

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, matowa kapsułka twarda rozmiaru 0, oznaczona „OLAPARIB 50 mg” oraz logo koncernu AstraZeneca czarnym atramentem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjentki obecności mutacji genu podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene, BRCA*) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację *BRCA* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (patrz punkt 5.1).

Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami *BRCA*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjentka pominie dawkę produktu Lynparza, powinna przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

Pacjentki w podeszłym wieku

U pacjentek w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentek w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Nie badano wpływu niewydolności nerek na ekspozycję na produkt Lynparza. Produkt Lynparza może być podawany u pacjentek z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min).

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentek z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) lub z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), a bezpieczeństwo i skuteczność produktu w tych grupach nie zostały określone. Dlatego produkt Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z niewydolnością nerek.

Produkt Lynparza może być zastosowany u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko a wtedy pacjentka musi być uważnie obserwowana w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Nie badano wpływu niewydolności wątroby na ekspozycję na produkt Lynparza. Z tego względu produkt Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy większe niż 1,5-krotność górnej granicy normy), jako że bezpieczeństwo i skuteczność leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjentki rasy niekawkaskiej

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentek rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w stanie sprawności w stopniu 2–4

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w stanie sprawności w stopniu 2–4.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentek leczonych olaparybem zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny mieścić się w zakresie normy lub odpowiadać stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.

W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

U niewielkiej liczby pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi zgłaszano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (ang. *MDS/AML*); w większości przypadków zakończonych zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których wystąpił wtórny MDS/AML był różny i wynosił od < 6 miesięcy do > 2 lat. Przypadki miały charakterystykę typową dla wtórnego zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) związanej z leczeniem przeciwnowotworowym. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; w większości przypadki te wystąpiły u nosicieli dziedzicznych mutacji gBRCA, a u niektórych chorych stwierdzano występowanie nowotworów złośliwych lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wszystkie chore otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny, a wiele z nich otrzymywało także inne substancje uszkadzające DNA oraz było poddawanych radioterapii. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS oraz (lub) AML w okresie leczenia produktem Lynparza, zaleca się wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia. Jeżeli zalecane jest zastosowanie u pacjentki dodatkowego leczenia przeciwnowotworowego, należy zaprzestać podawania produktu Lynparza i nie należy go stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Zapalenie płuc

Występowanie stanu zapalenia płuc zgłaszano u niewielkiej liczby pacjentek przyjmujących olaparyb; w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Przypadki zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca u pacjentki uprzednio podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub w przypadku wystąpienia odchyień od normy w badaniach radiologicznych, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania olaparybu (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować letalne uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie letalnych wad i malformacji przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Nie należy stosować produktu Lynparza podczas ciąży ani i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania olaparybu z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent, który już przyjmuje olaparyb, wymaga leczenia produktem leczniczym będącym inhibitorem CYP3A4 lub inhibitorem glikoproteiny P, zaleca się ściśle monitorowanie w celu wykrycia objawów niepożądanych oraz wdrożenie postępowania w przypadku wystąpienia tych objawów, w tym zmniejszenie dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań interakcji międzylekowych olaparybu.

Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z olaparybem oraz ściśle monitorować pacjentów.

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych leków na olaparyb

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu znanych inhibitorów i induktorów CYP3A. Z tego względu zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania olaparybu ze znanymi silnymi inhibitorami (np. itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, wzmocnione inhibitory proteaz, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub induktorami (np. fenobarbital,

fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina oraz ziele dziurawca) tych izoenzymów (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp. Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu znanych inhibitorów i induktorów P-gp na olaparyb.

Oddziaływanie olaparybu na inne leki

Olaparyb może hamować CYP3A4 w warunkach *in vitro* i nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty tego enzymu w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność, gdy substraty CYP3A4 stosuje się jednocześnie z olaparybem; szczególnie dotyczy to produktów leczniczych o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyna, cyzapryd, cyklosporyna, alkaloidy sporyszu, fentanyl, pimozyd, syrolimus, takrolimus oraz kwetiapina).

Zdolność olaparybu do indukowania CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp nie jest znana i nie można wykluczyć, że zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych oraz białka transportowego. Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz również punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb może być inhibitorem P-gp i jest inhibitorem BRCP, OATP1B1, OCT1 oraz OCT2. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty P-gp (np. statyny, digoksyna, dabigatran, kolchicyna), BRCP (np. metotreksat, rozuwastatyna oraz sulfasalazyna), OATP1B1 (e.g. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metformina) oraz OCT2 (np. kreatynina w surowicy). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Z powodu możliwej interakcji olaparybu z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne oddziaływanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących stosowania produktu Lynparza u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Nie wiadomo czy olaparyb wchodzi w interakcje z hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi. Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leku (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na rozwój i przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia produktem Lynparza, zgłaszano występowanie astenii (osłabienia), zmęczenia oraz zawrotów głowy; pacjentki, u których wystąpią takie objawy powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem olaparybu w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj nie wymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentek otrzymujących olaparyb w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych oraz zwiększenie stężenia kreatyniny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Ich częstość występowania jest prezentowana przy użyciu klasyfikacji częstości CIOMS III i są one wyszczególnione według klasyfikacji układów narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA z użyciem preferowanych określeń słownikowych. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W tym punkcie uwzględniono wyłącznie dane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjentek na lek jest znana.

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasa układów narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	
	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego	Bardzo często nudności, wymioty, biegunka, niestrawność Często ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej	Często nudności, wymioty, biegunka Niezbyt często ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Odchylenia od normy wyników badań	Bardzo często Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi) ^{a,b} , neutropenia (zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych) ^{a,b} , limfopenia (zmniejszenie liczby limfocytów) ^{a,b} , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{a,d} , zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych ^{a,c} Często małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi) ^{a,b}	Bardzo często Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi) ^{a,b} , limfopenia (zmniejszenie liczby limfocytów) ^{a,b} Często neutropenia (zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych) ^{a,b} , małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi) ^{a,b} Niezbyt często Zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi ^{a,d}

^a Dotyczy częstości występowania danych odchyżeń od normy wyników badań, a nie zgłaszanych działań niepożądanych.

^b Zmniejszenie było stopnia 2. lub wyższego wg CTCAE w przypadku hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilii, płytek krwi oraz limfocytów.

^c Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych od stanu wyjściowego do wartości powyżej GGN (górnjej granicy normy). Wartości te powracały do normy po zaprzestaniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

^d Dane z badania klinicznego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i porównaniem względem placebo wykazały medianę zwiększenia (procent zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi) o do 23%, utrzymywanie się zwiększonych wartości w czasie oraz powrót do normy po zaprzestaniu leczenia, bez wyraźnych następstw klinicznych. U 90% pacjentek stwierdzano w warunkach wyjściowych stopień 0 wg CTCAE, a u 10% pacjentek stwierdzano w warunkach wyjściowych stopień 1 wg CTCAE.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas leczenia olaparybem często są zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego o zasadniczo niewielkim nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), są one przemijające i można im zaradzić poprzez przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki leku i (lub) zastosowanie innych produktów leczniczych (np. leków przeciwwymiotnych). Stosowanie profilaktyczne leków przeciwwymiotnych nie jest konieczne.

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego mają zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE); jednakże, zdarzają się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania oraz (lub) dalszego leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 75 lat) oraz u pacjentek rasy niekawkaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma żadnego swoistego leczenia, które można lub należałoby zastosować przy przedawkowaniu produktu Lynparza, a objawy przedawkowania nie zostały określone. Przy przedawkowania lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Produkt Lynparza jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Aktywność PARP jest konieczna dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair, BER*). Gdy produkt Lynparza jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykały kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair, HRR*), która wymaga czynnych genów *BRCA1* oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów *BRCA1* lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak niehomologicznego łączenia końców (ang. *non-homologous end joining, NHEJ*), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.

Wykrycie mutacji *BRCA*

Pacjentki kwalifikują się do leczenia produktem Lynparza, jeżeli potwierdzono u nich szkodliwą lub przypuszczalnie szkodliwą mutację genu *BRCA* (tj. mutację, która zaburza prawidłowe funkcjonowanie genu) w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza (wykrytą z użyciem odpowiednio walidowanego testu).

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu jednym lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem przyjmowanym do czasu wystąpienia progresji choroby względem grupy, w której nie stosowano żadnego leczenia podtrzymującego, u 265 pacjentek (136 przyjmujących olaparyb i 129 przyjmujących placebo) z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano uprzednio odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą [ang. *complete response, CR*] lub odpowiedź częściową [ang. *partial response, PR*]), potwierdzoną wg kryteriów RECIST i (lub) wg kryteriów Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) dotyczących stężenia CA-125 (zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia CA-125 w porównaniu do wartości sprzed leczenia, potwierdzone w kolejnym badaniu po upływie 28 dni) po zakończeniu leczenia z zastosowaniem dwóch lub większej liczby schematów chemioterapii zawierających związki platyny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności stanowiły: całkowite przeżycie (ang. *overall survival, OS*), wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate, DCR*) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease*, stabilizacja choroby), jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death, TFST*) oraz czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death, TSST*; aproksymacja PFS2).

Do badania zostały włączone tylko pacjentki z częściowo platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny) oraz

z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót po > 12 miesiącach od zakończenia pochodnymi platyny), które były w stadium remisji po ukończeniu ostatniej chemioterapii zawierającej związek platyny. Pacjentki musiały spełniać warunek, że wcześniej nie otrzymywały olaparybu lub innego leczenia inhibitorami PARP. Dopuszczalne było wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentki bewacyzumabu, z wyjątkiem jego stosowania w schemacie leczenia bezpośrednio poprzedzającym randomizację. Po progresji w trakcie leczenia olaparybem nie było dopuszczalne powtórne leczenie olaparybem.

Mediana czasu od zakończenia ostatniego schematu chemioterapii zawierającego związek platyny do randomizacji do badania wynosiła 40 dni. Chore otrzymały przeciętnie 3 uprzednie linie chemioterapii (zakres 2-11) oraz 2,6 uprzednich schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny (zakres 2-8).

Pacjentki w grupie leczonych olaparybem kontynuowały przyjmowanie leczenia dłużej niż w grupie placebo. Łącznie 54 pacjentki (39,7%) były leczone przez > 12 miesięcy w grupie olaparybu w porównaniu z 14 pacjentkami (10,9%) w grupie placebo.

W badaniu osiągnięto założony cel wykazania statystycznie istotnie dłuższego przeżycia bez progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii w porównaniu z placebo w populacji ogólnej (HR 0,35; 95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$); ponadto, zaplanowana a priori analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA* zidentyfikowała pacjentki z rakiem jajnika z mutacją *BRCA* (n=136; 51,3%) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii.

U pacjentek z mutacją *BRCA* (n=136) stwierdzono statystycznie istotne wydłużenie PFS, TFST oraz TSST. Mediana wydłużenia PFS u pacjentek leczonych olaparybem względem pacjentek przyjmujących placebo wyniosła 6,9 miesięcy (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana odpowiednio 11,2 miesiąca *versus* 4,3 miesiąca). Ocena PFS przez badacza była spójna z zaślepioną, niezależną, centralną oceną radiologiczną PFS. Czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) był o 9,4 miesiąca dłuższy w grupie pacjentek leczonych olaparybem (HR 0,33; 95% CI 0,22-0,50; $p < 0,00001$; mediana 15,6 miesięcy *versus* 6,2 miesięcy). Czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) był o 8,6 miesiąca dłuższy w grupie pacjentek leczonych olaparybem (HR 0,44; 95% CI 0,29-0,67; $p = 0,00013$; mediana 23,8 miesięcy *versus* 15,2 miesięcy). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem OS (HR 0,73; 95% CI 0,45-1,17; $p = 0,19$; mediana 34,9 miesięcy *versus* 31,9 miesięcy). W populacji z mutacją genu *BRCA* wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach wynosił 57% oraz 24% odpowiednio w grupach pacjentek przyjmujących olaparyb oraz placebo.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi olaparybem a otrzymującymi placebo pod względem objawów/dolegliwości zgłaszanych przez pacjentki lub HRQoL, mierzonej odsetkami poprawy i pogorszenia określonymi przy użyciu wskaźników FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) oraz punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 19 u pacjentek z mutacją genu *BRCA* zostały przedstawione w Tabeli 2, a także na Wykresach 1 i 2.

Tabela 2: Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu 19 u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika z mutacją genu *BRCA*

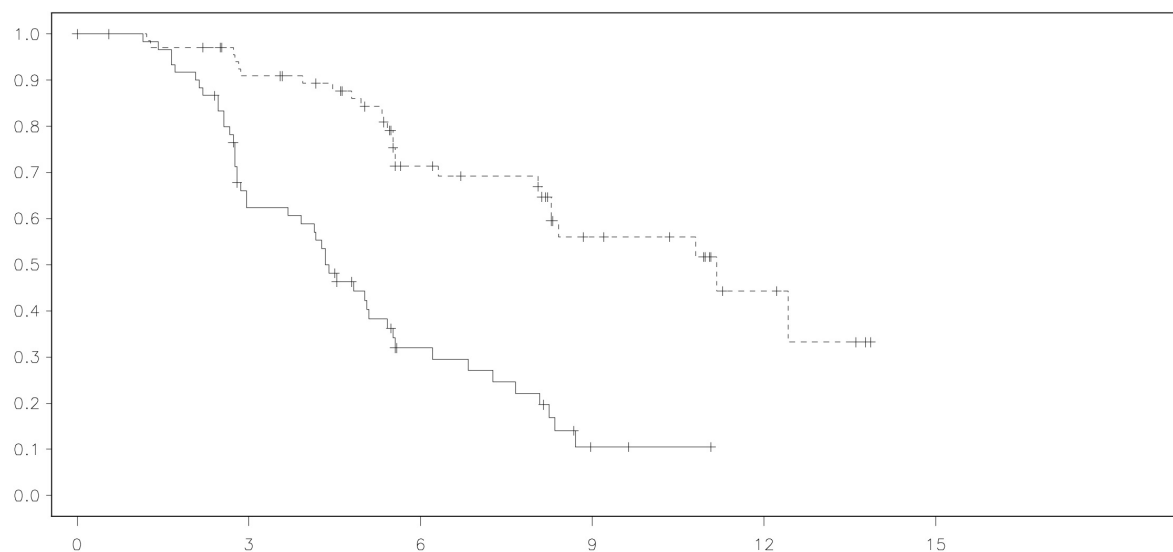
PFS	N (zdarzenia/ pacjentki) (%)	Mediana PFS (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	26/74 (35%)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74%)	4,3			
TSST- aproksymacja PFS2	N	Mediana TSST (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	42/74 (57%)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79%)	15,2			
OS w analizie etapowej (52% zdarzeń)	N	Mediana OS (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	37/74 (50%)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55%)	31,9			

^a HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia; czasu do wystąpienia progresji choroby podczas wcześniejszej przedostatniej terapii związkami platyny; odpowiedzi obiektywnej na wcześniejszą ostatnią terapię związkami platyny; oraz pochodzenie żydowskie.

^b W przybliżeniu jedna czwarta pacjentek otrzymujących placebo w grupie pacjentek z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

N Liczba zdarzeń/liczba pacjentek zrandomizowanych; OS = Overall survival, przeżycie całkowite; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia bez progresji; CI = Confidence interval, przedział ufności; TSST = Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.

