

Dit document bevat de volgende Referenties:

- 1) Zejula, Summary of Product Characteristics,
oktober 2020

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zejula 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat niraparibtosylaatomonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 254,5 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Elke harde capsulewand bevat ook de kleurstof tartrazine (E 102) (0,0172 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Harde capsule van ongeveer 22 mm × 8 mm; witte romp met de aanduiding “100 mg” in zwarte inkt en parse dop met de aanduiding “Niraparib” in witte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zejula is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie;
- als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op op platina gebaseerde chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Zejula dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Eerstelijns onderhoudsbehandeling van eierstokkanker

De aanbevolen aanvangsdosis Zejula is 200 mg (twee capsules van 100 mg) eenmaal daags. Voor patiënten die ≥ 77 kg wegen en bij baseline een bloedplaatjestelling $\geq 150.000/\mu\text{l}$ hebben, is de aanbevolen aanvangsdosis Zejula echter 300 mg (drie capsules van 100 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Onderhoudsbehandeling van gerecidiveerde eierstokkanker

De dosis is drie harde capsules van 100 mg eenmaal daags, overeenkomend met een totale dagdosis van 300 mg.

Patiënten dienen te worden aangespoord om hun dosis elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in te nemen. Toediening bij het naar bed gaan kan een potentiële methode zijn om misselijkheid te beheersen.

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of toxiciteit optreedt.

Overgeslagen dosis

Als patiënten een dosis niet hebben ingenomen, dienen zij hun volgende dosis op het normale, geplande tijdstip in te nemen.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen staan vermeld in tabel 1, 2 en 3.

Over het algemeen wordt aanbevolen om de behandeling eerst te onderbreken (maar niet langer dan 28 dagen achter elkaar) om de patiënt te laten herstellen van de bijwerking, en vervolgens weer met dezelfde dosis te starten. Wanneer de bijwerking opnieuw optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te onderbreken en vervolgens te hervatten met de verlaagde dosis. Als de bijwerking na een dosisonderbreking van 28 dagen nog steeds aanhoudt, wordt aanbevolen om te stoppen met Zejula. Als bijwerkingen niet kunnen worden behandeld met deze strategie van dosisonderbreking en -verlaging, wordt aanbevolen om te stoppen met Zejula.

Niveau aanvangsdosis	200 mg	300 mg
Eerste dosisverlaging	100 mg/dag	200 mg/dag (twee capsules van 100 mg)
Tweede dosisverlaging	Medicatie stoppen.	100 mg/dag* (één capsule van 100 mg)

*Stop met Zejula als de dosis verder moet worden verlaagd naar minder dan 100 mg/dag.

Niet-hematologische, behandelingsgerelateerde bijwerking van CTCAE-graad* ≥ 3 , waarbij profylaxe niet haalbaar wordt geacht of de bijwerking ondanks behandeling blijft bestaan	Eerste optreden: <ul style="list-style-type: none">• Zejula stoppen gedurende maximaal 28 dagen of totdat de bijwerking is verdwenen.• Behandeling met Zejula hervatten met een verlaagd dosisniveau volgens tabel 1.
	Tweede optreden: <ul style="list-style-type: none">• Zejula stoppen gedurende maximaal 28 dagen of totdat de bijwerking is verdwenen.• Behandeling met Zejula hervatten met een verlaagde dosis of stoppen volgens tabel 1.
Behandelingsgerelateerde bijwerking van CTCAE-graad ≥ 3 die langer dan 28 dagen aanhoudt terwijl de patiënt Zejula 100 mg/dag krijgt toegediend	Behandeling stoppen.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabel 3: Dosisaanpassingen vanwege hematologische bijwerkingen	
Hematologische bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Zejula, vooral in de beginfase van de behandeling. Het wordt daarom aanbevolen om gedurende de eerste maand van de behandeling het volledige bloedbeeld wekelijks te controleren en de dosis indien nodig aan te passen. Na de eerste maand wordt aanbevolen om het volledige bloedbeeld maandelijks en daarna periodiek te controleren (zie rubriek 4.4). Gebaseerd op individuele laboratoriumwaarden kunnen wekelijkse controles tijdens de tweede maand gerechtvaardigd zijn.	
Hematologische bijwerkingen waarvoor ondersteuning met transfusie of hematopoëtische groeifactor nodig is	<ul style="list-style-type: none"> Voor patiënten met een aantal bloedplaatjes $\leq 10.000/\mu\text{l}$ dient een bloedplaatjestransfusie te worden overwogen. In geval van andere risicofactoren voor bloeding, zoals gelijktijdige toediening van anticoagulantia of trombocytenuitremmers, dient onderbreking van de toediening van deze stoffen en/of transfusie met meer trombocyten te worden overwogen. Behandeling met Zejula hervatten met een verlaagde dosis.
Aantal bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{l}$	<p>Eerste optreden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZejuLa gedurende maximaal 28 dagen stoppen en wekelijks het volledige bloedbeeld controleren totdat het aantal bloedplaatjes is teruggekeerd tot $\geq 100.000/\mu\text{l}$. ZejuLa hervatten met dezelfde of een verlaagde dosis volgens tabel 1, gebaseerd op klinische beoordeling. Als op enig moment het aantal bloedplaatjes $< 75.000/\mu\text{l}$ is, hervatten met een verlaagde dosis volgens tabel 1.
	<p>Tweede optreden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZejuLa gedurende maximaal 28 dagen stoppen en wekelijks het volledige bloedbeeld controleren totdat het aantal bloedplaatjes is teruggekeerd tot $\geq 100.000/\mu\text{l}$. Behandeling met ZejuLa hervatten met een verlaagde dosis volgens tabel 1. Stop met ZejuLa als het aantal bloedplaatjes niet binnen de 28 dagen van de dosisonderbrekingsperiode tot een aanvaardbaar niveau is teruggekeerd, of als de patiënt al een dosisverlaging tot eenmaal daags 100 mg heeft gekregen.
Neutrofielen $< 1.000/\mu\text{l}$ of hemoglobine $< 5,0 \text{ mmol/l}$ (8 g/dl)	<ul style="list-style-type: none"> ZejuLa gedurende maximaal 28 dagen stoppen en wekelijks het volledige bloedbeeld controleren totdat het aantal neutrofielen is teruggekeerd tot $\geq 1.500/\mu\text{l}$ of de hemoglobinewaarde is teruggekeerd tot $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ (9 g/dl). Behandeling met ZejuLa hervatten met een verlaagde dosis volgens tabel 1. Stop met ZejuLa als het aantal neutrofielen en/of hemoglobinewaarde niet binnen de 28 dagen van de dosisonderbrekingsperiode tot een aanvaardbaar niveau zijn teruggekeerd, of als de patiënt al een dosisverlaging tot eenmaal daags 100 mg heeft gekregen.
Bevestigde diagnose van myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML)	<ul style="list-style-type: none"> Permanent stoppen met ZejuLa.

Patiënten met een laag lichaamsgewicht bij de onderhoudsbehandeling van gerecidiveerde

eierstokkanker

Ongeveer 25% van de patiënten in het NOVA-onderzoek woog minder dan 58 kg, en ongeveer 25% van de patiënten woog meer dan 77 kg. De incidentie van bijwerkingen van graad 3 of 4 was onder patiënten met een laag lichaamsgewicht (78%) hoger dan onder patiënten met een hoog lichaamsgewicht (53%). Slechts 13% van de patiënten met een laag lichaamsgewicht bleef na cyclus 3 op een dosis van 300 mg. Een aanvangsdosis van 200 mg kan worden overwogen voor patiënten die minder dan 58 kg wegen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar). Er zijn beperkte klinische gegevens over patiënten van 75 jaar en ouder.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte die hemodialyse ondergaan; bij deze patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; bij deze patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een ECOG-prestatiestatus 2 tot 4

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over patiënten met een ECOG-prestatiestatus 2 tot 4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van niraparib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden gekauwd of geplet.

Zejula kan worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische bijwerkingen

Er zijn hematologische bijwerkingen (trombocytopenie, anemie, neutropenie) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Zejula (zie rubriek 4.8). Patiënten met een lager lichaamsgewicht of een lager aantal bloedplaatjes bij baseline kunnen een verhoogd risico lopen op trombocytopenie graad 3+ (zie rubriek 4.2).

Controle van het volledige bloedbeeld, in de eerste maand wekelijks, dan gedurende de volgende 10 maanden van de behandeling maandelijks en daarna periodiek, wordt aanbevolen om te controleren op klinisch significante veranderingen in hematologische parameters tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2).

Als een patiënt een ernstige, aanhoudende hematologische toxiciteit, waaronder pancytopenie, ontwikkelt die niet binnen 28 dagen na onderbreking verdwijnt, dient Zejula te worden gestopt.

Vanwege het risico van trombocytopenie dienen anticoagulantia en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het aantal trombocyten verlagen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

Gevalen van myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML) zijn waargenomen bij patiënten die in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen werden behandeld met Zejula als monotherapie of in combinatiebehandeling.

De duur van behandeling met Zejula bij patiënten voordat zij MDS/AML ontwikkelden, varieerde van 0,5 maanden tot > 4,9 jaar. De gevallen waren kenmerkend voor secundaire, aan kankertherapie gerelateerde MDS/AML. Alle patiënten hadden meerdere platinabevattende chemotherapieregimes gekregen en velen hadden ook andere DNA-beschadigende middelen en radiotherapie gekregen. Sommige patiënten hadden een voorgeschiedenis van beenmergdysplasie.

Als MDS en/of AML bevestigd worden tijdens behandeling met Zejula, dient de behandeling te worden gestopt en de patiënt gepast te worden behandeld.

Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis

Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is gemeld bij gebruik van Zejula (zie rubriek 4.8). Vooraf bestaande hypertensie dient adequaat onder controle te worden gebracht voordat een behandeling met Zejula wordt gestart. Tijdens behandeling met Zejula dient de bloeddruk in de eerste twee maanden ten minste wekelijks te worden gecontroleerd, daarna in het eerste jaar maandelijks en daarna periodiek. Thuiscontrole van de bloeddruk kan overwogen worden voor geschikte patiënten die de instructie krijgen contact op te nemen met hun zorgverlener bij een verhoging van hun bloeddruk.

Hypertensie dient medicamenteus te worden behandeld met antihypertensiva en daarnaast dient de dosis Zejula indien nodig te worden aangepast (zie rubriek 4.2). In het klinische programma werd de bloeddruk op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen gemeten, terwijl de patiënt Zejula bleef innemen. In de meeste gevallen werd hypertensie adequaat onder controle gebracht met een standaardbehandeling met antihypertensiva, met of zonder aanpassing van de dosis Zejula (zie rubriek 4.2). Zejula dient te worden gestopt in geval van hypertensieve crisis of als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle kan worden gebracht door behandeling met antihypertensiva.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Zejula kregen, zijn gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulpen, hoofdpijn, veranderde psychische toestand, visuele stoornis of corticale blindheid, met of zonder geassocieerde hypertensie. Voor een diagnose van PRES is een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen nodig, bij voorkeur door magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

Het wordt aanbevolen om in geval van PRES de behandeling met Zejula te stoppen en specifieke symptomen, waaronder hypertensie, te behandelen. Het is niet bekend of het veilig is de behandeling met Zejula opnieuw te beginnen bij patiënten die eerder last hadden van PRES.

Zwangerschap/anticonceptie

Zejula mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en ook niet door vrouwen die zwanger kunnen worden en niet bereid zijn om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste toegediende dosis Zejula (zie rubriek 4.6). Vóór aanvang van de behandeling dient bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, een zwangerschapstest te worden uitgevoerd.

Lactose

Zejula harde capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Tartrazine (E 102)

Dit geneesmiddel bevat tartrazine (E 102), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

De combinatie van niraparib met vaccins of immunosuppressiva is niet onderzocht.

De gegevens over niraparib in combinatie met cytotoxische geneesmiddelen zijn beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden als niraparib in combinatie met vaccins, immunosuppressiva of andere cytotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt.

Farmacokinetische interacties

Effect van andere geneesmiddelen op niraparib

Niraparib als substraat van CYP-enzymen (CYP1A2 en CYP3A4)

Niraparib is *in vivo* een substraat van carboxylesterases (CE's) en UDP-glucuronosyltransferases (UGT's). Oxidatieve metabolisering van niraparib *in vivo* is minimaal. Er is geen dosisaanpassing voor Zejula nodig wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP-enzymen remmen (bijvoorbeeld itraconazol, ritonavir en claritromycine) of induceren (bijvoorbeeld rifampine, carbamazepine en fenytoïne).

Niraparib als substraat van efflux-transporteiwitten (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 en MATE1/2)

Niraparib is een substraat van P-glycoproteïne (Pgp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Vanwege het hoge doordringend vermogen en de hoge biologische beschikbaarheid van niraparib is het risico van klinisch relevante interacties met geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen echter onwaarschijnlijk. Daarom is er geen dosisaanpassing voor Zejula nodig wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij Pgp remmen (bijvoorbeeld amiodaron, verapamil) of BCRP remmen (bijvoorbeeld osimertinib, velpatasvir en eltrombopag).

Niraparib is geen substraat van de galzoutexportpomp (BSEP) of van de multidrug resistentiegeassocieerd proteïne 2 (MRP2). De belangrijkste primaire metaboliet M1 is geen substraat van Pgp, BCRP, BSEP of MRP2. Niraparib is geen substraat van multidrug en toxine-extrusie (MATE) 1 of 2, terwijl M1 een substraat van beide is.

Niraparib als substraat van hepatische opnametransporters (OATP1B1, OATP1B3 en OCT1)

Noch niraparib, noch M1 is een substraat van de organische-anionentransporterende polypeptiden 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) of de organische-kationentransporter 1 (OCT1). Er is geen dosisaanpassing voor Zejula nodig wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de opnametransporters OATP1B1 of 1B3 (bijvoorbeeld gemfibrozil, ritonavir) of OCT1 (bijvoorbeeld dolutegravir) remmen.

Niraparib als substraat van renale opnametransporters (OAT1, OAT3 en OCT2)

Noch niraparib, noch M1 is een substraat van de organische-anionentransporter 1 (OAT1), 3 (OAT3) en de organische-kationentransporter 2 (OCT2). Er is geen dosisaanpassing voor Zejula nodig wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de opnametransporters OAT1 (bijvoorbeeld probenecide) of OAT3 (bijvoorbeeld probenecide),

diclofenac) of OCT2 remmen (bijvoorbeeld cimetidine, kinidine).

Effect van niraparib op andere geneesmiddelen

Remming van CYP-enzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4)

Noch niraparib, noch M1 is een remmer van werkzame stoffen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd, met name CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5.

Ofschoon remming van CYP3A4 in de lever niet wordt verwacht, is het vermogen om CYP3A4 ter hoogte van de darmen te remmen niet vastgesteld bij relevante concentraties niraparib. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer niraparib gecombineerd wordt met werkzame stoffen waarvan de metabolisering afhankelijk is van CYP3A4, met name stoffen met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quetiapine en halofantrine).

Remming van UDP-glucuronosyltransferases (UGT's)

Niraparib vertoonde tot 200 μM *in vitro* geen remmend effect op de UGT-isovormen (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 en UGT2B7). Daarom is de kans op een klinisch relevante remming van UGT's door niraparib minimaal.

Inductie van CYP-enzymen (CYP1A2 en CYP3A4)

Noch niraparib, noch M1 is *in vitro* een CYP3A4-inductor. *In vitro* is niraparib in hoge concentraties een zwakke inductor van CYP1A2; het klinische belang van dit effect kon niet volledig uitgesloten worden. M1 is geen CYP1A2-inductor. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer niraparib gecombineerd wordt met werkzame stoffen waarvan de metabolisering afhankelijk is van CYP1A2, met name stoffen met een smalle therapeutische breedte (bijvoorbeeld clozapine, theofylline en ropinirol).

Een remming van efflux-transporteiwitten (Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 en MATE1/2)

Niraparib is geen remmer van BSEP of MRP2. *In vitro* remt niraparib Pgp zeer zwak en BCRP met een IC_{50} van respectievelijk 161 μM en 5,8 μM . Daarom is een interactie van klinische betekenis die gerelateerd is aan een remming van deze efflux-transporteiwitten, weliswaar onwaarschijnlijk, maar kan deze niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer niraparib gecombineerd wordt met substraten van BCRP (irinotecan, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine en methotrexaat).

Niraparib is een remmer van MATE1 en 2, met IC_{50} -waarden van respectievelijk 0,18 μM en $\leq 0,14 \mu\text{M}$. Verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporters (bijvoorbeeld metformine) kunnen niet worden uitgesloten.

De belangrijkste primaire metaboliet M1 blijkt geen remmer te zijn van Pgp, BCRP, BSEP, MRP2 of MATE1/2.

Remming van hepatische opnametransporters (OATP1B1, OATP1B3 en OCT1)

Noch niraparib, noch M1 is een remmer van de organische-anionentransporterende polypeptiden 1B1 (OATP1B1) of 1B3 (OATP1B3).

In vitro remt niraparib de organische-kationentransporter 1 (OCT1) zwak met een $\text{IC}_{50} = 34,4 \mu\text{M}$. Voorzichtigheid is geboden wanneer niraparib gecombineerd wordt met werkzame stoffen die een opnametransport door OCT1 ondergaan, zoals metformine.

Remming van renale opnametransporters (OAT1, OAT3 en OCT2)

Noch niraparib, noch M1 remt de organische-anionentransporter 1 (OAT1), 3 (OAT3) en de organische-kationentransporter 2 (OCT2).

Alle klinische onderzoeken zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen niet zwanger worden terwijl ze worden behandeld en mogen niet zwanger zijn aan het begin van de behandeling. Vóór aanvang van de behandeling dient bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste toegediende dosis Zejula.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van niraparib bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Gebaseerd op zijn werkingsmechanisme zou niraparib echter schade aan het embryo of de foetus, waaronder embryoletale en teratogene effecten, kunnen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Zejula mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of niraparib of de metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens toediening van Zejula en gedurende 1 maand na de laatste toegediende dosis (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid. Er is een reversibele afname van spermatogenese waargenomen bij ratten en honden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zejula heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die Zejula innemen, kunnen asthenie, vermoeidheid en duizeligheid ondervinden. Patiënten die deze symptomen ondervinden, dienen voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen van alle graden die optraden bij $\geq 10\%$ van de 851 patiënten die Zejula als monotherapie kregen in de gepoolde PRIMA- (aanvangsdosis van 200 mg of 300 mg) en NOVA-onderzoeken: nausea, anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, constipatie, braken, hoofdpijn, insomnia, plaatjestelling verlaagd, neutropenie, abdominale pijn, verminderde eetlust, diarree, dyspneu, hypertensie, asthenie, duizeligheid, neutrofielentelling verlaagd, hoesten, artralgie, rugpijn, wittebloedceltelling verlaagd en opvliegers.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen $> 1\%$ (frequenties van tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen) waren trombocytopenie en anemie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van de gepoolde gegevens die zijn gegenereerd uit de klinische PRIMA- en NOVA-onderzoeken bij patiënten die Zejula als monotherapie kregen (zie tabel 4). De frequenties waarmee bijwerkingen optraden, worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van

afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een vaste aanvangsdosis van 300 mg/dag Zejula (pool van PRIMA- en NOVA-onderzoeken)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle CTCAE*-graden	Frequentie van CTCAE*-graad 3 of 4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Urineweginfectie Vaak Bronchitis, conjunctivitis	Soms Urineweginfectie, bronchitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Trombocytopenie, anemie, neutropenie, leukopenie Soms Pancytopenie, febriele neutropenie	Zeer vaak Trombocytopenie, anemie, neutropenie Vaak Leukopenie Soms Pancytopenie, febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak Overgevoeligheid [†]	Soms Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust Vaak Hypokaliëmie	Vaak Hypokaliëmie Soms Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak Insomnia Vaak Angst, depressie Soms Verwarde toestand	Soms Insomnia, angst, depressie, verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Hoofdpijn, duizeligheid Vaak Dysgeusie Zelden Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)**	Soms Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Zeer vaak Hartkloppingen Vaak Tachycardie	
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Hypertensie Zelden Hypertensieve crisis	Vaak Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Dyspneu, hoesten, nasofaryngitis Vaak Bloedneus Soms Pneumonitis	Soms Dyspneu, bloedneus, pneumonitis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle CTCAE*-graden	Frequentie van CTCAE*-graad 3 of 4
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Nausea, constipatie, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie Vaak Droge mond, abdominale distensie, slijmvliesontsteking, stomatitis	Vaak Nausea, braken, abdominale pijn Soms Diarree, constipatie, slijmvliesontsteking, stomatitis, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Fotosensitiviteit, rash	Soms Fotosensitiviteit, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak Rugpijn, artralgie Vaak Myalgie	Soms Rugpijn, artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid, asthenie Vaak Oedeem perifeer	Vaak Vermoeidheid, asthenie
Onderzoeken	Vaak Gammaglutamyltransferase verhoogd, AST verhoogd, bloed creatinine verhoogd, ALT verhoogd, bloed alkaline fosfatase verhoogd, gewicht verlaagd	Vaak Gammaglutamyltransferase verhoogd, ALT verhoogd Soms AST verhoogd, bloed alkaline fosfatase verhoogd

* CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.02

** Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek naar niraparib. Deze zijn niet beperkt tot het hoofdonderzoek ENGOT-OV16 met monotherapie.

† Omvat overgevoeligheid, overgevoeligheid voor geneesmiddelen, anafylactoïde reactie, geneesmiddeleruptie, angio-oedeem en urticaria.

De bijwerkingen die werden gezien bij de groep patiënten die een aanvangsdosis Zejula van 200 mg kregen toegediend op basis van gewicht of aantal bloedplaatjes bij baseline, kwamen even vaak of minder vaak voor in vergelijking met de groep die een vaste aanvangsdosis van 300 mg kreeg toegediend (tabel 4).

Zie hieronder voor specifieke informatie over de frequentie van trombocytopenie, anemie en neutropenie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische bijwerkingen (trombocytopenie, anemie, neutropenie), waaronder klinische diagnoses en/of laboratoriumuitslagen, traden doorgaans vroeg in de behandeling met niraparib op, waarbij de incidentie in de loop van de tijd afnam.

In de NOVA- en PRIMA-onderzoeken hadden patiënten die in aanmerking kwamen voor behandeling met Zejula, de volgende uitgangswaarden van hematologische parameters: absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1.500 cellen/ μl ; bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/ μl en hemoglobine $\geq 5,6$ mmol/l (9 g/dl; NOVA) of $\geq 6,2$ mmol/l (10 g/dl; PRIMA) vóór behandeling. In het klinische programma werden hematologische bijwerkingen behandeld met bewaking van de laboratoriumwaarden en dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2).

In PRIMA, bij patiënten die een aanvangsdosis Zejula kregen toegediend op basis van gewicht of aantal bloedplaatjes bij baseline, waren trombocytopenie, anemie en neutropenie van graad ≥ 3 verminderd van respectievelijk 48% naar 21%, 36% naar 23% en 24% naar 15%, vergeleken met de

groep die een vaste aanvangsdosis van 300 mg kreeg toegediend. De frequentie hiervan was lager in vergelijking met de groep die een vaste aanvangsdosis van 300 mg kreeg toegediend. Stoppen vanwege trombocytopenie, anemie en neutropenie kwam voor bij respectievelijk 3%, 3% en 2% van de patiënten.

Trombocytopenie

In PRIMA kreeg ongeveer 39% van de patiënten die met Zejula werden behandeld trombocytopenie van graad 3/4 in vergelijking met 0,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld, met een mediane tijd van eerste dosis tot eerste optreden van 22 dagen (spreiding: 15 tot 335 dagen) en met een mediane duur van 6 dagen (spreiding: 1 tot 374 dagen). Stoppen vanwege trombocytopenie kwam voor bij 4% van de patiënten die niraparib kregen.

In NOVA kreeg ongeveer 60% van de patiënten die Zejula ontvingen, trombocytopenie van enige graad, en 34% van de patiënten kreeg trombocytopenie graad 3/4. Bij patiënten met minder dan $180 \times 10^9/l$ trombocyten bij baseline kwamen trombocytopenie van enige graad en trombocytopenie graad 3/4 voor bij respectievelijk 76% en 45% van de patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan van trombocytopenie ongeacht de graad en trombocytopenie graad 3/4 was respectievelijk 22 en 23 dagen. Het percentage nieuwe gevallen van trombocytopenie na intensieve dosisaanpassingen die werden uitgevoerd gedurende de eerste twee maanden van behandeling vanaf cyclus 4 bedroeg 1,2%. De mediane duur van voorvallen van trombocytopenie ongeacht de graad was 23 dagen, en de mediane duur van trombocytopenie graad 3/4 was 10 dagen. Patiënten die worden behandeld met Zejula en trombocytopenie ontwikkelen, kunnen een verhoogd risico van hemorragie hebben. In het klinische programma werd trombocytopenie behandeld met bewaking van laboratoriumwaarden, dosisaanpassing en bloedplaatjestransfusie indien aangewezen (zie rubriek 4.2). Stoppen vanwege voorvallen van trombocytopenie (trombocytopenie en aantal bloedplaatjes verlaagd) kwam voor bij ongeveer 3% van de patiënten.

In het NOVA-onderzoek hadden 48 van de 367 (13%) patiënten bloeding met gelijktijdige trombocytopenie; alle bloedingsvoorvallen die gelijktijdig met trombocytopenie optraden, waren van graad 1 of 2 in ernst, met uitzondering van één voorval van petechiën en hematoom van graad 3 dat gelijktijdig met een ernstige bijwerking van pancytopenie werd waargenomen. Trombocytopenie kwam vaker voor bij patiënten met een aantal bloedplaatjes minder dan $180 \times 10^9/l$ bij baseline. Ongeveer 76% van de patiënten met lagere aantallen bloedplaatjes bij baseline ($< 180 \times 10^9/l$) die Zejula ontvingen, kreeg trombocytopenie ongeacht de graad en 45% van de patiënten kreeg trombocytopenie van graad 3/4. Pancytopenie is waargenomen bij $< 1%$ van de patiënten die niraparib kregen.

Anemie

In PRIMA kreeg 31% van de patiënten die met Zejula werden behandeld anemie van graad 3/4 in vergelijking met 2% van de patiënten die placebo kregen, met een mediane tijd van eerste dosis tot eerste optreden van 80 dagen (spreiding: 15 tot 533 dagen) en met een mediane duur van 7 dagen (spreiding: 1 tot 119 dagen). Stoppen vanwege anemie kwam voor bij 2% van de patiënten die niraparib kregen.

In NOVA kreeg ongeveer 50% van de patiënten anemie van enige graad, en 25% kreeg anemie graad 3/4. De mediane tijd tot het ontstaan van anemie ongeacht de graad was 42 dagen, en 85 dagen voor voorvallen van graad 3/4. De mediane duur van anemie ongeacht de graad was 63 dagen, en 8 dagen voor voorvallen van graad 3/4. Anemie van elke graad kan tijdens de behandeling met Zejula aanhouden. In het klinische programma werd anemie behandeld met bewaking van de laboratoriumwaarden, dosisaanpassing (zie rubriek 4.2) en indien aangewezen met transfusies met rode bloedcellen. Stoppen vanwege anemie kwam voor bij 1% van de patiënten.

Neutropenie

In PRIMA kreeg 21% van de patiënten die met Zejula werden behandeld neutropenie van graad 3/4 in vergelijking met 1% van de patiënten die placebo kregen, met een mediane tijd van eerste dosis tot eerste optreden van 29 dagen (spreiding: 15 tot 421 dagen) en met een mediane duur van 8 dagen (spreiding: 1 tot 42 dagen). Stoppen vanwege neutropenie kwam voor bij 2% van de patiënten die

niraparib kregen.

In NOVA kreeg ongeveer 30% van de patiënten die Zejula ontvingen, neutropenie van enige graad, en 20% van de patiënten kreeg neutropenie graad 3/4. De mediane tijd tot het ontstaan van neutropenie ongeacht de graad was 27 dagen, en 29 dagen voor voorvallen van graad 3/4. De mediane duur van neutropenie ongeacht de graad was 26 dagen, en 13 dagen voor voorvallen van graad 3/4. Daarnaast werd granulocyt-koloniestimulerende factor (GCSF) toegediend aan ongeveer 6% van de patiënten die met niraparib werden behandeld, als gelijktijdige behandeling van neutropenie. Stoppen vanwege voorvallen van neutropenie kwam voor bij 2% van de patiënten.

