ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zejula 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H_2O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 34,7 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Graue, ovale (12 mm x 8 mm) Filmtabletten, mit der Prägung „100“ auf der einen Seite und „Zejula“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zejula wird angewendet:

- als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.
- als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

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

Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms
Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten ≥ 150.000/µl, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Zejula jedoch 300 mg (drei 100-mg-Tabletten), einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms
Die Dosierung beträgt drei 100-mg-Tabletten 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 oder dem Auftreten von Toxizitäten fortzuführen.

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen
Die empfohlenen Dosismodifizierungen zum Umgang mit Nebenwirkungen finden sich in Tabellen 1, 2 und 3.

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 Unterbrechung der Einnahme und anschließend eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der niedrigeren Dosis empfohlen. Bestehen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin Nebenwirkungen, wird das Absetzen von Zejula empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Zejula empfohlen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosismodifizierungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Höhe der Anfangsdosis	**200 mg**	**300 mg**
Erste Dosisreduktion	100 mg/Tag	200 mg/Tag (zwei 100-mg-Tabletten)
Zweite Dosisreduktion	Absetzen von Zejula.	100 mg/Tag[a] (eine 100-mg-Tablette)

[a] Falls eine weitere Dosisreduktion unter 100 mg/Tag erforderlich ist, setzen Sie Zejula ab.

Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE, wenn eine Prophylaxe als nicht durchführbar angesehen wird oder die Nebenwirkung unter einer Behandlung bestehen bleibt.	Erstmaliges Auftreten: • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1.
	Zweites Auftreten: • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis oder Absetzen von Zejula gemäß Tabelle 1.
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ Grad 3 nach CTCAE, die mehr als 28 Tage anhält, nachdem die Dosierung bereits auf 100 mg/Tag reduziert wurde.	Abbrechen der Therapie.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabelle 3: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen

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.	
Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen	• Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen ≤ 10.000/µl sollte eine Thrombozytentransfusion in Erwägung gezogen werden. Wenn weitere Risikofaktoren für Blutungen bestehen, z. B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenfunktionshemmern, sollten die Unterbrechung dieser Behandlungen und/oder Thrombozytentransfusionen auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen erwogen werden. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion gemäß Tabelle 1 erfolgen.
Thrombozytenzahl < 100.000/µl	Erstmaliges Auftreten: • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 nach klinischem Ermessen. • Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt < 75.000/µl liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis gemäß Tabelle 1 erfolgen.
	Zweites Auftreten: • Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. • 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.
Neutrophilenzahl < 1.000/µl oder Hämoglobinkonzentration < 8 g/dl	• Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf ≥ 1.500/µl oder der Hämoglobinkonzentration auf ≥ 9 g/dl. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung gemäß Tabelle 1. • 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.
Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)	• Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.

Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht unter einer Erhaltungstherapie zur Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms
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 (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zum Einsatz bei Patientinnen ab 75 Jahren stehen nur wenige klinische 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 Einschränkung der Leberfunktion (entweder Aspartat-Aminotransferase (AST) > Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) und Gesamtbilirubin (TB) ≤ ULN oder beliebiger AST-Wert und TB > 1,0 x – 1,5 x ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (beliebiger AST-Wert und TB > 1,5 x – 3 x ULN) ist die empfohlene Anfangsdosis von Zejula 200 mg einmal täglich. Es gibt keine Daten für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (beliebiger AST-Wert und TB > 3 x ULN); bei diesen Patientinnen sollte Zejula mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der Eastern Cooperative Oncology Group (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 Zejula bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde Zejula in Kombination mit Dostarlimab bei Kindern im Alter von 5 bis unter 18 Jahren mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, einschließlich Osteosarkom und Neuroblastom, untersucht. Die Studiendaten sind jedoch begrenzt und die Ergebnisse der Studie lassen nicht schlussfolgern, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die zurzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zejula ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Es wird empfohlen, Zejula Tabletten entweder ohne Nahrung (mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit) oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Bei mit Zejula behandelten Patientinnen wurden hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Für Patientinnen mit geringerem Körpergewicht oder niedrigeren Thrombozytenausgangswerten kann ein erhöhtes Risiko für Thrombozytopenien vom Schweregrad 3+ bestehen (siehe Abschnitt 4.2).

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, einschließlich Panzytopenie, 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 Antikoagulanzien und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

Fälle eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang wurden bei Patientinnen, die mit Zejula Mono- oder Kombinationstherapie in klinischen Studien und nach Markteinführung behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien variierte die Dauer der Behandlung mit Zejula bei Patientinnen, die in der Folge ein MDS oder eine AML entwickelten, zwischen 0,5 Monaten und mehr als 4,9 Jahren. Die Fälle waren typisch für ein(e) sekundäre(s) MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie. Alle Patientinnen hatten Platin-haltige Chemotherapieregime erhalten, und viele von ihnen waren auch mit weiteren DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Manche Patientinnen wiesen eine anamnestisch bekannte Knochenmarksuppression auf. In der NOVA-Studie war die Häufigkeit von MDS/AML in der g*BRCA*mut-Kohorte (7,4 %) höher als in der Non-g*BRCA*mut-Kohorte (1,7 %).

Bei Verdacht auf MDS/AML oder anhaltenden hämatologischen Toxizitäten sollte die Patientin zur weiteren Beurteilung an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn ein(e) MDS/AML bestätigt wird, sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen und die Patientin adäquat behandelt werden.

Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen

Unter Behandlung mit Zejula wurden Hypertonien, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbestehende Hypertonie sollte adäquat beherrscht sein, bevor eine Behandlung mit Zejula begonnen wird. Der Blutdruck sollte unter der Behandlung mit Zejula in den ersten beiden Monaten mindestens wöchentlich, danach im ersten Jahr monatlich und dann regelmäßig kontrolliert werden. Die Kontrolle des Blutdrucks zu Hause kann für geeignete Patientinnen in Betracht gezogen werden und die Patientinnen sollen angewiesen werden, bei einem Anstieg des Blutdrucks ihren Arzt zu kontaktieren.

Eine Hypertonie sollte, wenn nötig, medikamentös mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln als auch 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.

