

▼ 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 H₂O).

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 Platinbasierten 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 Tabelle 1 unten und Tabelle 2 auf Seite 2 aufgeführt.

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 (≥ 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

Tabelle 1: 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 persistiert	Erstmaliges Auftreten:
	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (200 mg/Tag).
Behandlungsassoziierte Nebenwirkung mit einem Schweregrad ≥ Grad 3 nach CTCAE, die unter der Therapie mit Zejula 100 mg/Tag über mehr als 28 Tage anhält	Zweites Auftreten:
	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage oder bis zum Verschwinden der Nebenwirkung. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosis (100 mg/Tag).
	Abbrechen der Therapie.

*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 2: Dosismodifizierungen bei hämatologischen Nebenwirkungen

<p>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.</p>	
<p>Hämatologische Nebenwirkungen, die eine Transfusion oder die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich machen</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen $\leq 10.000/\mu\text{l}$ 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. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula sollte eine Dosisreduktion erfolgen.
<p>Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$</p>	<p>Erstmaliges Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in unveränderter oder reduzierter Dosis nach klinischem Ermessen. Wenn die Thrombozytenzahlen zu irgendeinem Zeitpunkt $< 75.000/\mu\text{l}$ liegen, sollte die Wiederaufnahme in reduzierter Dosis erfolgen.
	<p>Zweites Auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Thrombozytenkonzentration $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung. 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.
<p>Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$ oder Hämoglobinkonzentration $< 8 \text{ g/dl}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung der Therapie mit Zejula für maximal 28 Tage und wöchentliche Kontrolle des Blutbilds bis zum Ansteigen der Neutrophilenzahl auf $\geq 1.500/\mu\text{l}$ oder der Hämoglobinkonzentration auf $\geq 9 \text{ g/dl}$. Wiederaufnahme der Behandlung mit Zejula in reduzierter Dosierung. 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.
<p>Gesicherte Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Zejula.

Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500 Zellen/ μl ; Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/ μl , Hämoglobinkonzentration $\geq 9 \text{ g/dl}$. 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 Blutun-

gen 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 ($< 180 \times 10^9/\text{l}$), 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 anamnestic 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_{50} von 161 μ M bzw. 5,8 μ M. 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_{50} von 0,18 μ M bzw. \leq 0,14 μ M. 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_{50} von 34,4 μ M. 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

Zejula 100 mg Hartkapseln



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 rechts).

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.

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.

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	Sehr häufig Harnwegsinfektion Häufig Bronchitis, Konjunktivitis	Gelegentlich Harnwegsinfektion, Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie Häufig Leukopenie Gelegentlich Pancytopenie	Sehr häufig Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie Häufig Leukopenie Gelegentlich Pancytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetit vermindert Häufig Hypokaliämie	Häufig Hypokaliämie Gelegentlich Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Schlaflosigkeit Häufig Angst, Depression	Gelegentlich Schlaflosigkeit, Angst, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung	Gelegentlich Kopfschmerz
Herzerkrankungen	Sehr häufig Palpitationen Häufig Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Hypertonie	Häufig Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis Häufig Epistaxis	Häufig Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie Häufig Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz Gelegentlich Diarrhoe, Obstipation, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Photosensitivität, Ausschlag	Gelegentlich Photosensitivität, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Rückenschmerzen, Arthralgie Häufig Myalgie	Gelegentlich Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung, Asthenie Häufig Ödem peripher	Häufig Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt	Gelegentlich AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht Häufig Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht

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

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 Neu-

tropenie 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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: L01 XX54.

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 ≥ 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 be-

stimmt. 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 (*gBRCA*mut-Kohorte) bzw. ohne *BRCA*-Mutation (*Non-gBRCA*mut-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 *gBRCA*mut-Kohorte waren insgesamt 203 Patientinnen aufgenommen worden, in der *Non-gBRCA*mut-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 *gBRCA*mut- bzw. der *Non-gBRCA*mut-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 *gBRCA*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-gBRCA*mut-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 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; mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,27 in der *gBRCA*mut-Kohorte (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,173–0,410; $p < 0,0001$) und einer HR von 0,45 in der Gesamtkohorte mit *Non-gBRCA*mut-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 (*gBRCA*mut-Kohorte und Gesamtgruppe der *Non-gBRCA*mut-Kohorte). Eine Sensitivitätsanalyse, die nur das von den Prüfarzten beurteilte PFS berücksichtigte, zeigte für die *gBRCA*mut-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-gBRCA*mut-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.

Siehe Tabelle 4 unten

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.

Siehe Abbildung 1 unten und Abbildung 2 auf Seite 7

Bei den sekundären Endpunkten CFI, TFST und PFS2 zeigte sich in der *gBRCA*mut-Kohorte und in der Gesamt-Kohorte mit *Non-gBRCA*mut-Status (Tabelle 5 auf Seite 7) ein statistisch signifikanter und anhaltender Behandlungseffekt zugunsten von Niraparib.