Hypertensie

In PRIMA kwam hypertensie van graad 3/4 voor bij 6% van de patiënten die met Zejula werden behandeld in vergelijking met 1% van de patiënten die placebo kregen, met een mediane tijd van eerste dosis tot eerste optreden van 50 dagen (spreiding: 1 tot 589 dagen) en met een mediane duur van 12 dagen (spreiding: 1 tot 61 dagen). Stoppen vanwege hypertensie kwam voor bij 0% van de patiënten.

In NOVA kwam hypertensie ongeacht de graad voor bij 19,3% van de patiënten die met Zejula werden behandeld. Hypertensie graad 3/4 kwam voor bij 8,2% van de patiënten. Hypertensie kon goed worden behandeld met antihypertensiva. Stoppen vanwege hypertensie kwam voor bij 1% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in geval van overdosering van Zejula en symptomen van overdosering zijn niet vastgesteld. In geval van een overdosering dienen artsen algemene ondersteunende maatregelen te nemen en symptomen te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX54.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Niraparib is een remmer van de poly(ADP-ribose)-polymerase- (PARP-)enzymen PARP1 en PARP2, die een rol spelen bij DNA-repair. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat remming van enzymatische PARP-activiteit en toegenomen vorming van PARP-DNA-complexen, met als gevolg DNA-schade, apoptose en celdood, betrokken kunnen zijn bij door niraparib geïnduceerde cytotoxiciteit. Toename van de door niraparib geïnduceerde cytotoxiciteit werd waargenomen in tumorcellijnen met of zonder deficiënties in de BRCA1 en 2-tumorsuppressorgenen. In orthotopische hooggradige xenograft-tumoren afkomstig van patiënten met sereuze ovariumkanker (PDX, *patient-derived xenograft*) en gegroeid in muizen, is aangetoond dat niraparib de tumorgroei vertraagt in mutant-BRCA1 en 2, in homologe recombinatie-(HR-)deficiënt wildtype-BRCA en in tumoren met wildtype-BRCA maar zonder detecteerbare HR-deficiëntie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Eerstelijnsonderhoudsbehandeling van eierstokkanker

PRIMA was een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek waarin patiënten (n = 733) met een complete of partiële respons op eerstelijnschemotherapie op basis van platina in een verhouding van 2:1 werden gerandomiseerd naar Zejula of overeenkomende placebo. PRIMA werd gestart met een aanvangsdosis van 300 mg eenmaal daags bij 475 patiënten (van wie 317 waren gerandomiseerd naar de groep met niraparib vs. 158 in de placebogroep) in continue cycli van 28 dagen. De aanvangsdosis in PRIMA werd veranderd met amendement 2 van het protocol. Vanaf dat moment kregen patiënten met een lichaamsgewicht bij baseline van ≥ 77 kg en een aantal bloedplaatjes bij baseline $\geq 150.000/\mu\text{l}$ dagelijks 300 mg (3 capsules van 100 mg) Zejula (n = 34) of placebo (3 capsules) (n = 21) terwijl patiënten met een lichaamsgewicht bij baseline van < 77 kg of een aantal bloedplaatjes bij baseline $< 150.000/\mu\text{l}$ dagelijks 200 mg (2 capsules van 100 mg) (n = 122) Zejula of placebo (2 capsules) (n = 61) kregen.

Patiënten werden gerandomiseerd na afronding van eerstelijnschemotherapie op basis van platina met/zonder operatie. Proefpersonen werden gerandomiseerd binnen 12 weken na de eerste dag van de laatste chemotherapiecyclus.

Proefpersonen hadden ≥ 6 en ≤ 9 cycli van op platina gebaseerde therapie. Na interval-debulkingchirurgie hadden proefpersonen ≥ 2 postoperatieve cycli van op platina gebaseerde therapie. Patiënten die bevacizumab hadden gekregen met chemotherapie, maar die geen bevacizumab als onderhoudsbehandeling konden krijgen, werden niet uitgesloten van het onderzoek. Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met een PARP-remmer, waaronder Zejula. Patiënten die neo-adjuvante chemotherapie kregen gevolgd door interval-debulkingchirurgie zouden zichtbare restziekte of geen restziekte kunnen hebben. Patiënten met ziekte in stadium III die volledige cytoreductie hadden (d.w.z. geen zichtbare restziekte) na primaire debulkingchirurgie werden uitgesloten. Randomisatie werd gestratificeerd naar beste respons tijdens het eerstelijnsplatinaregime (complete respons vs. partiële respons), neoadjuvante chemotherapie (NACT) (ja vs. nee) en homologe recombinatiedeficiëntie (HRD) -status [positief (HR-deficiënt) vs. negatief (HR-proficiënt) of niet vastgesteld]. Het testen op HRD werd uitgevoerd met gebruik van de HRD-test op tumorweefsel dat op het moment van de eerste diagnose werd verkregen. De CA-125-niveaus moeten tijdens de eerstelijnsbehandeling van de patiënt binnen het normale bereik liggen (of een CA-125-afname van $> 90\%$) en moeten gedurende ten minste 7 dagen stabiel zijn.

Patiënten begonnen met de behandeling op cyclus 1/dag 1 (C1/D1) met Zejula 200 of 300 mg of overeenkomende placebo, eenmaal daags toegediend in continue cycli van 28 dagen. Tijdens elke cyclus werden klinische bezoeken afgelegd (4 weken \pm 3 dagen).

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), zoals vastgesteld door geblindeerde, centrale, onafhankelijke beoordeling (BICR) volgens RECIST, versie 1.1. De totale overleving (OS) was een belangrijke secundaire doelstelling. Het testen op PFS werd hiërarchisch uitgevoerd: eerst in de HR-deficiënte populatie, vervolgens in de totale populatie. De mediane leeftijd van 62 varieerde van 32 tot 85 jaar bij patiënten die gerandomiseerd waren naar Zejula en 33 tot 88 jaar bij patiënten die gerandomiseerd werden naar placebo. 89 procent van alle patiënten was blank. 69 procent van de patiënten die gerandomiseerd waren naar Zejula en 71% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo, hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 bij onderzoeksbaseline. In de totale populatie had 65% van de patiënten ziekte in stadium III en 35% had ziekte in stadium IV. In de totale populatie was de primaire tumorplaats bij de meeste patiënten ($\geq 80\%$) de eierstok; de meeste patiënten ($> 90\%$) hadden tumoren met sereuze histologie. 67 procent van de patiënten kreeg NACT. 69 procent van de patiënten had een complete respons op de eerstelijnschemotherapie op basis van platina. In totaal hadden 6 patiënten op niraparib bevacizumab gekregen als eerdere behandeling voor hun eierstokkanker.

PRIMA liet een statistisch significante verbetering in PFS zien voor patiënten die gerandomiseerd waren naar Zejula in vergelijking met placebo in de HR-deficiënte en totale populatie (tabel 5 en afbeelding 1 en 2).

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder meer PFS na de eerste volgende therapie (PFS2) en OS (tabel 5).

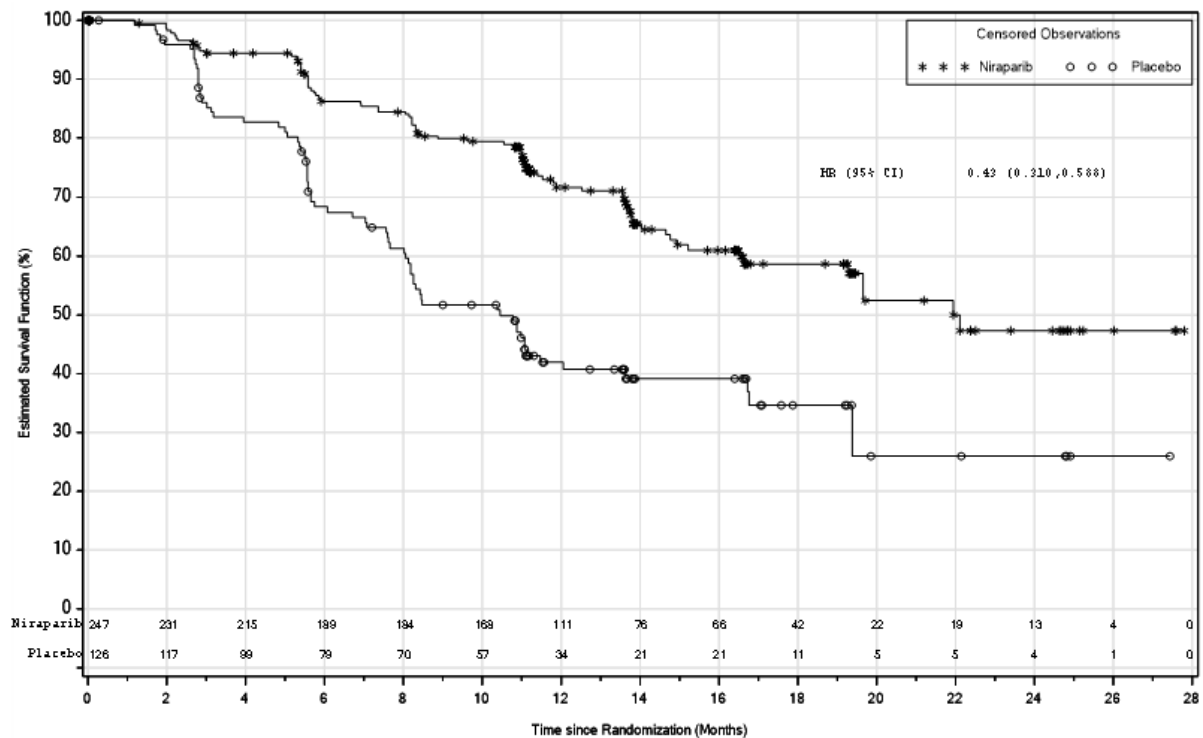
Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten – PRIMA (vastgesteld door middel van BICR)

	HR-deficiënte populatie		Totale populatie	
	Zejula (N = 247)	placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	placebo (N = 246)
Mediane PFS (95%-BI)	21,9 (19,3; NE)	10,4 (8,1; 12,1)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)
Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,43 (0,31; 0,59)		0,62 (0,50; 0,76)	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
PFS2 Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,84 (0,485; 1,453)		0,81 (0,577; 1,139)	
OS* Hazardratio (HR) (95%-BI)	0,61 (0,265; 1,388)		0,70 (0,44; 1,11)	

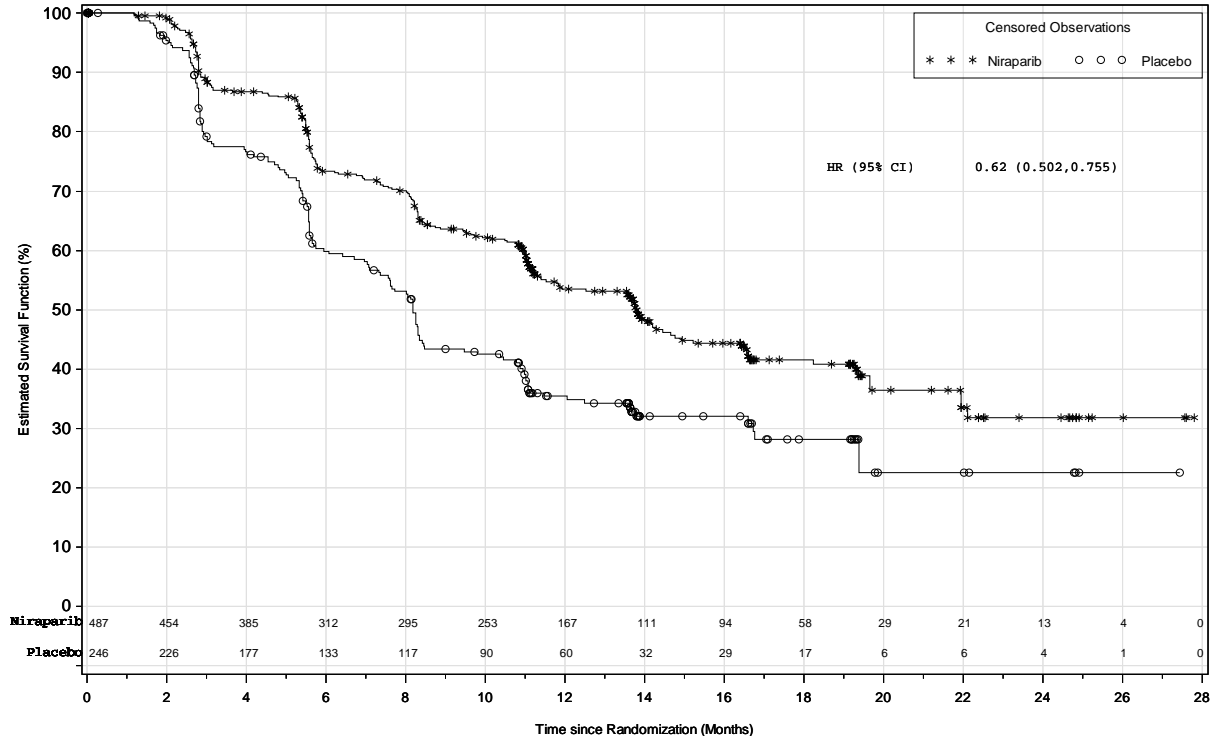
*Geschatte overleving twee jaar na randomisatie van 84% voor patiënten die Zejula kregen, in vergelijking met 77% van de patiënten die placebo kregen in de totale populatie op het moment van primaire PFS-analyse.

Gegevens van PFS2 en OS zijn op dit moment nog niet matuur.

Afbeelding 1: Progressievrije overleving bij patiënten met HR-deficiënte tumoren (ITT-populatie, N = 373)



Afbeelding 2: Progressievrije overleving in de totale populatie (ITT-populatie, N = 733)



Subgroepanalyses

Binnen de HR-deficiënte populatie werd een hazardratio van 0,40 (95%-BI [0,27; 0,62]) gezien bij de subgroep patiënten met *BRCAMut*-eierstokkanker (N = 223). In de subgroep met HR-deficiënte patiënten zonder een *BRCA*-mutatie (N = 150) werd een hazardratio van 0,50 (95%-BI [0,31; 0,83])

gezien. In de HR-proficiënte populatie (N = 249) werd een hazardratio van 0,68 (95%-BI [0,49; 0,94]) gezien.

In verkennende subgroepanalyses van patiënten die een dosis van 200 of 300 mg Zejula kregen toegediend op basis van gewicht of het aantal bloedplaatjes bij baseline, werd een vergelijkbare werkzaamheid (door de onderzoeker beoordeelde PFS) gezien met een hazardratio van 0,54 (95%-BI [0,33; 0,91]) in de HR-deficiënte populatie en met een hazardratio van 0,68 (95%-BI [0,49; 0,94]) in de totale populatie. In de HR-proficiënte subgroep leek de dosis van 200 mg te leiden tot een lager behandel-effect in vergelijking met de dosis van 300 mg.

Onderhoudsbehandeling van gerecidiveerde eierstokkanker

De veiligheid en werkzaamheid van niraparib als onderhoudsbehandeling werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, internationaal fase 3-onderzoek (NOVA) bij patiënten met recidiverende, overwegend hooggradige, sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker die gevoelig waren voor platina, hetgeen werd gedefinieerd als complete respons (CR) of partiële respons (PR) gedurende meer dan zes maanden op hun voorlaatste op platina gebaseerde behandeling. Om in aanmerking te komen voor behandeling met niraparib dient de patiënt respons te vertonen (CR of PR) na voltooiing van de laatste op platina gebaseerde behandeling. De gehalten CA-125 dienen normaal te zijn (of een afname van CA-125 > 90% ten opzichte van baseline) na hun laatste platinabehandeling, en dienen gedurende ten minste 7 dagen stabiel te zijn. Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met een PARP-remmer, waaronder Zejula. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname werden aan één van twee cohorten toegewezen op basis van de resultaten van een *BRCA*-kiembaanmutatietest. Binnen elk cohort werden patiënten gerandomiseerd waarbij ze in een verhouding van 2:1 werden ingedeeld bij niraparib en placebo. Patiënten werden aan het *gBRCA*mut-cohort toegewezen op basis van bloedmonsters voor *gBRCA*-analyse die voorafgaand aan randomisatie waren afgenomen. Het testen op *tBRCA*-mutatie en HRD werd uitgevoerd met gebruik van de HRD-test op tumorweefsel dat op het moment van de eerste diagnose of op het moment van recidief werd verkregen.

Randomisatie binnen elke cohort werd gestratificeerd naar de tijd tot progressie na de voorlaatste platinabehandeling vóór opname in het onderzoek (6 tot < 12 maanden en \geq 12 maanden), wel of geen gebruik van bevacizumab in samenhang met het voorlaatste of laatste platinaregime en de beste respons tijdens het meest recente platinaregime (complete respons en partiële respons).

Patiënten begonnen met de behandeling op cyclus 1/dag 1 (C1/D1) met niraparib 300 mg of overeenkomende placebo, eenmaal daags toegediend in continue cycli van 28 dagen. Tijdens elke cyclus werden klinische bezoeken afgelegd (4 weken \pm 3 dagen).

In het NOVA-onderzoek had 48% van de patiënten een dosisonderbreking in cyclus 1. Ongeveer 47% van de patiënten startte in cyclus 2 met een verlaagde dosis.

De vaakst gebruikte dosis bij met niraparib behandelde patiënten in het NOVA-onderzoek was 200 mg.

Progressievrije overleving werd vastgesteld volgens RECIST-criteria (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versie 1.1) of klinische klachten en verschijnselen en verhoogd CA-125. PFS werd gemeten vanaf het moment van randomisatie (die tot maximaal 8 weken na voltooiing van het chemotherapieregime plaatsvond) tot ziekteprogressie of overlijden.

De primaire-werkzaamheidsanalyse voor PFS werd vastgesteld door geblindeerde, centrale, onafhankelijke beoordeling en was prospectief gedefinieerd en afzonderlijk beoordeeld voor het *gBRCA*mut-cohort en het non-*gBRCA*mut-cohort.

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren chemotherapievrij interval (CFI, *chemotherapy-free interval*), tijd tot eerstvolgende therapie (TFST, *time to first subsequent therapy*), PFS na de eerstvolgende therapie (PFS2), tijd tot tweede volgende therapie (TSST, *time to second subsequent therapy*) en totale overleving (OS, *overall survival*).

Demografische gegevens, ziektekenmerken bij baseline en voorgeschiedenis van eerdere behandelingen waren over het algemeen goed in evenwicht tussen de niraparib- en placebogroepen in het *gBRCA*mut-cohort (n = 203) en het non-*gBRCA*mut-cohort (n = 350). De mediane leeftijden varieerden binnen de behandelingen en de cohorten van 57 tot 63 jaar. De primaire tumorlocatie was bij de meeste patiënten (> 80%) binnen elk cohort het ovarium; de meeste patiënten (> 84%) hadden tumoren met een sereuze histologie. Een groot deel van de patiënten in beide behandelgroepen in beide cohorten had drie of meer eerdere chemotherapielijnen gekregen, waaronder 49% en 34% van de patiënten die niraparib kregen in respectievelijk het *gBRCA*mut- en het non-*gBRCA*mut-cohort. De meeste patiënten waren in de leeftijd van 18-64 jaar (78%), blank (86%) en hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 (68%).

In het *gBRCA*mut-cohort was het mediane aantal behandelingscycli in de niraparibgroep hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 14 en 7 cycli). In de niraparibgroep zetten meer patiënten de behandeling langer dan 12 maanden door dan in de placebogroep (respectievelijk 54,4% en 16,9%).

In het gehele *gBRCA*mut-cohort was het mediane aantal behandelingscycli in de niraparibgroep hoger dan in de placebogroep (respectievelijk 8 en 5 cycli). In de niraparibgroep zetten meer patiënten de behandeling langer dan 12 maanden door dan in de placebogroep (respectievelijk 34,2% en 21,1%).

Het onderzoek behaalde zijn primaire doel van statistisch significant verbeterde PFS bij onderhoudstherapie met niraparib als monotherapie, vergeleken met placebo, in het *gBRCA*mut-cohort (HR 0,27; 95%-BI* 0,173; 0,410; p < 0,0001) en in het gehele non-*gBRCA*mut-cohort (HR 0,45; 95%-BI* 0,338; 0,607; p < 0,0001). In tabel 6 en afbeeldingen 3 en 4 worden de resultaten weergegeven voor het primaire eindpunt PFS voor de primaire populaties voor de werkzaamheid (*gBRCA*mut-cohort en het gehele non-*gBRCA*mut-cohort). Een sensitiviteitsanalyse van de door de onderzoeker beoordeelde PFS liet de volgende resultaten zien voor het *gBRCA*mut-cohort: HR 0,27 (95%-BI*, 0,182; 0,401; p < 0,0001); mediane PFS 14,8 maanden (95%-BI*, 12,0; 16,6) voor niraparib en mediane PFS 5,5 maanden (95%-BI*, 4,9; 7,2) voor placebo, en voor het non-*gBRCA*mut-cohort: HR 0,53 (95%-BI*, 0,405; 0,683; p < 0,0001); mediane PFS 8,7 maanden (95%-BI*, 7,3; 10,0) voor niraparib en mediane PFS 4,3 maanden (95%-BI*, 3,7; 5,5) voor placebo.

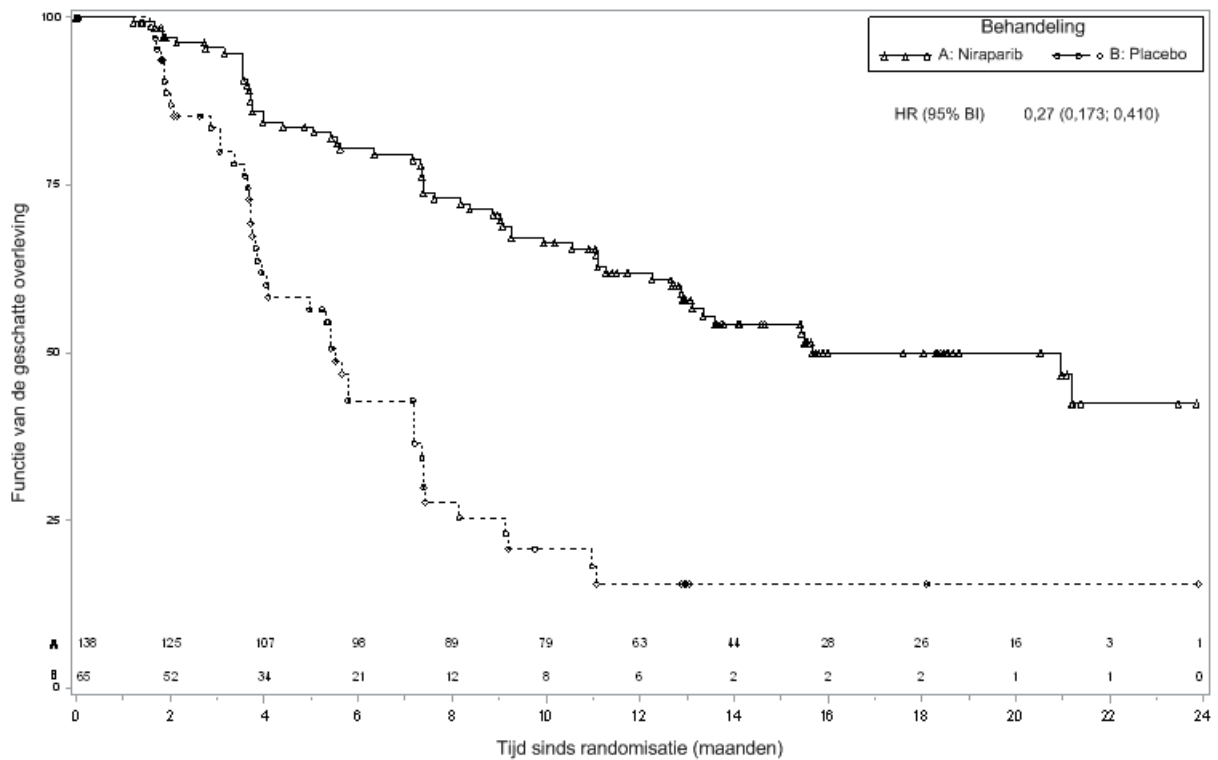
Tabel 6: Samenvatting van de resultaten voor de primaire doelstelling in het NOVA-onderzoek

	<i>gBRCA</i> mut-cohort		Non- <i>gBRCA</i> mut-cohort	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
Mediane PFS (95%-BI*)	21,0 (12,9; NB)	5,5 (3,8; 7,2)	9,3 (7,2; 11,2)	3,9 (3,7; 5,5)
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
Hazardratio (HR) (Nir:plac) (95%-BI*)	0,27 (0,173; 0,410)		0,45 (0,338; 0,607)	

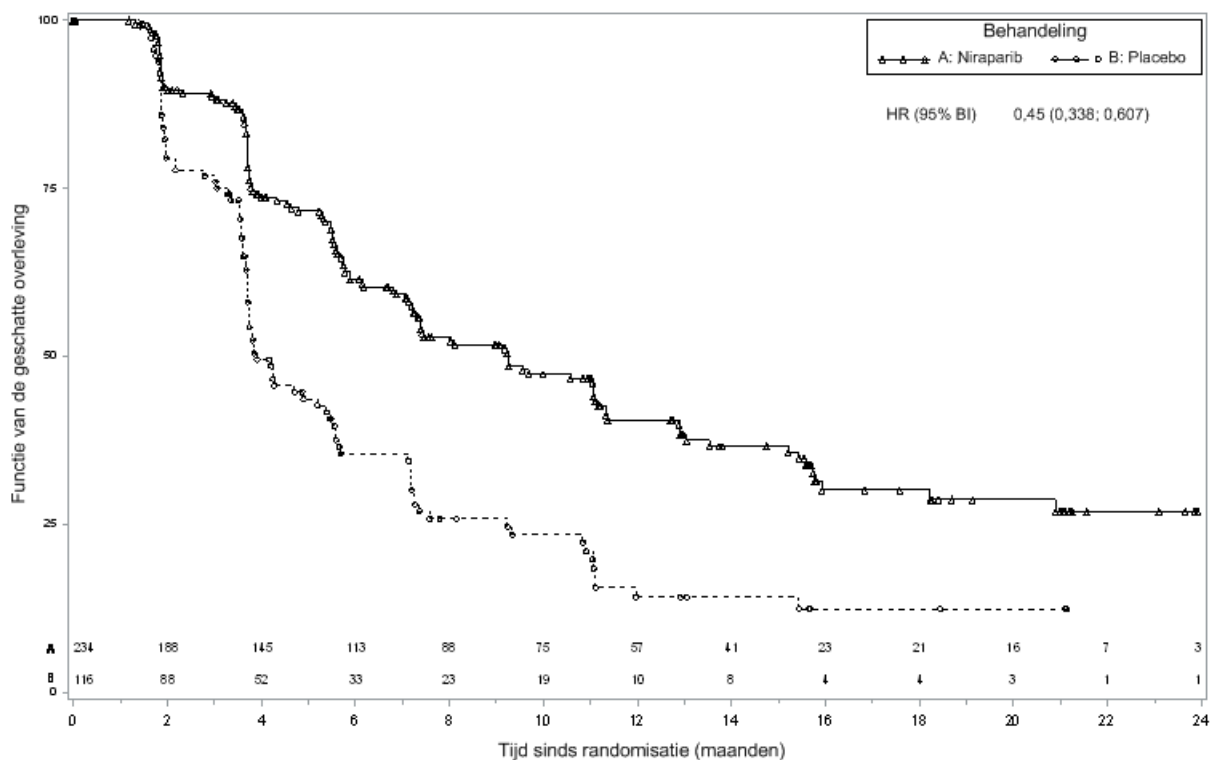
* BI geeft het betrouwbaarheidsinterval aan.

Voorafgaand aan het deblinderen van het onderzoek werden tumoren van patiënten getest op aanwezigheid van HRD met een experimentele HRD-test die drie indirecte maten voor tumorgenoominstabiliteit beoordeelt: verlies van heterozygositeit, onbalans van allelische telomeren (TAI, *telomeric allelic imbalance*) en grootschalige statustransities. In de HR-deficiënte groep was de hazardratio 0,38 (95%-BI 0,243 - 0,586; p < 0,0001). In de HR-proficiënte groep was de hazardratio 0,58 (95%-BI 0,361 - 0,922; p < 0,0226). De experimentele test kon geen onderscheid maken tussen patiënten die wel en patiënten die geen baat zouden hebben bij onderhoudstherapie met niraparib.