Posteriores reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)

Es gibt Berichte über das PRES bei Patientinnen, die Zejula erhalten (siehe Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Erkrankung, die mit sich schnell entwickelnden Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen, verändertem Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikaler Blindheit mit oder ohne damit verbundener Hypertonie einhergehen kann. Die Diagnose eines PRES erfordert eine Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT).

Im Fall eines PRES wird empfohlen, Zejula abzusetzen und spezifische Symptome wie Bluthochdruck zu behandeln. Die Sicherheit der Wiederaufnahme der Zejula-Therapie bei Patientinnen, bei denen zuvor PRES aufgetreten ist, ist nicht bekannt.

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 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis keine hoch wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten (siehe Abschnitt 4.6). Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Einschränkung der Leberfunktion

Basierend auf Daten bei Patientinnen mit moderater Einschränkung der Leberfunktion, kann es bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu erhöhter Exposition von Niraparib kommen und die Patientinnen sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lactose

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

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

Es wurden mit Niraparib keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Wirkung von Niraparib auf andere Arzneimittel

Induktion von CYP1A2
Niraparib induziert CYP1A2 *in vitro*. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib mit Wirkstoffen kombiniert wird, deren Stoffwechsel CYP1A2-abhängig ist. Das gilt insbesondere für Wirkstoffe mit

geringer therapeutischer Breite (z. B. Clozapin, Theophyllin und Ropinirol).

Hemmung von Efflux-Transportern [P-Glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und MATE1/2K]
Niraparib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp. Da keine klinischen Daten vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Niraparib die systemische Exposition anderer Arzneimittel erhöhen könnte, die durch P-gp transportiert werden und empfindlich gegenüber der intestinalen P-gp-Hemmung sind (z. B. Dabigatranetexilat).

Niraparib ist *in vitro* ein Inhibitor von BCRP. Eine klinisch relevante Interaktion mit Substraten von BCRP kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Risikos für eine erhöhte systemische Exposition ist Vorsicht angezeigt, wenn Niraparib in Kombination mit Substraten von BCRP (z. B. Irinotecan, Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Methotrexat) angewendet wird.

Niraparib ist *in vitro* ein Inhibitor von MATE1 und -2K. Plasmakonzentrationen von Metformin können bei gleichzeitiger Anwendung mit Niraparib erhöht sein. Eine enge Überwachung der Blutzuckerwerte wird empfohlen, wenn die Niraparib-Behandlung bei Patientinnen, die Metformin erhalten, begonnen oder beendet wird. Eine Dosisanpassung von Metformin kann notwendig sein.

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 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine hoch 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 wurden 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, Schwindelgefühl

oder Konzentrationsschwierigkeiten 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

Nebenwirkungen aller Schweregrade mit einem Auftreten bei ≥ 10 % der 851 Patientinnen unter Zejula-Monotherapie in den zusammengefassten Daten der PRIMA- (entweder 200 mg oder 300 mg Anfangsdosis) und NOVA-Studie umfassten Übelkeit, Anämie, Thrombozytopenie, Ermüdung, Obstipation, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, verminderte Thrombozytenzahl, Neutropenie, Abdominalschmerzen, verminderten Appetit, Diarrhoe, Dyspnoe, Hypertonie, Asthenie, Schwindelgefühl, verminderte Neutrophilenzahl, Husten, Arthralgie, Rückenschmerzen, verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Hitzewallung.

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 auf Grundlage klinischer Studien und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen bei Patientinnen unter Zejula-Monotherapie beobachtet (siehe Tabelle 4).

Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen wurden auf Grundlage der zusammengefassten Daten über unerwünschte Ereignisse der PRIMA- und NOVA-Studien (feste Anfangsdosis von 300 mg/Tag) bei bekannter Patientenexposition ermittelt und wie folgt definiert:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000

Innerhalb jeder dieser Gruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade**	**Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**Sehr häufig** Harnwegsinfektion **Häufig** Bronchitis, Konjunktivitis	**Gelegentlich** Harnwegsinfektion, Bronchitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**Häufig** Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie[a]	**Häufig** Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie[a]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**Sehr häufig** Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie **Gelegentlich** Panzytopenie, febrile Neutropenie	**Sehr häufig** Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie **Häufig** Leukopenie **Gelegentlich** Panzytopenie, febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	**Häufig** Überempfindlichkeit[b]	**Gelegentlich** Überempfindlichkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Schweregrade	Häufigkeit vom Schweregrad 3 oder 4 nach CTCAE
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**Sehr häufig** Verminderter Appetit **Häufig** Hypokaliämie	**Häufig** Hypokaliämie **Gelegentlich** Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	**Sehr häufig** Schlaflosigkeit **Häufig** Angst, Depression, kognitive Beeinträchtigung[c] **Gelegentlich** Verwirrtheitszustand	**Gelegentlich** Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	**Sehr häufig** Kopfschmerzen, Schwindelgefühl **Häufig** Geschmacksstörung **Selten** Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom (PRES)[a]	**Gelegentlich** Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	**Sehr häufig** Palpitationen **Häufig** Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	**Sehr häufig** Hypertonie **Selten** Hypertensive Krisen	**Häufig** Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**Sehr häufig** Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis **Häufig** Epistaxis **Gelegentlich** Pneumonitis	**Gelegentlich** Dyspnoe, Epistaxis, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Sehr häufig** Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie **Häufig** Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung, Stomatitis	**Häufig** Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen **Gelegentlich** Diarrhoe, Obstipation, Schleimhautentzündung, Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**Häufig** Photosensitivität, Ausschlag	**Gelegentlich** Photosensitivität, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**Sehr häufig** Rückenschmerzen, Arthralgie **Häufig** Myalgie	**Gelegentlich** Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie

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

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02.
[a] Basierend auf Daten aus klinischen Studien mit Niraparib. Dies ist nicht beschränkt auf die pivotale Monotherapie-Studie ENGOT-OV16.
[b] Umfasst Überempfindlichkeit, Arzneimittel-Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion, Arzneimittelexanthem, Angioödem und Urtikaria.
[c] Umfasst Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit.

Die Nebenwirkungen, die in der Gruppe der Patientinnen beobachtet wurden, die eine 200 mg Anfangsdosis Zejula erhielten (abhängig vom Ausgangswert bei Körpergewicht oder Thrombozytenzahl), waren von gleicher oder geringerer Häufigkeit im Vergleich zu der Gruppe, die eine feste Anfangsdosis von 300 mg erhielten (Tabelle 4).

Für spezifische Informationen betreffend die Häufigkeit von Thrombozytopenien, Anämien und Neutropenien, siehe unten.

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.

In den NOVA- und PRIMA-Studien wiesen Patientinnen, die für eine Behandlung mit Zejula infrage kamen, folgende hämatologische Ausgangswerte vor der Therapie auf: absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500 Zellen/µl; Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/µl, Hämoglobinkonzentration ≥ 9 g/dl (NOVA) oder ≥ 10 g/dl (PRIMA). Im klinischen Programm erfolgten bei hämatologischen Nebenwirkungen Laborwertkontrollen und Dosismodifizierungen (siehe Abschnitt 4.2).

In der PRIMA-Studie reduzierten sich Thrombozytopenien vom Grad ≥ 3, Anämien und Neutropenien jeweils von 48 % auf 21 %, von 36 % auf 23 % und von 24 % auf 15 %, bei Patientinnen, die eine Anfangsdosis von Zejula abhängig vom Ausgangswert bei Körpergewicht oder Thrombozytenzahl erhielten, im Vergleich zu der Gruppe mit einer festen Anfangsdosis von 300 mg. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, war entsprechend bei 3 %, 3 % und 2 % der Patientinnen notwendig.

Thrombozytopenie
In der PRIMA-Studie traten bei 39 % der mit Zejula behandelten Patientinnen Thrombozytopenien vom Grad 3 oder 4 auf, im Vergleich zu 0,4 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 22 Tage (Spanne: 15 bis 335 Tage) und die mediane Dauer 6 Tage (Spanne: 1 Tag bis 374 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen einer Thrombozytopenie war bei 4 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

In der NOVA-Studie kam es bei etwa 60 % der Patientinnen zu einer Thrombozytopenie aller Schweregrade, und bei 34 % der Patientinnen traten Thrombozytopenien vom Schweregrad 3 oder 4

auf. Bei Patientinnen mit Ausgangswerten der Thrombozytenzahl von weniger als 180 × 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 aller Schweregrade 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.

In der NOVA-Studie kam es bei 13 % (48/367) der Patientinnen zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit einer Thrombozytopenie auftraten, waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit Ausnahme eines Ereignisses vom Schweregrad 3 mit Petechien und Hämatomen, das gleichzeitig mit einer schweren unerwünschten Nebenwirkung einer Panzytopenie beobachtet wurde. Thrombozytopenien traten häufiger bei Patientinnen auf, deren Thrombozytenausgangswerte unter 180 × 10^9/l lagen. Bei etwa 76 % der Patientinnen mit geringeren Thrombozytenzahlen zu Beginn der Zejula-Behandlung (< 180 × 10^9/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.

Anämie
In der PRIMA-Studie kam es bei 31 % der Patientinnen unter Zejula zu Anämien der Schweregrade 3 oder 4, im Vergleich zu 2 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 80 Tage (Spanne: 15 bis 533 Tage) und die mediane Dauer betrug 7 Tage (Spanne: 1 Tag bis 119 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Anämie war bei 2 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

In der NOVA-Studie kam es bei etwa 50 % der Patientinnen zu Anämien aller Schweregrade, und bei 25 % der Patientinnen traten Anämien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten von Anämien aller Schweregrade 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
In der PRIMA-Studie kam es bei 21 % der Patientinnen unter Zejula zu Neutropenien der Schweregrade 3 oder 4, im Vergleich zu 1 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 29 Tage (Spanne: 15 bis 421 Tage) und die mediane Dauer betrug 8 Tage (Spanne: 1 Tag bis 42 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Neutropenie war bei 2 % der Patientinnen, die Niraparib erhielten, notwendig.

In der NOVA-Studie kam es bei etwa 30 % der Patientinnen zu Neutropenien aller Schweregrade, und bei 20 % der Patientinnen traten Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Neutropenien aller Schweregrade 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. 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.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie
In klinischen Studien trat MDS/AML bei 1 % der mit Zejula behandelten Patientinnen auf, von denen 41 % einen tödlichen Ausgang hatten. Die Häufigkeit war höher bei Patientinnen mit einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, die vorher 2 oder mehr Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und eine g*BRCA*-Mutation vorliegen hatten bei einer Überlebensnachverfolgung von 75 Monaten. Alle Patientinnen hatten mögliche begünstigende Faktoren für die Entwicklung von MDS/AML und hatten vorher eine Platin-haltige Chemotherapie erhalten. Viele von ihnen waren auch mit anderen DNA-schädigenden Substanzen und Bestrahlungen behandelt worden. Die Mehrzahl der Berichte gab es bei Trägern einer g*BRCA*-Mutation. Einige Patientinnen hatten eine Vorgeschichte einer Krebserkrankung oder einer Knochenmarksuppression.

In der PRIMA-Studie betrug bei einer Nachbeobachtungszeit von 74 Monaten die Häufigkeit von MDS/AML 2,3 % bei Patientinnen, die Zejula erhalten hatten, und 1,6 % bei Patientinnen, die Placebo erhalten hatten.

In der NOVA-Studie betrug bei einer Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten die Gesamthäufigkeit von MDS/AML bei Patientinnen mit einem rezidivierenden Ovarialkarzinom, die vorher mindestens zwei Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten hatten, 3,8 % bei mit Zejula behandelten Patientinnen und 1,7 % bei mit Placebo behandelten Patientinnen. In der g*BRCA*mut- und Non-g*BRCA*mut-Kohorte betrug die Häufigkeit von MDS/AML 7,4 % bzw. 1,7 % bei mit Zejula behandelten Patientinnen und 3,1 % bzw. 0,9 % bei mit Placebo behandelten Patientinnen.

Hypertonie
In der PRIMA-Studie kam es bei 6 % der Patientinnen unter Zejula zu Hypertonien der Schweregrade 3 oder 4, im Vergleich zu 1 % bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Die mediane Zeitdauer von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten betrug 50 Tage (Spanne: 1 Tag bis 589 Tage) und die mediane Dauer betrug 12 Tage (Spanne: 1 Tag bis 61 Tage). Eine Beendigung der Therapie wegen Hypertonie war bei keiner Patientin notwendig.

In der NOVA-Studie trat eine Hypertonie, unabhängig vom Schweregrad, bei insgesamt 19,3 % der Patientinnen unter Behandlung mit Zejula auf. Zu einer Hypertonie vom Schweregrad 3 oder 4 kam es bei 8,2 % der Patientinnen. Die Hypertonien waren mit antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln gut beherrschbar. Eine Beendigung der Therapie wegen einer Hypertonie war bei < 1 % der Patientinnen erforderlich.

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 von 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: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel; ATC-Code: L01XK02.

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. In *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 Tumorwachstum 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

Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

Die PRIMA-Studie war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, in die Patientinnen (n = 733), die sich nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in kompletter oder partieller Remission befanden, im Verhältnis 2:1 auf Niraparib oder Placebo randomisiert wurden. Die PRIMA-Studie wurde mit einer Anfangsdosis von 300 mg einmal täglich in 28-Tage-Zyklen bei 475 Patientinnen durchgeführt (317 randomisiert auf Niraparib und 158 auf Placebo). Die Anfangsdosis der PRIMA-Studie wurde mit Amendment 2 des Prüfplans geändert. Ab diesem Zeitpunkt erhielten Patientinnen, deren Körpergewicht ≥ 77 kg und deren Thrombozytenausgangswerte ≥ 150.000/µl vor Therapiebeginn betrugen, täglich Niraparib 300 mg (n = 34) oder Placebo (n = 21), während Patientinnen, deren Körpergewicht < 77 kg oder deren Thrombozytenausgangswerte < 150.000/µl vor Therapiebeginn betrugen, täglich Niraparib 200 mg (n = 122) oder Placebo (n = 61) erhielten.

Die Patientinnen wurden nach Abschluss der Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie, mit oder ohne vorangegangenen operativen Eingriff, randomisiert. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 12 Wochen nach dem ersten Tag ihres letzten Chemotherapiezyklus. Die Patientinnen erhielten ≥ 6 und ≤ 9 Zyklen Platin-basierte Chemotherapie. Nach einer Debulking-Operation hatten die Patientinnen ≥ 2 post-operative Zyklen Platin-basierte Therapie. Patientinnen, die Bevacizumab begleitend zur Chemotherapie erhalten hatten, aber Bevacizumab nicht als Erhaltungstherapie bekommen konnten, waren nicht aus der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen durften vorher jedoch keine PARP-Inhibitor (PARPi)-Therapie erhalten haben, einschließlich Niraparib. Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von einer Debulking-Operation, konnten sowohl mit sichtbarem als auch ohne sichtbaren Tumorrest eingeschlossen werden. Patientinnen mit Erkrankungsstadium III und einer vollständigen Zytoreduktion (d. h. kein sichtbarer Tumorrest) nach einer primären Debulking-Operation waren ausgeschlossen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach bestem Ansprechen unter der Platin-basierten Erstlinientherapie (komplette oder partielle Remission), nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) (Ja oder Nein); und nach dem Homologen Rekombinations-Defizienz (HRD)-Status [positiv (HR-defizient) oder negativ (HR-profizient) oder nicht bestimmt]. Die HRD-Testung wurde mit Tumorgewebe durchgeführt, welches zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entnommen wurde. Die CA-125 Werte sollten während der Erstlinientherapie der Patientinnen innerhalb des Normbereichs liegen (oder eine CA-125 Abnahme von > 90 %) und für mindestens 7 Tage stabil sein.

Die Patientinnen starteten die Behandlung an Zyklus 1/Tag 1 (C1/D1) mit Niraparib 200 mg oder 300 mg oder Placebo, verabreicht einmal täglich in regelmäßigen 28-Tage-Zyklen. Klinikbesuche fanden jeden Zyklus statt (4 Wochen ± 3 Tage).

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches durch eine verblindete, unabhängige Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) mittels RECIST, Version 1.1 ermittelt wurde. Die Testung des PFS wurde hierarchisch durchgeführt: zunächst in der HR-defizienten Population, dann in der Gesamtpopulation. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten unter anderem das PFS nach der ersten Folgetherapie (PFS2) und das Gesamtüberleben (OS) (Tabelle 5). Das mediane Alter betrug 62 Jahre bei Patientinnen, die auf Niraparib (Spanne 32 bis 85 Jahre) oder Placebo (Spanne 33 bis 88 Jahre) randomisiert wurden. 89 % aller Patientinnen waren weiß. 69 % der Patientinnen, die auf Niraparib randomisiert wurden und 71 % der Patientinnen, die auf Placebo randomisiert wurden, hatten zu Studienbeginn einen ECOG-Status von 0. In der Gesamtpopulation wiesen 65 % der Patientinnen Erkrankungsstadium III auf und 35 % Erkrankungsstadium IV. In der Gesamtpopulation war bei den meisten Patientinnen der Primärtumor in den Ovarien lokalisiert (≥ 80 %); die meisten Patientinnen wiesen Tumore mit einer serösen Histologie auf (> 90 %). 67 % der Patientinnen erhielten NACT. 69 % der Patientinnen zeigten eine komplette Remission auf die Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie. Insgesamt sechs Patientinnen im Zejula-Arm hatten als vorherige Behandlung ihres Ovarialkarzinoms Bevacizumab erhalten.

Die PRIMA-Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung im progressionsfreien Überleben (PFS) für Patientinnen, die auf Niraparib randomisiert wurden, im Vergleich zu Placebo, in der HR-defizienten- und der Gesamtpopulation (Tabelle 5 und Abbildungen 1 und 2). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der finalen Analyse der OS-Daten werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse – PRIMA

	HR-defiziente Population		**Gesamtpopulation**	
	Zejula (n = 247)	**Placebo (n = 126)**	**Zejula (n = 487)**	**Placebo (n = 246)**
Primärer Endpunkt (ermittelt mittels BICR)				
Medianes PFS, Monate (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)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte[a,b,c]				
Medianes PFS2, Monate (95 %-KI)	43,4 (37,2; 54,1)	39,3 (30,3; 55,7)	30,1 (27,1; 33,1)	27,6 (24,2; 33,1)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,87 (0,66; 1,17)		0,96 (0,79; 1,17)	
Medianes OS, Monate[d] (95 %-KI)	71,9 (55,5; NE)	69,8 (51,6; NE)	46,6 (43,7; 52,8)	48,8 (43,1; 61,0)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,95 (0,70; 1,29)		1,01 (0,84; 1,23)	

PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht auswertbar; PFS2 = PFS nach der ersten Folgetherapie; OS = Gesamtüberleben.

[a] Die Daten basieren auf der finalen Analyse.

[b] In der HR-defizienten Population und in der Gesamtpopulation erhielten 15,8 % und 11,7 % der Patientinnen im Zejula-Arm eine anschließende PARPi-Therapie.

[c] In der HR-defizienten Population und in der Gesamtpopulation erhielten 48,4 % und 37,8 % der Patientinnen im Placebo-Arm eine anschließende PARPi-Therapie.

[d] Die Datenreife für das OS betrug 49,6 % für die HR-defiziente Population und 62,5 % für die Gesamtpopulation.

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der HR-defizienten Population – PRIMA (*Intent-to-treat-Population* [ITT])

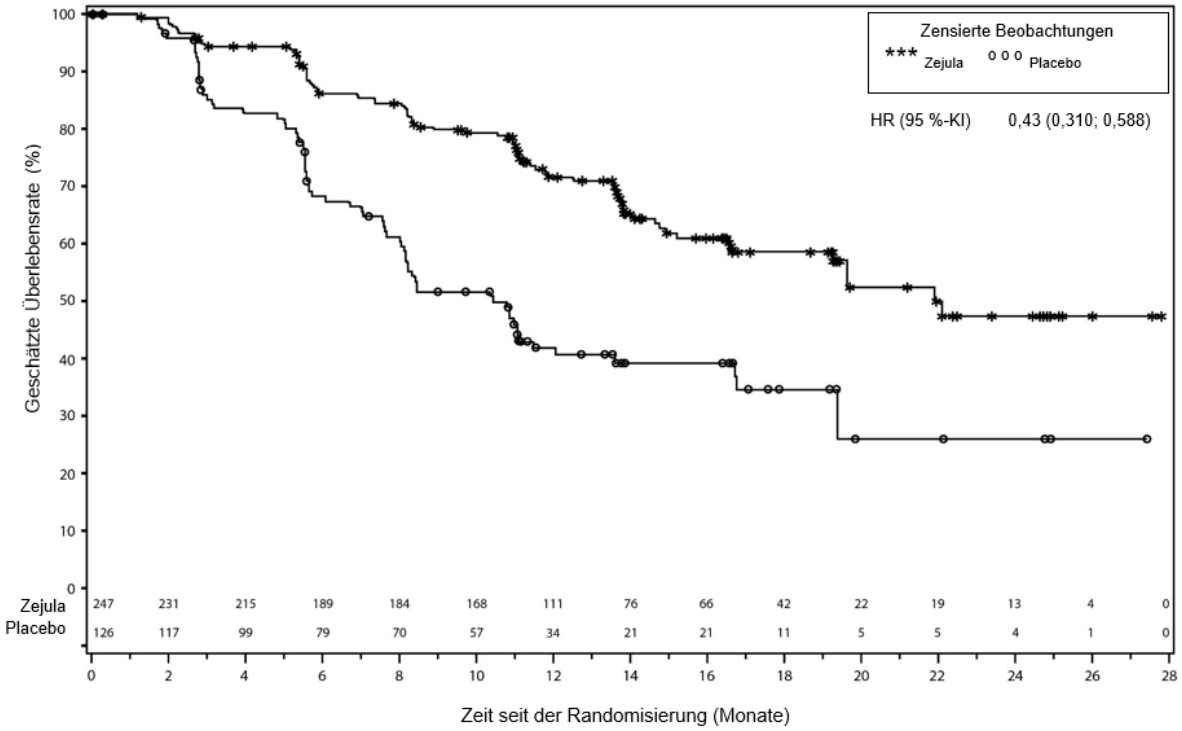
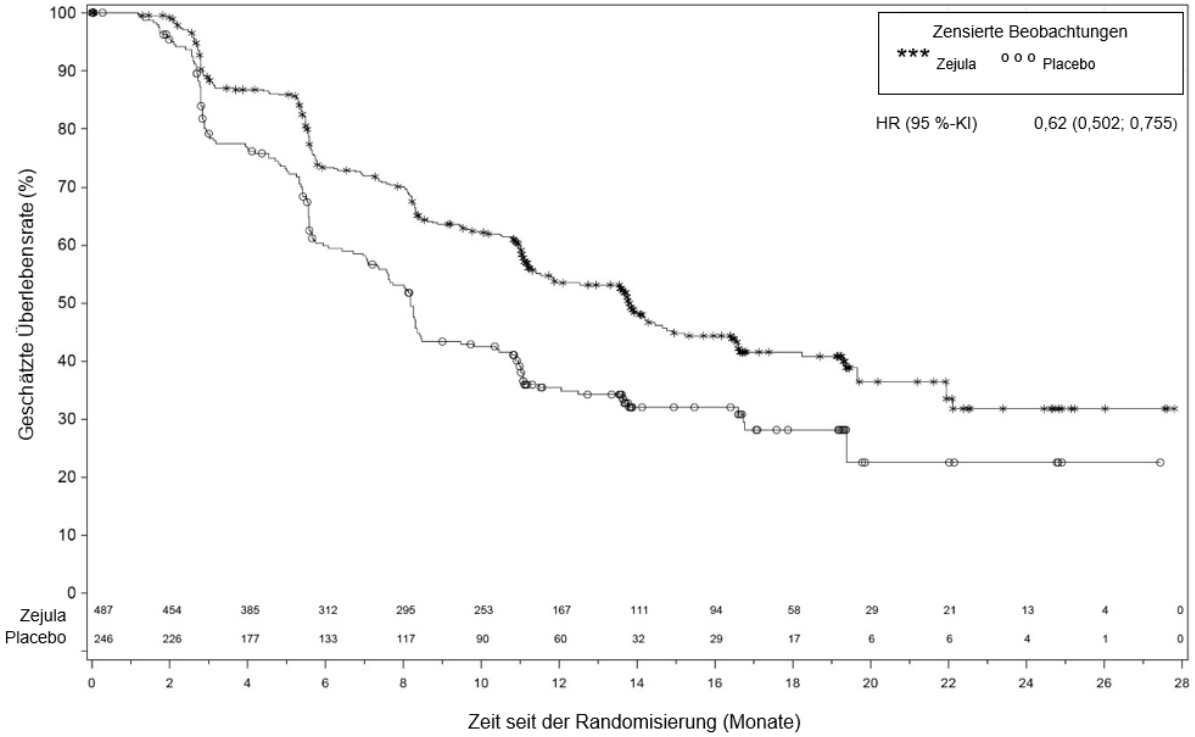


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation – PRIMA (ITT)



PFS-Subgruppenanalysen

Innerhalb der HR-defizienten Population wurde ein PFS-Hazard Ratio von 0,40 (95 %-KI: 0,27; 0,62) in der Subgruppe der Patientinnen mit *BRCA*-Mutation Ovarialkarzinom beobachtet (n = 223). In der Subgruppe der HR-defizienten Patientinnen ohne eine *BRCA*-Mutation (n = 150), wurde ein Hazard

Ratio von 0,50 (95 %-KI: 0,31; 0,83) beobachtet.

Das mediane PFS in der HR-profizienten Population (n = 249) betrug 8,1 Monate für Patientinnen randomisiert auf Zejula verglichen mit 5,4 Monate im Placebo-Arm, mit einem Hazard Ratio von 0,68 (95 %-KI: 0,49; 0,94).

In explorativen Subgruppenanalysen bei Patientinnen, die eine 200 oder 300 mg Dosis Zejula abhängig vom Ausgangswert bei Körpergewicht oder Thrombozytenzahl erhielten, wurde eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet (PFS, bewertet durch den Prüfarzt). Das PFS-Hazard Ratio betrug 0,54 (95 %-KI: 0,33; 0,91) in der HR-defizienten Population und 0,68 (95 %-KI: 0,49; 0,94) in der Gesamtpopulation. In der HR-profizienten Subgruppe schien die 200 mg Dosis einen geringeren Behandlungseffekt zu haben, als die 300 mg Dosis.

OS-Subgruppenanalyse

Innerhalb der HR-defizienten Patientinnen wurde ein OS-Hazard Ratio von 0,94 (95 %-KI: 0,63; 1,41) in der Subgruppe der Patientinnen mit *BRCA*-Mutation Ovarialkarzinom beobachtet (n = 223). In der Subgruppe der HR-defizienten Patientinnen ohne *BRCA*-Mutation (n = 149) wurde ein Hazard Ratio von 0,97 (95 %-KI: 0,62; 1,53) beobachtet.

Das mediane OS in der HR-profizienten Population (n = 249) betrug 36,6 Monate für Patientinnen randomisiert auf Zejula verglichen mit 32,2 Monaten im Placebo-Arm, mit einem Hazard Ratio von 0,93 (95 %-KI: 0,69; 1,26).

Erhaltungstherapie zur Behandlung des Platin-sensiblen rezidivierenden Ovarialkarzinoms

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie wurde in einer internationalen randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Doppelblindstudie (NOVA) untersucht. Eingeschlossen waren Patientinnen mit Rezidiv eines überwiegend high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien oder Tuben oder eines primären Peritonealkarzinoms, 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 (g*BRCA*) 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 g*BRCA*mut-Kohorte auf Grundlage der Ergebnisse aus den Blutproben zugewiesen, die vor der Randomisierung entnommen worden waren. Die Untersuchung auf die Tumor-*BRCA* (t*BRCA)*-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 ≥ 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 ± 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 (g*BRCA*mut-Kohorte) bzw. ohne *BRCA*-Mutation (Non-g*BRCA*mut-Kohorte). Die Analysen zum Gesamtüberleben (OS) waren sekundäre Endpunkte.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten das Chemotherapie-freie Intervall (CFI), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), das PFS nach der ersten Folgetherapie (PFS2) 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 g*BRCA*mut-Kohorte waren insgesamt 203 Patientinnen aufgenommen worden, in der Non-g*BRCA*mut-Kohorte 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 Tumore (> 84 %) wiesen eine seröse Histologie auf. In beiden Behandlungsarmen in beiden Kohorten hatte ein erheblicher Anteil der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Chemotherapie-Regime erhalten, mit 49 % bzw. 34 % der Niraparib-Patientinnen in der g*BRCA*mut- bzw. der Non-g*BRCA*mut-Kohorte. 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 g*BRCA*mut-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 behandelten Patientinnen setzte die Behandlung über mehr als 12 Monate fort (54,4 % gegenüber 16,9 % der mit Placebo behandelten Patientinnen).

In der Non-g*BRCA*mut-Gesamtkohorte 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 behandelten 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, sowohl in der g*BRCA*mut-Kohorte als auch in der Gesamtkohorte mit Non-g*BRCA*mut-Status. Tabelle 6 und Abbildungen 3 und 4 zeigen die Ergebnisse für den primären Endpunkt des PFS in der primären Wirksamkeitspopulation (g*BRCA*mut-Kohorte und Gesamtgruppe der Non-g*BRCA*mut-Kohorte).

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt in der NOVA-Studie

	g*BRCA*mut-Kohorte		**Non-g*BRCA*mut-Kohorte**	
	Zejula (n = 138)	**Placebo (n = 65)**	**Zejula (n = 234)**	**Placebo (n = 116)**
Medianes PFS (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-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (Zejula vs. Placebo) (95 %-KI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

	g*BRCA*mut-Kohorte		Non-g*BRCA*mut-Kohorte	
	Zejula (n = 138)	**Placebo (n = 65)**	**Zejula (n = 234)**	**Placebo (n = 116)**

PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht auswertbar.

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben in der g*BRCA*mut-Kohorte nach IRC-Beurteilung – NOVA (ITT)

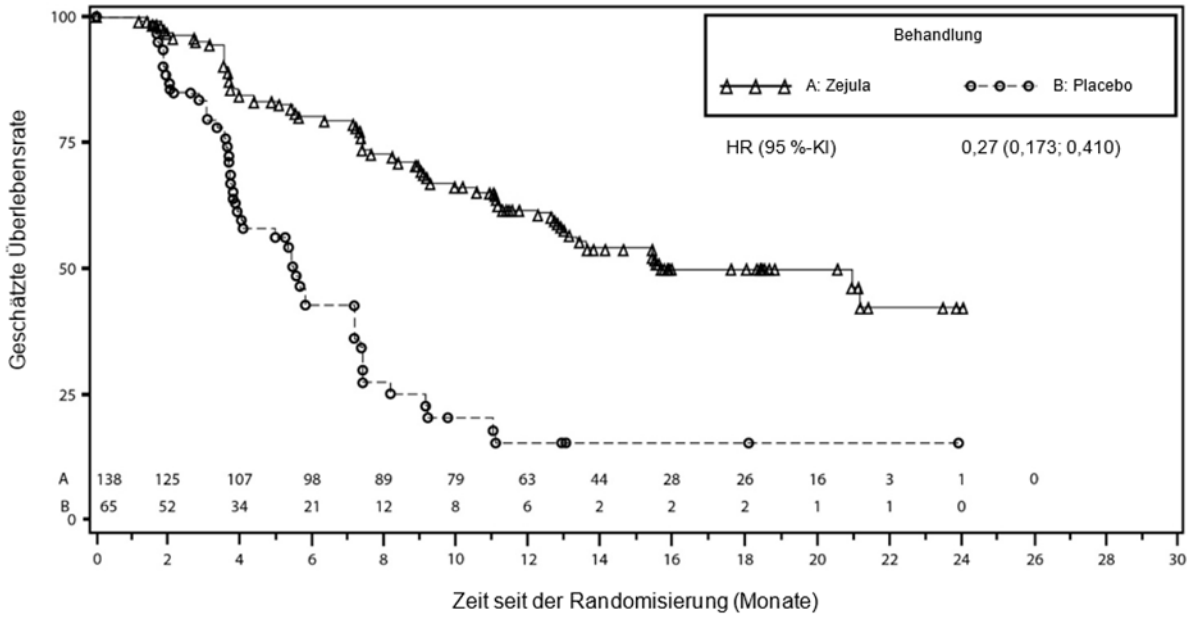
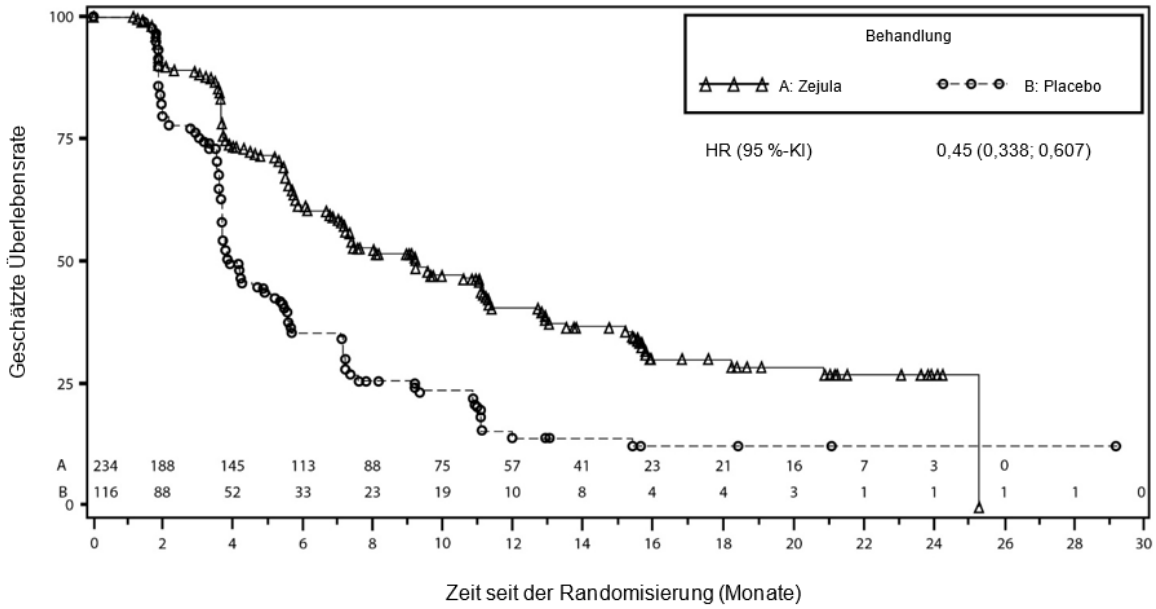


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben in der Non-g*BRCA*mut-Gesamtkohorte nach IRC-Beurteilung – NOVA (ITT)



Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte in der NOVA-Studie

Bei der finalen Analyse betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2 (PFS2) in der g*BRCA*mut-Kohorte 29,9 Monate für mit Niraparib behandelte Patientinnen verglichen mit 22,7 Monate für mit Placebo behandelte Patientinnen (HR = 0,70; 95 %-KI: 0,50; 0,97). Die mediane PFS2 in der Non-g*BRCA*mut-Kohorte war 19,5 Monate für mit Niraparib behandelte Patientinnen und 16,1

Monate für mit Placebo behandelte Patientinnen (HR = 0,80; 95 %-KI: 0,63; 1,02).

Bei der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (OS) betrug das mediane OS in der g*BRCA*mut-Kohorte (n = 203) 40,9 Monate für mit Niraparib behandelte Patientinnen verglichen mit 38,1 Monate für mit Placebo behandelte Patientinnen (HR = 0,85; 95 %-KI: 0,61; 1,20). Die Datenreife der Kohorte betrug 76 % für die g*BRCA*mut-Kohorte. Das mediane OS in der Non-g*BRCA*mut-Kohorte (n = 350) war 31,0 Monate für mit Niraparib behandelte Patientinnen und 34,8 Monate für mit Placebo behandelte Patientinnen (HR = 1,06; 95 %-KI: 0,81; 1,37). Die Datenreife der Kohorte betrug 79 % für die Non-g*BRCA*mut-Kohorte.

Von Patientinnen berichtete Ergebnisse

Von den Patientinnen berichtete Ergebnisse 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 mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren für Zejula eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Ovarialkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Das pädiatrische Entwicklungsprogramm wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit anderen onkologischen Erkrankungen durchgeführt.

In einer Phase-1-Studie (SCOOP) wurde die Sicherheit, Pharmakokinetik und antitumorale Aktivität von Zejula in Kombination mit Dostarlimab bei 47 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, einschließlich Osteosarkom und Neuroblastom, untersucht. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis unter 18 Jahren erhielten täglich 75 bis 200 mg Zejula.

Die Studie wurde aufgrund beobachteter Toxizitäten in Verbindung mit unzureichender Wirksamkeit vorzeitig beendet. Bei den 17 Patientinnen und Patienten mit Osteosarkom oder Neuroblastom, die im Erweiterungsteil der Studie eingeschlossen waren, wurde keine Wirksamkeit beobachtet. Das Sicherheitsprofil der Arzneimittelkombination in der pädiatrischen Population ist aufgrund der geringen Zahl der untersuchten Kinder und Jugendliche und der begrenzten Exposition nicht nachgewiesen. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

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 innerhalb von 3 bis 5 Stunden erreicht (Spanne in den Studien: 508 – 875 ng/ml). 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. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Niraparib wurde die interindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit mit einem Variationskoeffizient (CV) von 33,8 % geschätzt.

Nach einer fettreichen Mahlzeit bei Patienten mit soliden Tumoren stiegen C_{max} und AUC_{∞} von Niraparib Tabletten im Vergleich zu nüchternen Bedingungen um 11 % bzw. 28 % an (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde nachgewiesen, dass die Tabletten- und die Kapselformulierung bioäquivalent sind. Nach Verabreichung von entweder einer 300-mg-Tablette oder drei 100-mg-Kapseln Niraparib an 108 Patientinnen mit soliden Tumoren unter Nüchternbedingungen, lagen die 90 %-Konfidenzintervalle der Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte von C_{max}, AUC_{last} und AUC_{∞} für die Tablette im Vergleich zu den Kapseln innerhalb der Grenzen der Bioäquivalenz (0,80 und 1,25).

Verteilung

Niraparib wies im menschlichen Plasma eine moderate Proteinbindung auf (83 %), vor allem an Serumalbumin. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Niraparib betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) bei Karzinompatienten 1.206 l (basierend auf einem 70 kg Patienten, CV 18,4 %), 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 in der Folge gebildeten M1-Glucuronide) die wesentlichen zirkulierenden Metaboliten.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Niraparib lag in den Studien die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{½}$) zwischen 44 und 54 Stunden (etwa 2 Tage). In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die apparente Gesamtclearance (CL/F) von Niraparib bei Karzinompatienten 15,9 l/Stunde (CV 24,0 %).

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

In-vitro-Studien

Niraparib ist *in vitro* ein Induktor von CYP1A2 (siehe Abschnitt 4.5).

Niraparib ist ein Substrat von P-gp und BCRP. Aufgrund der hohen Permeabilität und Bioverfügbarkeit von Niraparib ist jedoch das Risiko für klinisch relevante Interaktionen mit Arzneimitteln, die diese Transporter inhibieren, unwahrscheinlich.

Niraparib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1/2K und Organo-Kation-Transporter 1 (OCT1) (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
In pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigten Patientinnen mit geringfügiger (Kreatininclearance 60-90 ml/min) und moderater (30-60 ml/min) Nierenfunktionseinschränkung eine geringfügig reduzierte Ausscheidung von Niraparib, im Vergleich zu Personen mit regulärer Nierenfunktion. Eine Dosisanpassung auf Grund des Unterschieds in der Exposition wird als nicht erforderlich erachtet. 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 Leberfunktionseinschränkung (n = 155) nicht die Ausscheidung von Niraparib. In einer klinischen Studie bei Krebspatientinnen, in der die NCI-ODWG Kriterien verwendet wurden, um das Ausmaß der Einschränkung der Leberfunktion zu klassifizieren, betrug die AUC_{inf} von Niraparib bei Patientinnen mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (n = 8) nach Gabe einer einzelnen Dosis von 300 mg das 1,56-Fache (90 %-KI: 1,06; 2,30) der AUC_{inf} von Niraparib bei Patientinnen mit normaler Leberfunktion (n = 9). Bei Patientinnen mit moderater Einschränkung der Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von Niraparib empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine moderate Einschränkung der Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Niraparib C_{max} oder die Niraparib-Proteinbindung. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde die Pharmakokinetik von Niraparib nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gewicht, Alter und ethnische Herkunft
In pharmakokinetischen Populationsanalysen wurde festgestellt, dass zunehmendes Gewicht das Verteilungsvolumen erhöht. Es wurde kein Einfluss des Gewichts auf Ausscheidung oder Gesamtexposition festgestellt.

In pharmakokinetischen Populationsanalysen wurde festgestellt, dass das Alter (Spanne: 26 – 91 Jahre) die Ausscheidung oder das Verteilungsvolumen von Niraparib nicht signifikant verändert.

Es liegen unzureichende Daten vor, um Rückschlüsse über den Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Niraparib zu ziehen.

Kinder und Jugendliche
In einer Phase-1-Studie (SCOOP) wurde die Pharmakokinetik von Niraparib bei 44 Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren untersucht. Obwohl die Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik in dieser Population initiiert wurde, wurde sie vorzeitig beendet. Deshalb sind die gewonnenen pharmakokinetischen Daten begrenzt und reichen nicht aus, um die Expositionen bei Kindern und Jugendlichen zuverlässig zu charakterisieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

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

Eine verminderte Spermatogenese wurde bei Ratten und Hunden bei Expositionen unterhalb der humantherapeutischen Werte beobachtet und diese war 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

Tablettenkern
Crospovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Povidon (E 1201)
Siliciumdioxid-Hydrat

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen. Bewahren Sie es in der Originalverpackung auf, um die Tabletten vor Wasseraufnahme bei hoher Luftfeuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium/Vinyl/Acryl-Blisterpackungen in Umkartons mit 84 und 56 Filmtabletten, oder kindergesicherte OPA/Aluminium/PVC/Aluminium/Vinyl/Acryl/Papier-Blisterpackungen in Umkartons mit 84 und 56 Filmtabletten.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
D24 YK11

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1235/004
EU/1/17/1235/005
EU/1/17/1235/006
EU/1/17/1235/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2022

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

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