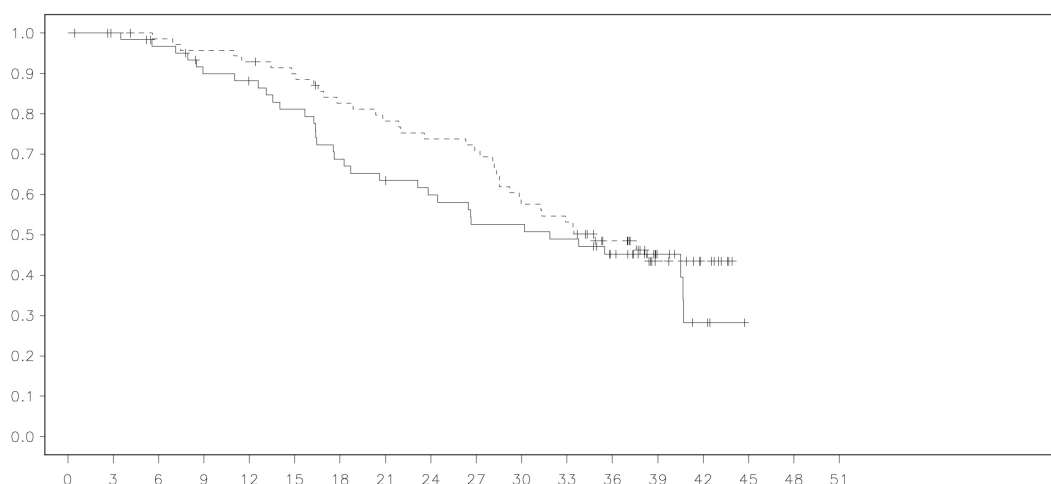
Wykres 1 Badanie 19: Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentek z mutacją genu BRCA (ocena po wystąpieniu 53% zdarzeń)



miesiące	0	3	6	9	12	15
n-olaparyb	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, _____placebo, oś x = czas od randomizacji w miesiącach, oś y = PFS (czas przeżycia wolny od progresji, ang. *progression-free survival*), n-olaparyb = liczba chorych - olaparyb, n-placebo = liczba chorych - placebo

Wykres 2 Badanie 19: Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera dla OS u pacjentek z mutacją genu BRCA (52% zdarzeń)



miesiące	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-olaparyb	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
n-placebo	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	10	4	0	0	0

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, _____ placebo, oś x= czas od randomizacji w miesiącach, oś y= OS (całkowite przeżycie, ang. *overall survival*), n-olaparyb = liczba chorych - olaparyb, n-placebo = liczba chorych - placebo

W badaniu 19 u 18 chorych stwierdzono somatyczne mutacje *BRCA* w guzie nowotworowym (mutacje w guzie nowotworowym, lecz w komórkach rozrodczych gen typu dzikiego). Ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (*sBRCA*) wskazują, że u mniejszej liczby chorych leczonych olaparybem doszło do progresji choroby lub do zgonu niż u chorych otrzymujących placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Zestawienie danych dotyczących czasu wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego: populacja z mutacjami somatycznymi *BRCA* (*sBRCA*) w badaniu 19

	N zdarzenia/ pacjenci (%)
PFS	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	3/8 (38%)
Placebo	6/10 (60%)
OS	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	4/8 (50%)
Placebo	6/10 (60%)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek germinalnych) (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę w kapsułkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 8,6 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 167 L oraz czas półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 11,9 godzin.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci kapsułek wchłanianie następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągane po 1 do 3 godzinach od przyjęcia dawki leku. W przypadku podawania dawek powtarzanych nie występuje znacząca akumulacja leku, a ekspozycja w stanie ustalonym jest osiągana po około 3 do 4 dniach.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2 godziny) a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o około 20%). W związku z tym zaleca się, aby pacjentki przyjmowały produkt Lynparza co najmniej jedną godzinę po posiłku, oraz aby powstrzymały się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie olaparybu z białkami w warunkach *in vitro* przy stężeniach w osoczu osiągniętych po podawaniu 400 mg dwa razy na dobę wynosi około 82%.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm olaparybu.

Po doustnym podaniu pacjentkom ^{14}C -olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta hydroksycyklopropylowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem którychkolwiek enzymów cytochromu P450. Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 oraz nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ^{14}C -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; 44% z moczem a 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Szczególne populacje pacjentek

Pacjentki z niewydolnością nerek

Nie badano wpływu niewydolności nerek na ekspozycję na olaparyb. Olaparyb może być podawany pacjentkom z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min). Istnieją ograniczone dane od pacjentek z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) lub z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Nie badano wpływu niewydolności wątroby na ekspozycję na olaparyb. Olaparyb nie jest zalecany u pacjentek z niewydolnością wątroby (bilirubina w surowicy > 1,5-krotności górnej granicy normy).

