

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare capsulă tare conține olaparib 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule, albe, opace, mărimea 0, inscripționate “OLAPARIB 50 mg” și sigla AstraZeneca cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație *BRCA* (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza, trebuie să existe o confirmare a mutației genei răspunzătoare pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*BRCA*) (testare germinală sau tumorală). Statusul mutației *BRCA* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare (vezi pct. 5.1).

Există date limitate pentru pacienții cu tumori cu mutații *BRCA* somatice (vezi pct. 5.1)

Consilierea genetică a pacienților cu mutații *BRCA* trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

Doze

Doza recomandată de Lynparza este 400 mg (opt capsule) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza nu mai târziu de 8 săptămâni după terminarea tratamentului cu medicamente pe bază de platină.

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază. Nu există date cu privire la reluarea tratamentului cu Lynparza după recidiva ulterioară tratamentului (vezi pct. 5.1).

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Ajustarea dozei

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei (vezi pct. 4.8).

Scăderea recomandată a dozei este la 200 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci trebuie luată în considerare scăderea la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacientele vârstnice. Există date clinice limitate la paciente în vârstă de 75 de ani și mai mult.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la Lynparza nu a fost studiat. Lynparza poate fi administrat la paciente cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei >50 ml/min).

Există date limitate pentru paciente cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <50 ml/min) sau insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), iar siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite. Prin urmare, Lynparza nu este recomandată pentru utilizare la paciențele cu insuficiență renală.

Lynparza poate fi folosit la pacientele cu insuficiență renală moderată sau severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la Lynparza nu a fost studiat. De aceea, Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la paciente cu insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală), iar siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Pacienți aparținând altei rase decât celei albe

Datele disponibile de la paciente aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu status de performanță 2-4

Datele disponibile de la paciente cu status de performanță 2-4 sunt foarte limitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Din cauza efectului alimentelor asupra absorbției olaparib, pacientele trebuie să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și preferabil să nu mănânce cel puțin 2 ore după aceea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Alăptare în timpul tratamentului și 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

A fost raportată toxicitate hematologică la pacientele tratate cu olaparib, inclusiv diagnostic clinic și/sau rezultate de laborator care să indice anemie, neutropenie, trombocitopenie și limfopenie în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTCAE). Pacientele nu trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie în intervalul normal sau grad 1 CTCAE). Se recomandă testarea inițială, urmată de monitorizare lunară prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a oricăror parametri, pe perioada terapiei.

Dacă apar toxicități hematologice severe sau dependența de transfuzii sanguine, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate. Dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării Lynparza, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută

Au fost raportate cazuri de sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (MDS/AML), la un număr mic de pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antineoplazice; majoritatea cazurilor au fost letale. Durata tratamentului cu olaparib la pacientele care au dezvoltat MDS/AML a variat de la <6 luni până la >2 ani. Acestea au fost cazuri tipice de MDS secundară/AML asociată tratamentului antineoplazic. Toate pacientele prezintă factori potențiali contributori pentru apariția MDS/AML; majoritatea cazurilor au fost la purtătoare de mutație *gBRCA* și o parte dintre paciente aveau antecedente de neoplazii sau displazie de măduvă osoasă. Tuturor pacientelor li s-a administrat anterior tratament chimioterapic cu medicamente pe bază de platină și multe dintre ele au fost tratate și cu alte medicamente cu acțiune dăunătoare la nivelul ADN-ului și radioterapie. Dacă se confirmă prezența MDS și/sau AML în timpul tratamentului cu Lynparza, se recomandă tratamentul corespunzător. Dacă se recomandă un alt tratament antineoplazic, administrarea Lynparza trebuie oprită și nu trebuie administrat în combinație cu altă terapie antineoplazică.

Pneumonită

A fost raportat un număr mic de cazuri de pneumonită la paciente cărora li s-a administrat olaparib, dintre care unele au fost letale. Cazurile de pneumonită nu au caracteristici consistente, influențate de anumiți factori predispozanți (tumoră primară și/sau metastaze la nivel pulmonar, afectare pulmonare subiacentă, fumat și/sau regim anterior cu chimioterapie și radioterapie). Dacă pacientele prezintă simptome noi sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la examenul radiologic, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri imediate. Dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu Lynparza trebuie oprit și pacienta tratată corespunzător.

Toxicitate embriofetală

Având în vedere mecanismul de acțiune (inhibare PARP), olaparib determină afectare fetală atunci când se administrează în timpul sarcinii. Studiile non-clinice la șobolani au arătat că olaparib determină reacții adverse asupra supraviețuirii embriofetale și induce apariția unor malformații majore

fetale la o valoare mai mică de expunere decât cel anticipat să se producă în urma administrării dozei recomandate la om, de 400 mg de două ori pe zi.

Sarcină / contracepție

Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile la vârstă fertilă care nu utilizează metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și o lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă a olaparib cu inductori sau inhibitori puternici de CYP3A trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

În situația în care unei paciente căreia i se administrează deja olaparib necesită tratament cu un inhibitor CYP3A sau cu inhibitor P-gp, este recomandată monitorizarea cu atenție a evenimentelor adverse asociate olaparibului și abordarea unei strategii de scădere a dozei pentru ținerea sub control a acestor evenimente adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost realizate studii formale de evaluare a interacțiunilor medicamentoase.

Interacțiuni farmacodinamice

Studiile clinice cu olaparib în asociere cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv cu medicamente cu acțiune la nivelul ADN-ului, indică potențarea și prelungirea toxicității mielosupresive. Doza recomandată pentru Lynparza în monoterapie nu este potrivită pentru administrarea în combinație cu alte medicamente antineoplazice.

Combinația olaparibului cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată. Prin urmare, este necesară o atenție sporită și monitorizare atentă dacă aceste medicamente sunt administrate în asociere.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra olaparib

CYP3A4/5 sunt izoenzime responsabile mai ales pentru clearance-ul metabolic al olaparib. Nu au fost realizate studii clinice care să evalueze impactul inhibitorilor și inductorilor cunoscuți de CYP3A4 și de aceea se recomandă ca substanțele cunoscute ca inhibitori puternici (de exemplu, itraconazol, telitromicină, claritromicină, inhibitori puternici cu acțiune amplificată, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) sau inductori puternici (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, carbamazepină, nevirapin și *Hypericum perforatum*) ai acestor izoenzime să fie evitate în asociere cu olaparib (vezi pct. 4.4).

In vitro, olaparib este substrat pentru transportorul de eflux P-gp. Nu au fost realizate studii clinice care să evalueze impactul substanțelor cunoscute ca fiind inhibitori și inductori cunoscuți de P-gp.

Efectul olaparib asupra altor medicamente

Olaparib poate inhiba *in vitro* enzimele CYP3A4 și nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește *in vivo* expunerea la aceste substraturi enzimatică. De aceea, se recomandă prudență atunci când substraturi de CYP3A4 se administrează în combinație cu olaparib, mai ales cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină, cisaprid, ciclosporină, alcaloizi de ergotamină, fentanil, pimizid, sirolimus, tacrolimus și quetiapină).

Potențialul olaparib de a acționa ca inductor asupra CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și P-gp este necunoscut și nu se poate exclude faptul că olaparib în administrare concomitentă cu alte substanțe ar reduce expunerea la substraturile acestor enzime metabolice și proteine de transport.

Eficiența contraceptivelor hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib (vezi pct. 4.4 și 4.6).

In vitro, olaparib poate să inhibe P-gp și este inhibitor al BRCP, OATP1B1, OCT1 și OCT2. Nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește expunerea la substraturile P-gp (de exemplu, statine, digoxină, dabigatran, colchicină), BRCP (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină și sulfasalazine), OATP1B1 (de exemplu, bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, statine și valsartan), OCT1 (de exemplu, metformin) și OCT2 (de exemplu, creatinină serică). În special, se recomandă precauție dacă olaparib se administrează în asociere cu orice statină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă /contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lynparza și nu trebuie să fie gravide la începutul tratamentului. Trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate în pre-menopauză înainte de începerea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe perioada tratamentului și 1 lună după ultima doză de Lynparza. Din cauza potențialei interacțiuni a olaparib cu contraceptivele hormonale, este recomandată adăugarea unei metode non-hormonale de control al sarcinii în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând efecte teratogene grave și efecte asupra supraviețuirii embriofetale la șoareci la expuneri maternelle sistemice mai mici decât dozele terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea olaparib la femei gravide, totuși, pe baza modului de acțiune al olaparib, Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă corespunzătoare în timpul tratamentului și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi paragraful anterior: “Femei aflate la vârstă fertilă /contracepția la femei” pentru informații suplimentare asupra controlului și testării sarcinii).