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 Zejula 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

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

	<i>gBRCA</i> mut-Kohorte		<i>Non-gBRCA</i> mut-Kohorte	
	Niraparib (n = 138)	Placebo (n = 65)	Niraparib (n = 234)	Placebo (n = 116)
Medianes PFS (95 %-KI*)	21,0 (12,9; NR)	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 (Niraparib vs. Placebo) (95 %-KI)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

* KI: Konfidenzintervall

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

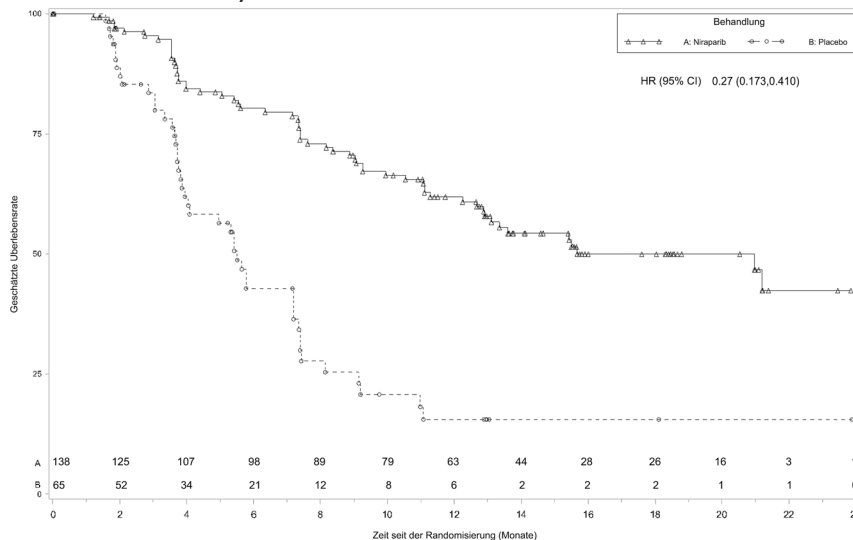


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die progressionsfreie Überlebenszeit in der Non-gBRCAmut-Kohorte insgesamt nach IRC Beurteilung (ITT, n = 350)

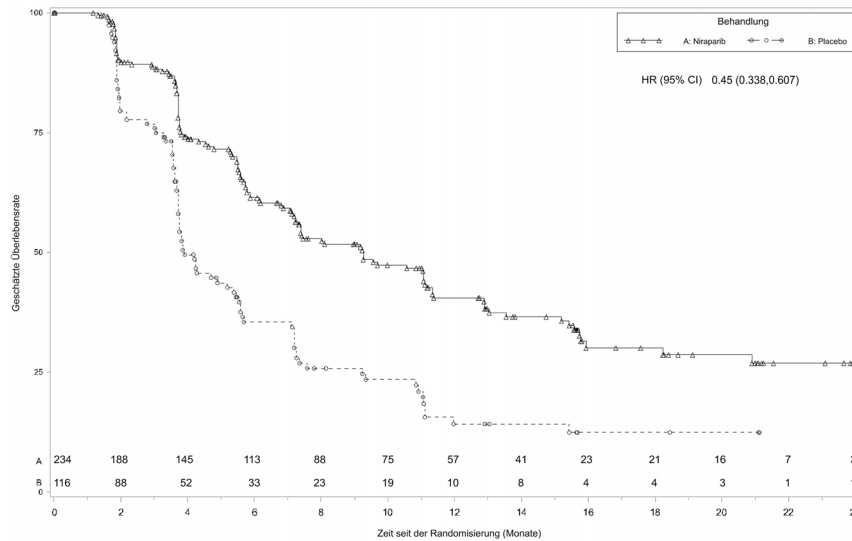


Tabelle 5: Sekundäre Endpunkte*

Endpunkt	gBRCAmut-Kohorte		Non-gBRCAmut-Kohorte	
	Zejula n = 138	Placebo n = 65	Zejula n = 234	Placebo n = 116
Chemotherapie-freies Intervall				
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)	
Zeitdauer bis zur ersten Folgebehandlung				
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)	
Progressionsfreie Überlebenszeit 2				
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

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 phar-

makokinetischen 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}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 Hunden wurden bei geschätzten ZNS-Expositionen, die ähnlich wie oder niedriger waren als die

Zejula 100 mg Hartkapseln



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/Alumini-

um-Folie in Umkartons mit 84 x 1, 56 x 1 und 28 x 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

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

verschreibungspflichtig

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

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

TESARO Bio GERMANY GmbH
Telefon: 0800 664 7766

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt