlich 86,2 % (Bereich 71 % bis 91 %) der Dosis in Urin und Fäzes nachweisbar. Dabei waren im Urin 47,5 % (Bereich 33,4 % bis 60,2 %) und in den Fäzes 38,8 % (Bereich 28,3 % bis 47,0 %) der Radioaktivität nachweisbar. In gepoolten Proben, die über 6 Tage gesammelt worden waren, fanden sich 40,0 % der Dosis im Urin, vor allem in Form von Metaboliten, und 31,6 % der Dosis in den Fäzes, vor allem in Form von unverändertem Niraparib.

## Pharmakokinetik in speziellen Bevölkerungsgruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

In pharmakokinetischen Populationsanalysen der Daten aus klinischen Studien an Patientinnen beeinträchtigte eine vorbestehende geringfügige (Kreatinin-Clearance  $< 90$  und  $\geq 60$  ml/min) und moderate (Kreatinin-Clearance  $< 60$  und  $\geq 30$  ml/min) Nierenfunktionseinschränkung nicht die Ausscheidung von Niraparib. Patientinnen mit vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurden in den klinischen Studien nicht identifiziert (siehe Abschnitt 4.2)

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In pharmakokinetischen Populationsanalysen der Daten aus klinischen Studien an Patientinnen beeinträchtigte eine vorbestehende geringfügige oder moderate Leberfunktionseinschränkung nicht die Ausscheidung von Niraparib. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde die Pharmakokinetik von Niraparib nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Alter, Gewicht und ethnische Herkunft*

Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen darauf hin, dass Alter, Gewicht und ethnische Herkunft keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Niraparib hatten.

### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Niraparib durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Sekundäre Pharmakologie

*In vitro* hemmte Niraparib den Dopamin-Transporter (DAT) in Konzentrationen, die unterhalb der humantherapeutischen Exposition liegen. Bei Mäusen erhöhten Einzeldosen von Niraparib die

intrazellulären Konzentrationen von Dopamin und Metaboliten im Kortex. In einer von zwei Einzeldosisstudien bei Mäusen wurde eine verminderte Bewegungsaktivität beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunde wurden bei geschätzten ZNS-Expositionen, die ähnlich wie oder niedriger waren als die erwartete humantherapeutische Exposition, keine Wirkungen auf Verhalten und/oder neurologische Parameter beobachtet.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe wurde Niraparib bei Ratten und Hunden über eine Dauer von bis zu 3 Monaten angewendet. Hauptzielorgan der Toxizität bei beiden Spezies war das Knochenmark, mit entsprechenden Veränderungen im Blutbild. Zusätzlich wurde ebenfalls bei beiden Spezies die Spermatogenese beeinträchtigt. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Expositionen auf und waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Gabe weitgehend reversibel.

#### Genotoxizität

Niraparib erwies sich in einem bakteriellen Reverse Mutation Assay (Ames-Test) als nicht mutagen, war aber *in vitro* in einem Säugermodell zur Beurteilung von Chromosomenaberrationen und *in vivo* im Mikrokerntest am Knochenmark von Ratten klastogen. Diese klastogene Wirkung steht in Einklang mit der genomischen Instabilität, die aus dem primären pharmakologischen Wirkmechanismus von Niraparib resultiert und ist ein Hinweis auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen.

#### Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität von Niraparib wurden nicht durchgeführt.

#### Kanzerogenes Potenzial

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Niraparib wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Lactose-Monohydrat

#### Kapselhülle

Titandioxid (E 171)  
Gelatine  
Brillantblau FCF (E 133)  
Erythrosin (E 127)  
Tartrazin (E 102)

#### Drucktinte

Schellack (E 904)  
Propylenglycol (E 1520)  
Kaliumhydroxid (E 525)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Natriumhydroxid (E 524)  
Povidon (E 1201)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus Aclar/PVC/Aluminium-Folie in Umkartons mit 84 × 1, 56 × 1 und 28 × 1 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London  
W1U 7EU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zejula 100 mg Hartkapseln  
Niraparib

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H<sub>2</sub>O).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und Tartrazin (E 102). Siehe Packungsbeilage zur weiteren Information.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

#### Hartkapsel

84 × 1 Hartkapseln

56 × 1 Hartkapseln

28 × 1 Hartkapseln

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London  
W1U 7EU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZEJULA

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zejula 100 mg Kapseln  
Niraparib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

TESARO UK Ltd

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Zejula 100 mg Hartkapseln Niraparib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zejula und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zejula beachten?
3. Wie ist Zejula einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zejula aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Zejula, und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Zejula und wie wirkt es?

Zejula enthält den Wirkstoff Niraparib. Niraparib gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Krebs verwendet werden, den so genannten PARP-Hemmern. PARP-Hemmer blockieren ein Enzym namens Poly-(Adenosin-Diphosphat-Ribose-)Polymerase (PARP). PARP ist in den Körperzellen notwendig, um geschädigte DNA (Erbinformation der Zellen) zu reparieren. Wenn dieses Enzym blockiert wird, kann die DNA von Krebszellen nicht repariert werden. Das lässt die Tumorzellen absterben und hilft so, die Krebserkrankung unter Kontrolle zu halten.

##### Wofür wird Zejula angewendet?

Zejula wird bei erwachsenen Frauen zu Behandlung von Krebserkrankungen der Eierstöcke, der Eileiter (Teile der weiblichen Geschlechtsorgane, die die Eierstöcke mit der Gebärmutter verbinden) oder des Bauchfells (die Membran, die das Abdomen auskleidet) verwendet. Es wird angewendet, wenn der Krebs auf eine vorherige Behandlung mit einer Chemotherapie auf Platin-Basis, angesprochen hat.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zejula beachten?

##### Zejula darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Niraparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie stillen.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor oder während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutreffen könnte:

#### Niedrige Blutzellzahlen

ZeJula vermindert die Anzahl Ihrer Blutzellen, wie zum Beispiel Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie), Ihrer weißen Blutkörperchen (Neutropenie) oder Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie). Symptome und Anzeichen, auf die Sie achten müssen, umfassen Fieber oder Infektionen und ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt wird während der gesamten Behandlung regelmäßig Ihre Blutwerte kontrollieren.

#### Myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie

Selten können die niedrigen Blutzellzahlen Anzeichen für eine ernsthafte Erkrankung des Knochenmarks sein, wie ein „myelodysplastisches Syndrom“ (MDS) oder eine „akute myeloische Leukämie“ (AML). Ihr Arzt wird möglicherweise Ihr Knochenmark auf diese Erkrankungen hin untersuchen wollen.

#### Hoher Blutdruck

ZeJula kann einen hohen Blutdruck verursachen, der in einigen Fällen schwerwiegend sein kann. Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Ihren Blutdruck messen. Wenn notwendig, wird er oder sie Ihnen auch Arzneimittel zur Behandlung des hohen Blutdrucks verschreiben oder die Dosis von ZeJula anpassen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Kinder unter 18 Jahren sollte ZeJula nicht gegeben werden. Dieses Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

#### **Andere Arzneimittel und ZeJula**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

#### **Schwangerschaft**

ZeJula sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, da es Ihrem ungeborenen Kind schaden könnte. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Einnahme von ZeJula zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Diese Verhütung müssen Sie nach Einnahme der letzten Dosis noch 1 Monat lang fortsetzen. Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung bitten, durch einen Schwangerschaftstest zu bestätigen, dass Sie nicht schwanger sind. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden, während Sie ZeJula einnehmen.

#### **Stillzeit**

ZeJula darf nicht eingenommen werden, wenn Sie stillen, denn es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht. Sollten Sie stillen, müssen Sie abstillen bevor Sie mit der Einnahme von ZeJula beginnen. Sie dürfen das Stillen erst 1 Monat, nachdem Sie die letzte Dosis von ZeJula eingenommen haben, wiederaufnehmen. Frage Sie Ihren Arzt um Rat, bevor sie dieses Arzneimittel einnehmen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während Sie ZeJula einnehmen, kann es bei Ihnen zu Schwächegefühl, Müdigkeit oder Schwindel führen und dadurch Ihre Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

### **Zejula enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Zejula erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **Zejula enthält Tartrazin (E 102)**

Es kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## **3. Wie ist Zejula einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3 Kapseln, die Sie einmal am Tag zusammen einnehmen (Gesamttagesdosis von 300 mg). Sie können Zejula unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen. Nehmen Sie Zejula jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann Ihnen helfen, Übelkeit zu vermeiden.

Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit etwas Wasser. Die Kapseln nicht zerkauen oder zerdrücken.

Ihr Arzt kann Ihnen die Einnahme einer geringeren Dosis empfehlen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen (wie zum Beispiel Übelkeit, Müdigkeit, ungewöhnliche Blutungen/blaue Flecken und Anämie) auftreten.

Ihr Arzt wird Sie regelmäßig untersuchen; und normalerweise setzen Sie die Einnahme von Zejula fort, so lange es gut wirkt und keine Nebenwirkungen auftreten, die Sie nicht akzeptieren können.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Zejula eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine höhere als Ihre normale Dosis eingenommen haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Zejula vergessen haben**

Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, wenn Sie eine Dosis vergessen haben oder sich nach der Einnahme von Zejula erbrochen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden SCHWEREN Nebenwirkungen bemerken. Sie müssen möglicherweise dringend medizinisch behandelt werden.**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blaue Flecken oder Blutungen nach Verletzungen, die länger als üblich anhalten – das kann ein erstes Anzeichen für eine niedrige Anzahl von Blutplättchen sein (Thrombozytopenie).
- Kurzatmigkeit, sehr starke Müdigkeit, Blässe oder schneller Herzschlag – dies können Anzeichen einer zu geringen Anzahl roter Blutkörperchen sein (Anämie).
- Fieber oder Infektionen – das können Anzeichen für eine zu geringe Anzahl von bestimmten weißen Blutkörperchen sein (Neutropenie).

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut (Leukopenie)

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Nebenwirkungen bemerken. Dazu können gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Müdigkeit
- Schwächegefühl
- Verstopfung
- Erbrechen
- Magenschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- verminderter Appetit
- laufende oder verstopfte Nase
- Durchfall
- Kurzatmigkeit
- hoher Blutdruck
- Verdauungsstörungen
- Schwindelgefühl
- Husten
- Infektionen der Harnwege
- Palpitationen (Gefühl eines unregelmäßigen oder kräftigeren Herzschlags als üblich)
- abnorme Geschmacksempfindungen im Mund

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Sonnenbrand-ähnliche Reaktionen nachdem Sie Licht ausgesetzt waren
- Schwellungen an den Füßen, Gelenken, Beinen und/oder Händen
- niedrige Kaliumkonzentrationen im Blut
- Entzündungen oder Schwellungen der Atemwege zwischen Mund und Nase und den Lungen, Bronchitis
- Gefühl von Angst, Nervosität oder Unbehagen
- Gefühl der Traurigkeit, Depression
- Nasenbluten
- Gewichtsabnahme
- Muskelschmerzen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Augenrötungen
- schneller Herzschlag, der Schwindelgefühl, Brustschmerzen oder Atemnot verursachen kann
- Mundtrockenheit
- Entzündung der Mundschleimhäute
- Hautausschlag
- erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen
- abnorme Werte bei Blutuntersuchungen

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl von roten und weißen Blutkörperchen sowie von Blutplättchen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Zejula aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: an der Verpackung sind Beschädigungen oder Hinweise auf Manipulationen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Zejula enthält

- Der Wirkstoff ist Niraparib. Jede Hartkapsel enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H<sub>2</sub>O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat  
Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Gelatine, Brillantblau FCF (E 133), Erythrosin (E 127), Tartrazin (E 102)  
Drucktinte: Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Natriumhydroxid (E 524) und Povidon (E 1201).

Diese Arzneimittel enthält Lactose und Tartrazin – weitere Informationen, siehe Abschnitt 2.

### Wie Zejula aussieht und Inhalt der Packung

Zejula Hartkapseln haben ein weißes undurchsichtiges Unterteil und ein purpurfarbened undurchsichtiges Oberteil. Auf dem weißen undurchsichtigen Unterteil ist mit schwarzer Tinte „100 mg“ aufgedruckt, auf dem purpurfarbenen Oberteil ist „Niraparib“ in weißer Tinte aufgedruckt. Die Kapseln enthalten ein weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Die Hartkapseln befinden sich in Blisterpackungen von

- 84 × 1 Hartkapseln
- 56 × 1 Hartkapseln
- 28 × 1 Hartkapseln

### Pharmazeutischer Unternehmer

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London  
W1U 7EU  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

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



Niederlande

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

TESARO UK Limited  
☎ +32 240 12501

**Lietuva**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**България**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Luxembourg/Luxemburg**

TESARO UK Limited  
☎ +352 278 62096

**Česká republika**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Magyarország**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Danmark**

TESARO UK Limited  
☎ +45 787 74077

**Malta**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Deutschland**

TESARO Bio GERMANY GmbH  
☎ +49 308 8789661

**Nederland**

TESARO UK Limited  
☎ +31 207 091042

**Eesti**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Norge**

TESARO UK Limited  
☎ +47 219 39680

**Ελλάδα**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**Österreich**

TESARO UK Limited  
☎ +43 192 86528

**España**

TESARO Bio Spain S.L.U  
☎ +34 911 147439

**Polska**

TESARO UK Limited  
☎ +44 330 3328100

**France**

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
☎ +33 176 728915

**Portugal**

TESARO UK Limited  
☎ +351 211 143976

**Hrvatska**

TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**România**

TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**Ireland**

TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**Slovenija**

TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**Ísland**


TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**Slovenská republika**


TESARO UK Limited  
☎ 44 330 3328100

**Italia**


TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295**Κύπρος**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Latvija**


TESARO UK Limited

 +44 330 3328100**Suomi/Finland**


TESARO UK Limited

 +358 974 790114**Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**United Kingdom**

TESARO UK Limited

 +44 330 3328100

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.