Afbeelding 3: Kaplan-Meierplot voor progressievrije overleving in het *gBRCA*mut-cohort, gebaseerd op beoordeling door de IRC (ITT-populatie, N = 203)



Afbeelding 4: Kaplan-Meierplot voor progressievrije overleving in het gehele non-*gBRCA*mut-cohort, gebaseerd op beoordeling door de IRC (ITT-populatie, N = 350)



De secundaire eindpunten CFI, TFST en PFS2 toonden een statistisch significant en aanhoudend behandel-effect ten gunste van de groep die met niraparib werd behandeld, in het *gBRCA*mut-cohort en het gehele non-*gBRCA*mut-cohort (tabel 7).

Tabel 7: Secundaire eindpunten*

Eindpunt	gBRCAmut		non-gBRCAmut	
	Zejula N = 138	Placebo N = 65	Zejula N = 234	Placebo N = 116
Chemotherapievrij interval				
Mediane waarde (95%-BI) – maanden	22,8 (17,9-NB)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Hazardratio (95%-BI)	0,26 (0,17-0,41)		0,50 (0,37-0,67)	
Tijd tot eerstvolgende behandeling				
Mediane waarde (95%-BI) – maanden	21,0 (17,5-NB)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
p-waarde	< 0,001		< 0,001	
Hazardratio (95%-BI)	0,31 (0,21-0,48)		0,55 (0,41-0,72)	
Progressievrije overleving 2				
Mediane waarde (95%-BI) – maanden	25,8 (20,3-NB)	19,5 (13,3-NB)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
p-waarde	0,006		0,03	
Hazardratio (95%-BI)	0,48 (0,28-0,82)		0,69 (0,49-0,96)	

*BI staat voor betrouwbaarheidsinterval, gBRCAmut voor BRCA-kiembaanmutatie, en NB voor niet bereikt

PRO-gegevens (PRO, *Patient Reported Outcome*) afkomstig van gevalideerde enquête-tools (FOSI en EQ-5D) wijzen erop dat met niraparib behandelde patiënten geen verschil met placebo rapporteerden bij onderdelen die geassocieerd zijn met de kwaliteit van leven (QoL, *Quality of Life*).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zejula in alle subgroepen van pediatrische patiënten met ovariumcarcinoom (met uitzondering van rhabdomyosarcoom en kiemceltumoren).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg niraparib onder nuchtere condities was niraparib binnen 30 minuten in plasma meetbaar, en de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van niraparib werd in ongeveer 3 uur bereikt [804 ng/ml (% VC: 50,2%)]. Na meerdere orale doses niraparib van 30 mg tot 400 mg eenmaal daags was de accumulatie van niraparib ongeveer twee- tot drievoudig.

De systemische blootstellingen (C_{max} en AUC) aan niraparib namen dosisevenredig toe wanneer de dosis niraparib steeg van 30 mg tot 400 mg. De absolute biologische beschikbaarheid van niraparib is ongeveer 73%, wat wijst op een minimaal 'first pass'-effect. In een farmacokinetische populatieanalyse van niraparib werd de interindividuele variabiliteit in biologische beschikbaarheid geschat op een variatiecoëfficiënt (VC) van 31%.

Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd had geen significante invloed op de farmacokinetiek van niraparib, na toediening van 300 mg niraparib.

Distributie

Niraparib was voor een matig deel eiwitgebonden in humaan plasma (83,0%), voornamelijk aan serumalbumine. In een populatiefarmacokinetische analyse van niraparib bedroeg het schijnbare distributievolume (V_d/F) bij kankerpatiënten 1.311 l (op basis van een patiënt van 70 kg) (VC 116%), wat wijst op een extensieve distributie van niraparib over de weefsels.

Biotransformatie

Niraparib wordt vooral door carboxylesterases (CE's) gemetaboliseerd, waarbij een belangrijke inactieve metaboliet, M1, wordt gevormd. In een onderzoek naar de massabalans waren M1 en M10 (de vervolgens gevormde M1-glucuroniden) de belangrijkste circulerende metabolieten.

Eliminatie

Na een enkelvoudige, orale dosis niraparib van 300 mg varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van niraparib van 48 tot 51 uur (ongeveer 2 dagen). In een populatiefarmacokinetische analyse was de schijnbare totale klaring (CL/F) van niraparib bij kankerpatiënten 16,5 l/uur (VC 23,4%).

Niraparib wordt vooral via de lever en gal en via de nieren uitgescheiden. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg [14 C]-niraparib werd gemiddeld 86,2% (spreiding 71% tot 91%) van de dosis binnen een periode van 21 dagen teruggevonden in de urine en feces. In de urine werd 47,5% (spreiding 33,4% tot 60,2%) van de radioactiviteit van de dosis teruggevonden en in de feces 38,8% (spreiding 28,3% tot 47,0%). In gepoolde monsters die over een periode van 6 dagen waren verzameld, werd 40,0% van de dosis voornamelijk als metabolieten teruggevonden in de urine, en 31,6% van de dosis werd voornamelijk als onveranderd niraparib teruggevonden in de feces.

Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis

In de populatiefarmacokinetische analyse hadden patiënten met lichte (creatinineklaring 60-90 ml/min) en matige (30-60 ml/min) nierfunctiestoornissen een licht verminderde niraparibklaring in vergelijking met personen met een normale nierfunctie (7-17% hogere blootstelling bij lichte en 17-38% hogere blootstelling bij matige nierfunctiestoornissen). Het verschil in blootstelling wordt niet beschouwd als een rechtvaardiging voor dosisaanpassing. Er werden in klinische onderzoeken geen patiënten gevonden die een bestaande ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in eindstadium hadden en hemodialyse ondergingen (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

In de populatiefarmacokinetische analyse van gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten hadden bestaande lichte en matige leverfunctiestoornissen geen invloed op de klaring van niraparib. De farmacokinetiek van niraparib is niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Gewicht, leeftijd en ras

Een hoger gewicht bleek het distributievolume van niraparib te verhogen in de populatiefarmacokinetische analyse. Er werd geen invloed van het gewicht vastgesteld op de klaring van niraparib of de algehele blootstelling. Een dosisaanpassing aan het lichaamsgewicht is vanuit farmacokinetisch oogpunt niet gerechtvaardigd.

Een hogere leeftijd bleek de klaring van niraparib te verlagen in de populatiefarmacokinetische analyse. De gemiddelde blootstelling bij een 91-jarige patiënt was naar verwachting 23% hoger dan bij

een 30-jarige patiënt. De invloed van leeftijd wordt niet beschouwd als een rechtvaardiging voor dosisaanpassing.

Er zijn onvoldoende gegevens over diverse rassen om een conclusie te trekken over de invloed van ras op de farmacokinetiek van niraparib.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van niraparib bij pediatrische patiënten te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

In vitro remde niraparib de dopaminetransporter DAT bij concentratieniveaus die lager waren dan de blootstellingsniveaus bij mensen. Bij muizen verhoogden enkelvoudige doses niraparib de intracellulaire concentraties van dopamine en metabolieten in de cortex. Verminderde bewegingsactiviteit werd in één van de twee onderzoeken met enkelvoudige doses in muizen gezien. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Er werd geen effect op de gedragsparameters en/of neurologische parameters waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden, bij geschatte CZS-blootstellingsniveaus die ongeveer gelijk waren aan of lager waren dan de verwachte therapeutische blootstellingsniveaus.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Een daling van de spermatogenese werd bij ratten en honden waargenomen bij blootstellingen die lager waren dan de blootstellingen die in de klinische situatie worden gezien en deze was voor een groot deel reversibel binnen 4 weken na het stoppen van de dosering.

Genotoxiciteit

Niraparib was niet mutageen in een bacteriële omgekeerde-mutatie-analyse (Ames-test), maar was clastogeen *in vitro* in een chromosoomaberratietest bij zoogdieren en *in vivo* in een micronucleustest in beenmerg van ratten. Deze clastogeniciteit is consistent met de genomische instabiliteit ten gevolge van de primaire farmacologie van niraparib en wijst op een potentieel voor genotoxiciteit bij mensen.

Reproductietoxiciteit

Er is geen onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met niraparib.

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met niraparib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

Capsulewand

Titaniumdioxide (E 171)
Gelatine
Briljantblauw FCF (E 133)

Erytrosine (E 127)
Tartrazine (E 102)

Drukinkt

Schellak (E 904)
Propyleenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxide (E 525)
Zwart ijzeroxide (E 172)
Natriumhydroxide (E 524)
Povidon (E 1201)
Titaniumdioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses van aclar/PVC/aluminiumfolie, in dozen van 84 × 1, 56 × 1 en 28 × 1 harde capsules.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

27/10/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid van niraparib verder te onderzoeken bij de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV) die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina, moet de vergunninghouder de definitieve analyse voor OS en bijgewerkte analyses voor TFST, PFS-2 en de uitkomsten met betrekking tot de volgende behandeling tegen kanker van het PRIMA-onderzoek indienen.	31 december 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zejula 100 mg harde capsules
niraparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat niraparibtosylaatomonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose en tartrazine (E 102). **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

84 × 1 harde capsule

56 × 1 harde capsule

28 × 1 harde capsule

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZEJULA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zejula 100 mg capsules
niraparib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zejula 100 mg harde capsules niraparib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zejula en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zejula en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Zejula en hoe werkt het?

Zejula bevat de werkzame stof niraparib. Niraparib is een type geneesmiddel tegen kanker dat een PARP-remmer wordt genoemd. PARP-remmers blokkeren een enzym met de naam poly[adenosinedifosfaatribose]polymerase (PARP). PARP helpt cellen bij het repareren van beschadigd DNA, dus door dit enzym te blokkeren kan het DNA van kankercellen niet worden gerepareerd. Dit leidt tot de dood van tumorcellen, en helpt zo om de kanker onder controle te brengen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zejula wordt bij volwassen vrouwen gebruikt voor de behandeling van kanker van de eierstokken, de eileiders (de delen van het vrouwelijke voortplantingsstelsel die de eierstokken met de baarmoeder verbinden) of het buikvlies (het vlies dat om de buikorganen ligt).

Het wordt gebruikt nadat de kanker:

- gereageerd heeft op de eerste behandeling met chemotherapie op basis van platina of
- is teruggekomen (gereciveerd) nadat de kanker gereageerd heeft op eerdere behandeling met standaard chemotherapie op basis van platina.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat of terwijl u dit middel inneemt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

Lage aantallen bloedcellen

Zejula verlaagt uw aantallen bloedcellen, zoals uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede ofwel anemie), witte bloedcellen (neutropenie) of bloedplaatjes (trombocytopenie). Klachten en verschijnselen waarop u moet letten zijn onder andere koorts of infectie, en ongewone bloeditstoringen of bloedingen (zie voor meer informatie rubriek 4). Uw arts zal uw bloed tijdens uw gehele behandeling regelmatig onderzoeken.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

In zelden voorkomende gevallen kunnen lage aantallen bloedcellen een teken zijn van ernstige problemen met het beenmerg, zoals 'myelodysplastisch syndroom' (MDS) of 'acute myeloïde leukemie' (AML). Het kan zijn dat uw arts uw beenmerg wil testen om te controleren op deze problemen.

Hoge bloeddruk

Zejula kan hoge bloeddruk veroorzaken, die in sommige gevallen ernstig kan zijn. Uw arts zal tijdens uw gehele behandeling regelmatig uw bloeddruk meten. Hij of zij kan u ook geneesmiddelen geven om hoge bloeddruk te behandelen en uw dosis Zejula aanpassen, als dat nodig is. Uw arts kan u aanraden thuis uw bloeddruk te controleren en u vertellen wanneer u met hem of haar contact moet opnemen als uw bloeddruk hoger wordt.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Een zeldzame neurologische bijwerking die het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) wordt genoemd, is in verband gebracht met de behandeling met Zejula. Als u last krijgt van hoofdpijn, veranderingen in uw gezichtsvermogen, verwardheid of een toeval met of zonder een hoge bloeddruk, neem dan contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zejula mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 18 jaar. Dit geneesmiddel is in deze leeftijdsgroep niet onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Zejula nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap

Zejula mag niet tijdens de zwangerschap worden ingenomen, omdat het schadelijk kan zijn voor uw baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u betrouwbare anticonceptie gebruiken in de periode dat u Zejula inneemt en nadat u uw laatste dosis heeft ingenomen, moet u nog 1 maand doorgaan met het gebruik van betrouwbare anticonceptie. Uw arts zal u vragen met een zwangerschapstest te bevestigen dat u niet zwanger bent voordat u begint met uw behandeling. Neem direct contact op met uw arts als u zwanger wordt in de periode dat u Zejula inneemt.

Borstvoeding

Zejula mag niet worden ingenomen als u borstvoeding geeft, omdat niet bekend is of het in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft, moet u daarmee stoppen voordat u begint met het innemen van Zejula. Pas 1 maand na het innemen van uw laatste dosis mag u weer beginnen met het geven van borstvoeding. Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wanneer u Zejula inneemt, kan u zich daardoor zwak, vermoeid of duizelig voelen. Dit kan uw

vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken beïnvloeden. Wees voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

Zejula bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Zejula bevat tartrazine (E 102)

Dit kan allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voor eierstokkanker die gereageerd heeft op de eerste behandeling met chemotherapie op basis van platina

De aanbevolen startdosering is 200 mg (twee capsules van 100 mg), eenmaal per dag samen ingenomen, met of zonder voedsel. Als u, voordat u met de behandeling begint, meer dan 77 kg weegt en uw aantal bloedplaatjes meer dan 150.000/ μ l is, is de aanbevolen startdosering 300 mg (drie capsules van 100 mg), eenmaal per dag samen ingenomen, met of zonder voedsel.

Voor eierstokkanker die terug is gekomen (gerecidiveerd)

De aanbevolen startdosering is 300 mg (drie capsules van 100 mg), eenmaal per dag samen ingenomen, met of zonder voedsel.

Neem Zejula elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in. Als u Zejula inneemt als u naar bed gaat, kan dit helpen om misselijkheid onder controle te houden.

Slik de capsules in hun geheel door met wat water. Kauw niet op de capsules en maak ze niet fijn.

Uw arts kan een lagere dosis aanbevelen als u bijwerkingen krijgt (zoals misselijkheid, vermoeidheid, ongewone bloeding/bloeduitstorting, bloedarmoede).

Uw arts zal u regelmatig controleren, en normaal gesproken gaat u door met het innemen van Zejula zolang u daar baat bij heeft en geen last heeft van onaanvaardbare bijwerkingen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dan uw normale dosis heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen extra dosis als u een dosis heeft overgeslagen of als u heeft gebraakt nadat u Zejula had ingenomen. Neem uw volgende dosis op de geplande tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ERNSTIGE bijwerkingen krijgt, waarvoor u mogelijk spoedeisende medische behandeling nodig heeft:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Bloeduitstorting of langer dan gewoonlijk bloeden als u zichzelf bezeert – dit kunnen tekenen zijn van een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie).
- Kortademig zijn, zich heel vermoeid voelen, een bleke huid hebben of een snelle hartslag – dit kunnen tekenen zijn van een tekort aan rode bloedcellen (anemie).
- Koorts of infectie – een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie) kan de kans dat u een infectie krijgt verhogen. Teken hiervan kunnen zijn: koorts, koude rillingen, zich zwak of verward voelen, hoesten, pijn of een branderig gevoel bij het plassen. Sommige infecties kunnen ernstig en dodelijk zijn.
- Afname van het aantal witte bloedcellen in het bloed (leukopenie).

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Allergische reactie (inclusief ernstige allergische reactie die levensbedreigend kan zijn). Teken hiervan zijn onder meer verhoogde en jeukende uitslag (netelroos) en zwelling - soms van het gezicht of de mond (angio-oedeem), wat ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt, en flauwvallen of bewustzijnsverlies.

Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 personen)

- Een plotselinge verhoging van uw bloeddruk, wat een medisch spoedgeval kan zijn dat zou kunnen leiden tot orgaanschade of dat levensbedreigend kan zijn.
- Een hersenaandoening met klachten waaronder een aanval van epilepsie (toeval), hoofdpijn, verwardheid en veranderingen in uw gezichtsvermogen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom of PRES), wat een medisch spoedgeval is dat zou kunnen leiden tot orgaanschade of dat levensbedreigend kan zijn.

Neem contact op met uw arts als u een andere bijwerking krijgt. Dit kunnen onder andere de volgende bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Zich misselijk voelen (nausea)
- Brandend maagzuur (dyspepsie)
- Afgenomen aantal witte bloedcellen in het bloed
- Afgenomen aantal bloedplaatjes in het bloed
- Afgenomen aantal rode bloedcellen in het bloed (anemie)
- Zich vermoeid voelen
- Gevoel van zwakheid
- Verstopping (obstipatie)
- Braken
- Maagpijn
- Niet kunnen slapen
- Hoofdpijn
- Verminderde eetlust
- Loopneus of verstopte neus
- Diarree
- Kortademigheid
- Rugpijn
- Gewrichtspijn
- Hoge bloeddruk
- Verstoorde spijsvertering (indigestie)
- Duizeligheid
- Hoesten
- Urineweginfectie
- Hartkloppingen (gevoel alsof uw hart slagen overslaat of harder klopt dan normaal)

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Zonnebrand-achtige reacties na blootstelling aan licht

- Gezwollen voeten, enkels, benen en/of handen
- Lage kaliumgehaltenes in het bloed
- Ontsteking of zwelling van de luchtwegen tussen de mond en neus en de longen, bronchitis
- Opgezwollen buik
- Zich bezorgd, zenuwachtig of ongemakkelijk voelen
- Gevoel van neerslachtigheid, depressie
- Bloedneus
- Gewichtsafname
- Spierpijn
- Roze oog
- Snelle hartslag die duizeligheid, pijn op de borst of ademnood kan veroorzaken
- Droge mond
- Ontsteking in de mond en/of het spijsverteringskanaal
- Huiduitslag
- Verhoogde bloedwaarden
- Afwijkende uitslagen van bloedonderzoek
- Ongewone smaak in de mond

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Afname van de aantallen rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes
- Verwarde toestand
- Ontsteking van de longen die kortademigheid en ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken (niet-infectieuze pneumonitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat er beschadigingen of tekenen van manipulatie van de verpakking zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is niraparib. Elke harde capsule bevat niraparibtosylaatomonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib.

- De andere stoffen in dit middel (hulpstoffen) zijn:
inhoud van de capsule: magnesiumstearaat, lactosemonohydraat
wand van de capsule: titaniumdioxide (E 171), gelatine, briljantblauw FCF (E 133), erytrosine (E 127), tartrazine (E 102)
drukinkt: schellak (E 904), propyleenglycol (E 1520), kaliumhydroxide (E 525), zwart ijzeroxide (E 172), natriumhydroxide (E 524), povidon (E 1201) en titaniumdioxide (E 171).

Dit geneesmiddel bevat lactose en tartrazine – zie rubriek 2 voor meer informatie.

Hoe ziet Zejula eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zejula harde capsules hebben een witte, ondoorzichtige romp en een paarse, ondoorzichtige dop. Op de witte, ondoorzichtige romp van de capsule staat in zwarte inkt '100 mg' gedrukt, en op de paarse dop van de capsule staat in witte inkt 'Niraparib' gedrukt. De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder.

De harde capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen van

- 84 × 1 harde capsule
- 56 × 1 harde capsule
- 28 × 1 harde capsule

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 10/2020.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.