Pacjentki w wieku podeszłym

Dane dotyczące stosowania olaparybu u pacjentek w wieku 75 lat i powyżej tego wieku są ograniczone. Analiza populacyjna dostępnych danych wykazała brak związku pomiędzy stężeniami olaparybu w osoczu a wiekiem pacjentek.

Masa ciała

Nie ma żadnych danych na temat stosowania leku u pacjentek otyłych (BMI > 30 kg/m²) lub z niedowagą (BMI < 18 kg/m²). Analiza populacyjna dostępnych danych wykazała brak dowodów na wpływ masy ciała pacjentek na stężenia olaparybu w osoczu.

Przynależność rasowa

Brak wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu przynależności rasowej pacjentek na farmakokinetykę olaparybu, jako że doświadczenie kliniczne zostało zgromadzone w wyniku stosowania leku głównie u pacjentek rasy kaukaskiej (94% pacjentek włączonych do analizy populacyjnej było przedstawicielkami rasy kaukaskiej). Te ograniczone dostępne dane nie wykazały dowodów na znaczącą różnicę etniczną farmakokinetyki olaparybu między pacjentkami pochodzącymi z Japonii a pacjentkami rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy a przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narzędem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych i były przeważnie odwracalne, a czas ich ustępowania nie przekraczał 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. Badania przeprowadzone w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego również potwierdziły, że olaparyb wywiera działanie cytotoksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego.

Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąż. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe płodów, w tym

poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgosłupa/żebra oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badania rakotwórczości olaparybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Korpus kapsułki

Estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu

Powłoka kapsułki

Hypromelozę

Tytanu dwutlenek (E171)

Guma gellan (E418)

Potasu octan

Atrament do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka plastikowa z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca 112 kapsułek.

Opakowanie zawierające 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK
MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Porejestracyjne badanie skuteczności (ang. <i>Post-Authorization Efficacy Study, PAES</i>): W celu bardziej dokładnego określenia skuteczności długoterminowej olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) z mutacją genu BRCA, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć analizę końcową przeżycia całkowitego (ang. <i>Overall Survival, OS</i>) z badania D0810C00019, które było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem fazy II.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:</p>	<p>czerwiec 2017</p>
<p>Porejestracyjne badanie skuteczności (<i>PAES</i>): W celu dalszego potwierdzenia skuteczności olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) z mutacją genu BRCA, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć wyniki badania D0816C00002, które jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem fazy III z porównaniem względem placebo.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:</p>	<p>grudzień 2018</p>
<p>Porejestracyjne badanie skuteczności (<i>PAES</i>): W celu bardziej dokładnego określenia skuteczności olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) z mutacją genu BRCA, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki otwartego, jednogrupowego, nierandomizowanego, wielośrodkowego badania fazy IV u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym, rakiem jajnika, w stadium odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej po chemioterapii z zastosowaniem związków platyny, które są nosicielkami mutacji dziedzicznych lub somatycznych genu BRCA, powodujących utratę jego funkcji.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:</p>	<p>wrzesień 2018</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde
olaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

lynparza 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA/ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde
olaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
112 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**

WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lynparza 50 mg kapsułki twarde Olaparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem przyjmowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza
3. Jak przyjmować lek Lynparza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lynparza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje

Lek Lynparza w kapsułkach twardej zawiera substancję czynną o nazwie olaparyb. Olaparyb jest lekiem z rodzaju inhibitorów polimerazy poli-adenozynodifosforanu rybozy (ang. *PARP*). U nosicieli pewnych zmutowanych (zmienionych) genów, zwanych genami *BRCA* (gen raka piersi), u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, inhibitory *PARP* są w stanie wywołać śmierć komórek nowotworowych poprzez zablokowanie enzymów biorących udział w naprawie uszkodzeń DNA.

W jakim celu jest stosowany lek Lynparza

Lek Lynparza jest stosowany do leczenia pewnego rodzaju raka jajnika określanego jako rak jajnika z mutacją genu *BRCA*. Lek ten jest używany po uzyskaniu odpowiedzi ze strony nowotworu na uprzednie leczenie standardową chemioterapią zawierającą związki platyny. Przed przyjęciem leku wykonywany jest test w celu sprawdzenia czy pacjentka choruje na typ raka z mutacją genu *BRCA*.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza

Kiedy nie przyjmować leku Lynparza:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na olaparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy przyjmować leku Lynparza, jeżeli pacjentki dotyczą którekolwiek spośród powyższych warunków. Jeżeli pacjentka nie jest pewna czy może przyjmować ten lek, powinna omówić to ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Lynparza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lynparza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą lub pielęgniarzką:

- Jeżeli u pacjentki stwierdza się w badaniach małą liczbę krwinek. Może to być mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), mała liczba krwinek białych (neutropenia), lub mała liczba płytek krwi (małopłytkowość). Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4. Należą do nich takie oznaki i objawy, na które pacjent powinien zwracać szczególną uwagę (gorączka lub zakażenie, powstawanie siniaków lub krwawienia). Rzadko, mogą to być oznaki poważniejszych problemów dotyczących szpiku kostnego określanych jako “zespół mielodysplastyczny” (ang. *MDS*) lub “ostra białaczka szpikowa” (ang. *AML*). Lekarz może uznać za konieczne wykonanie badania szpiku kostnego w celu sprawdzenia zakresu tych zaburzeń i problemów.
- Jeżeli pacjentka doświadczy jakichkolwiek nowych lub nasilających się objawów lub dolegliwości w postaci braku tchu (zadyszki), kaszlu lub świstów oddechowych. U niewielkiej liczby pacjentek leczonych lekiem Lynparza zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Jest to stan poważny, który często wymaga leczenia szpitalnego.

Jeżeli którekolwiek spośród powyższych dotyczą pacjentki lub nie jest ona pewna czy tak jest, powinna skontaktować się ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzką.

Testy i badania

Lekarz będzie sprawdzać parametry krwi pacjentki przed oraz podczas leczenia lekiem Lynparza.

Badanie krwi zostanie wykonane u pacjentki:

- Przed rozpoczęciem leczenia.
- Co miesiąc w pierwszym roku leczenia.
- W regularnych odstępach ustalonych przez lekarza po upływie pierwszego roku leczenia.

Jeżeli liczba krwinek spadnie do niskiego poziomu, może zaistnieć konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi (pacjentka otrzyma wówczas krew lub produkty krwiopochodne pochodzące od dawcy).

Lek Lynparza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje stosować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych. Jest to ważne, ponieważ lek Lynparza może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Lynparza.

Nie należy przyjmować leku Lynparza, jeżeli pacjentka przyjmuje jakiegokolwiek inne leki przeciwnowotworowe. Jeśli planuje się przyjąć szczepionkę lub lek, który powoduje zahamowanie czynności układu odpornościowego, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, ponieważ może zaistnieć konieczność obserwowania pacjenta.

Pacjentka powinna poinformować swojego lekarza, jeżeli przyjmuje którekolwiek spośród następujących leków:

- itrakonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- telitromycyna, klarytromycyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- wzmocnione inhibitory proteaz, nelfinawir, indynawir, sakwinawir, boceprewir, telaprewir, newirapina – stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia wirusem HIV;
- ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy;
- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital – stosowane jako leki uspokajające lub w leczeniu napadów drgawkowych i padaczki;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany głównie w leczeniu depresji.

Ciąża i karmienie piersią

- Przyjmowanie leku Lynparza jest zabronione, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub mogłaby zajść w ciążę. Lek ten mógłby zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Pacjentka powinna unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku. Pacjentka powinna stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w okresie przyjmowania przez pacjentkę tego leku oraz przez 1 miesiąc od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Nie wiadomo, czy lek Lynparza może wpływać niekorzystnie na skuteczność niektórych doustnych leków antykoncepcyjnych. Należy powiadomić lekarza o tym, że pacjentka przyjmuje doustne leki antykoncepcyjne, ponieważ lekarz może zalecić zastosowanie dodatkowych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży.
- Konieczne jest wykonanie u pacjentki testu ciążowego przed rozpoczęciem przez nią przyjmowania leku Lynparza oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, a także po upływie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w tym okresie, musi niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Nie wiadomo, czy lek Lynparza przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w okresie przyjmowania leku Lynparza oraz przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku Lynparza. Jeśli pacjentka planuje karmienie piersią, musi poinformować o tym lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Lynparza może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń. Jeżeli pacjentka odczuwa zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie podczas stosowania leku Lynparza, nie powinna prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn lub posługiwać się narzędziami.

3. Jak przyjmować lek Lynparza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka

Zalecana dawka wynosi 8 kapsułek (400 mg) przyjmowanych doustnie dwa razy na dobę (łącznie 16 kapsułek każdego dnia). Bardzo ważne jest, aby przyjmować całkowitą zalecaną dawkę dobową i kontynuować kurację zgodnie z zaleceniami przekazanymi przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Przyjmowanie leku

- Należy przyjmować jednorazową dawkę (8 kapsułek) leku Lynparza doustnie z wodą, raz rano i raz wieczorem.
- Lek Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku. Po zażyciu leku należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Lynparza w mniejszej dawce.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lynparza

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub najbliższym szpitalem.

Pominięcie przyjęcia leku Lynparza

W przypadku pominięcia dawki leku Lynparza należy przyjąć kolejną zwykłą dawkę leku o przewidzianej dla niej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie dalszych pytań lub wątpliwości dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jest istotne, aby pacjentka miała świadomość tego jakie są możliwe działania niepożądane podczas stosowania tego leku.

Lekarz może także przepisać pacjentce inne leki w celu złagodzenia lub wyeliminowania występujących działań niepożądanych.

Konieczne jest niezwłoczne informowanie lekarza o jakichkolwiek spośród poniższych działań niepożądanych – pacjentka może wymagać pilnego zastosowania leczenia i pomocy medycznej:

Występujące bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- Gorączka lub zakażenie – mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek białych we krwi (neutropenia lub limfopenia).
- Brak tchu (zadyszka), odczucie znacznego zmęczenia, bladość skóry lub przyspieszona akcja serca – mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość).

Występujące często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- Powstawanie zasinień lub krwawienie przez czas dłuższy niż zwykle po skaleczeniu – mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi (małopłytkowość).

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli pacjentka zauważy u siebie którekolwiek spośród powyższych objawów lub dolegliwości.

Inne działania niepożądane, to:

Występujące bardzo często

- ból głowy,
- zawroty głowy,
- utrata łaknienia,
- odczucie zmęczenia lub osłabienia,
- nudności,
- wymioty,
- zaburzenie smaku,
- niestrawność lub zgaga (dyspepsja),
- biegunka; jeżeli biegunka się nasila, należy niezwłocznie poinformować lekarza,
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi obserwowane w teście laboratoryjnym, który ukazuje prawidłową pracę nerek,
- badania laboratoryjne krwi świadczące o zwiększeniu rozmiarów krwinek czerwonych.

Występujące często

- zapalenie jamy ustnej,
- ból brzucha w okolicy podżebrowej (ból nadbrzusza).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. W tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce. Lekarz może przepisać pacjentce leki w celu złagodzenia lub wyeliminowania takich dolegliwości jak nudności, wymioty, biegunka i niestrawność.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. W tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

5. Jak przechowywać lek Lynparza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać tego leku w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lynparza

Substancją czynną leku jest olaparyb. Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Inne składniki (substancje pomocnicze) leku to:

- Korpus kapsułki: estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu.
- Powłoka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), guma gellan (E418), potasu octan.
- Atrament do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Lynparza i co zawiera opakowanie

Lek Lynparza to białe, matowe, twarde kapsułki, z napisem „OLAPARIB 50 mg” oraz logo firmy AstraZeneca naniesionych czarnym atramentem.

Lek Lynparza jest dostarczany w plastikowych butelkach z HDPE zawierających po 112 kapsułek. Jedno opakowanie zawiera 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.