Alăptarea

Nu există studii despre excreția olaparib în laptele matern la animale. Nu se cunoaște dacă olaparib /metabolizii săi sunt excretați în laptele matern la om. Administrarea Lynparza este contraindicată în timpul alăptării și timp de o lună după administrarea ultimei doze, date fiind proprietățile farmacologice (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra contracepției dar, au existat efecte adverse asupra supraviețuirii embriofetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe perioada tratamentului cu Lynparza, au fost raportate astenie, fatigabilitate și amețeli, iar în cazul pacienților care prezintă aceste simptome se recomandă supraveghere atentă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul datelor de siguranță

Olaparib în monoterapie s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) observate în studiile clinice la paciente cărora li s-a administrat olaparib în monoterapie au fost greață, vărsături, diaree, dispepsie, fatigabilitate, cefalee, disgeuzie, scăderea

apetitului alimentar, amețeli, anemie, neutropenie, limfopenie, creșterea volumului eritrocitar mediu și creșterea creatininei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie. Frecvența lor este prezentată conform clasificării CIOMS III și enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Această secțiune include numai datele provenite din studiile finalizate, în care expunerea la medicament este cunoscută.

Tabelul 1. Lista tabelară a reacțiilor adverse

	Reacții adverse	
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE ≥ 3 și peste
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte frecvente Scăderea apetitului alimentar	Mai puțin frecvente Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee, Amețeli, Disgeuzie	Mai puțin frecvente Amețeli, Cefalee
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente Greață, Vărsături, Diaree, Dispepsie Frecvente Durere la nivelul abdomenului superior, Stomatită	Frecvente Greață, Vărsături, Diaree Mai puțin frecvente Durere la nivelul abdomenului superior, Stomatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)	Frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice	Foarte frecvente Anemie (scăderea hemoglobinei) ^{a, b} , Neutropenie (scăderea numărului absolut de neutrofile) ^{a, b} , Limfopenie (scăderea numărului de limfocite) ^{a, b} , Creșterea creatininei sangvine ^{a, d} , Creșterea volumului eritrocitar mediu ^{a, c} Frecvente Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite) ^{a, b}	Foarte frecvente Anemie (scăderea hemoglobinei) ^{a, b} , Limfopenie (scăderea numărului de limfocite) ^{a, b} Frecvente Neutropenie (scăderea numărului absolut de neutrofile) ^{a, b} , Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite) ^{a, b} Mai puțin frecvente Creșterea creatininei sangvine ^{a, d}

^a Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a reacțiilor adverse raportate.

^b Scăderea hemoglobinei și a numărului absolut de neutrofile, trombocite și limfocite a fost de grad CTCAE 2 sau mai mare.

- c Creșterea volumului eritocitar mediu față de valoarea inițială a fost mai mare decât LSN (limita superioară normală). Valorile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și se pare că nu au avut niciun efect clinic.
- d Datele dintr-un studiu clinic dublu-orb placebo controlat au arătat că valoarea mediană a crescut cu până la 23% (modificare procentuală față de momentul inițial), s-a menținut la nivel constant în timp și a revenit la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără consecințe clinice aparente. 90% dintre paciente au fost incluse la momentul inițial în grupul CTCAE grad 0 și 10% în grupul CTCAE grad 1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitățile gastrointestinale sunt raportate frecvent în timpul tratamentului cu olaparib și în general au grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), caracter intermitent și se pot remite prin întreruperea administrării, scăderea dozei și/sau administrarea concomitentă a unor medicamente (de exemplu, tratament antiemetic). Profilaxia antiemetică nu este necesară.

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și rapoartări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau tratament ulterior.

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța în cazul pacientelor vârstnice (vârsta ≥ 75 ani) și în cazul pacientelor aparținând altei rase decât cea albă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific în situația supradozajului cu Lynparza și simptomele de supradozaj nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsurile suportive generale și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, cod ATC: **încă nealocat**

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Lynparza este un inhibitor potent al enzimelor poly (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă *in vitro* creșterea unor linii celulare selectate și *in vivo* creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute.

PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor unui singur lanț ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei,

PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER. Atunci când Lynparza se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR), care necesită gene *BRCA 1* și *2* funcționale asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În absența genelor funcționale *BRCA 1* sau *2*, leziunile duble, ale ambelor lanțuri ADN nu pot fi reparate prin HRR. În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină o instabilitate genomică crescută. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale.

In vivo, la modelele cu deficit de *BRCA*, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețuirii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină.

Detectarea mutației *BRCA*

Pacientele sunt eligibile pentru tratament cu Lynparza dacă au confirmarea sau suspiciunea prezenței unei mutații *BRCA* nocive (adică o mutație care afectează funcția normală a genei respective) pe culturi celulare sau la biopsie tumorală (identificată printr-un test validat adecvat).

Eficacitate clinică

Un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 19) a evaluat siguranța și eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, inclusiv neoplazie de trompă uterină sau neoplazie de cu localizare primară la nivel peritoneal, după administrarea a cel puțin două regimuri terapeutice cu medicamente pe bază de platină. Studiul a comparat eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere administrat până la progresia bolii cu grupul fără tratament de întreținere, la 265 de paciente (136 în grupul cu olaparib și 129 în grupul cu placebo) cu carcinom ovarian seros recidivat după administrarea de medicamente pe bază de platină, cu răspuns (CR [răspuns complet] sau PR [răspuns parțial]) conform RECIST și/sau CA-125 conform criteriilor definite de Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (o scădere de cel puțin 50% a valorilor CA-125 față de ultima probă anterior tratamentului, confirmată 28 de zile mai târziu), după finalizarea a cel puțin două regimuri chimioterapice cu medicamente pe bază de platină. Obiectivul primar a fost SFP (supraviețuirea fără progresia bolii) pe baza evaluării investigatorilor conform criteriilor RECIST 1.0. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SG (supraviețuirea generală), DCR (rata de control a bolii) definită prin CR/PR + BS ('boală stabilă'), HRQoL (calitatea vieții asociată stării de sănătate) și simptomele asociate bolii. De asemenea, au fost efectuate și analize exploratorii ale perioadei de timp până la primul tratament următor sau până la deces (TFST) și perioadei de timp până la al doilea tratament următor sau până la deces (TSST – o aproximare a SFP2).

Au fost înrolate numai pacientele cu răspuns parțial la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină de 6 până la 12 luni) și paciente cu neoplazie sensibilă la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină > 12 luni). Pacientelor nu trebuia să li se fi administrat tratament anterior cu olaparib sau alt inhibitor PARP. Pacientelor li s-a putut administra anterior bevacizumab, cu excepția regimului terapeutic administrat imediat înainte de randomizare. Reluarea tratamentului cu olaparib nu a fost permisă după administrarea de olaparib în antecedente.

Pacientele au fost randomizate în studiu, în medie, la 40 de zile după terminarea chimioterapiei finale cu medicamente pe bază de platină. Lor li s-a administrat anterior o medie de 3 regimuri de chimioterapie (interval 2-11) și 2,6 regimuri de chimioterapie cu medicamente pe bază de platină (interval 2-8).

Pacientelor din grupul cu olaparib le-a fost continuată administrarea de tratament mai mult timp decât cele din grupul placebo. În total, la 54 de paciente (39,7%) li s-a administrat tratament pe o perioadă >12 luni în grupul cu olaparib comparativ cu 14 paciente (10,9%) din grupul placebo.

A fost atins obiectivul primar al studiului de îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pentru olaparib ca tratament de întreținere în monoterapie comparativ cu placebo în populația generală (RR 0,35; 95% ÎI: 0,25-0,49; p<0,00001), mai mult, analiza anterior planificată de subgrup în funcție de statusul mutației *BRCA* a identificat pacientele cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA* (n=136, 51,3%) ca subgrupul cu cel mai mare beneficiu clinic la administrarea olaparib în monoterapie.

La pacientele cu mutație *BRCA* (n=136) a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP, TFST și TSST. Valoarea mediană a creșterii SFP a fost 6,9 luni pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib față de placebo (RR 0,18; 95% ÎI 0,10-0,31; p<0,00001; valori mediane de 11,2 luni vs 4,3 luni). Evaluarea SFP de către investigatori a fost consistentă cu rezultatele revizuirii datelor SFP de către un comitent independent de evaluare radiologică, care nu cunoștea alocarea tratamentului. Timpul de la randomizare până la inițierea primului tratament următor sau până la deces (TFST) a fost cu 9,4 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,33; 95% ÎI 0,22–0,50; p<0,00001; valori mediane 15,6 luni vs 6,2 luni). Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament următor (TSST) a fost cu 8,6 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,44; 95% ÎI 0,29-0,67; p=0,00013; valori mediane 23,8 luni vs 15,2 luni. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește SG (RR 0,73; 95% ÎI 0,45-1,17; p=0,19; valori mediane 34,9 luni vs 31,9 luni). În cadrul populației cu mutație *BRCA*, rata de control a bolii la 24 de săptămâni a fost 57% pentru pacientele din grupul cu olaparib și 24% pentru cele din grupul cu placebo.

Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între olaparib și placebo în ceea ce privește simptomele raportate de paciente sau HRQoL măsurate prin creșterea sau scăderea scorurilor Indexul Simptomelor Ovariene FACT/NCCN (FOSI), Indexului Rezultatelor Studiului (Trial Outcome Index - TOI) și a Scorului FACT-O total.

Principalele rezultate de eficacitate din Studiul 19 la paciente cu mutație *BRCA* sunt prezentate în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2: Rezumatul principalelor rezultate de eficacitate la paciente cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA*, recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină în Studiul 19

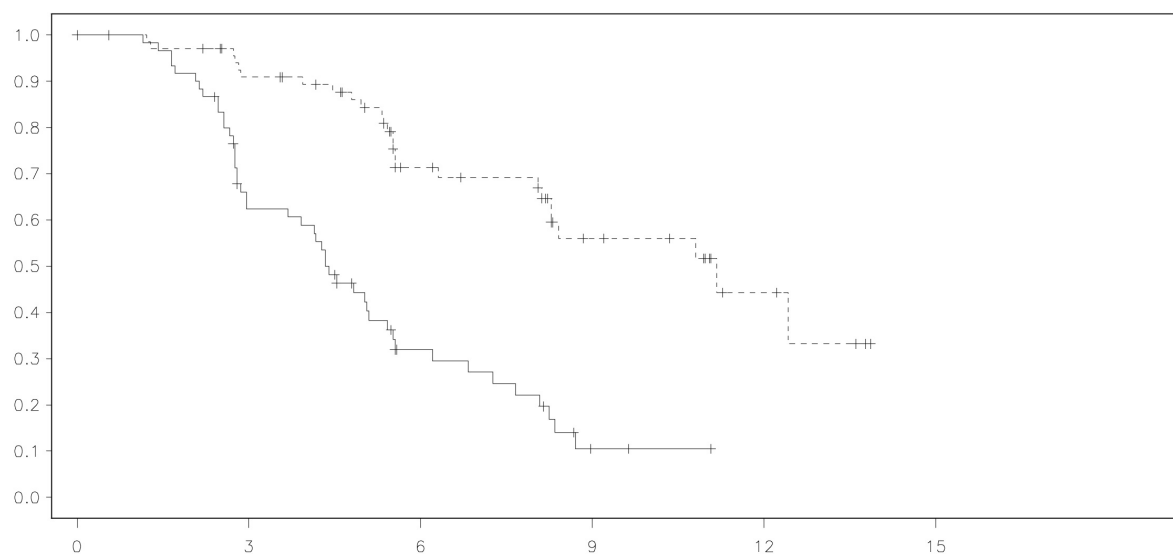
SFP	N (evenimente/paciente) (%)	SFP mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	26/74 (35%)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74%)	4,3			
TSST- o aproximare a SFP2	N	TSST mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	42/74 (57%)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79%)	15,2			
Valoare intermediară SG (maturitate 52%)	N	SG mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	37/74 (50%)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55%)	31,9			

^aRR= Rata de risc. O valoare <1 favorizează olaparib. Analiza a fost realizată pe baza unui model Cox al riscului proportional, având drept factori tratamentul, timpul până la progresia bolii în timpul penultimului tratament anterior cu medicamente pe bază de platină, răspunsul obiectiv la ultimul tratament anterior pe bază de medicamente pe bază de platină și descendența semită.

^bAproximativ un sfert dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo din subgrupul cu mutație *BRCA* (14/62; 22,6%) au primit ulterior un inhibitor PARP.

N - Număr de evenimente/număr de paciente randomizate; SG - Supraviețuire generală; SFP - Supraviețuire fără progresia bolii; ÎÎ - Interval de încredere; TSST - Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament următor sau până la deces.

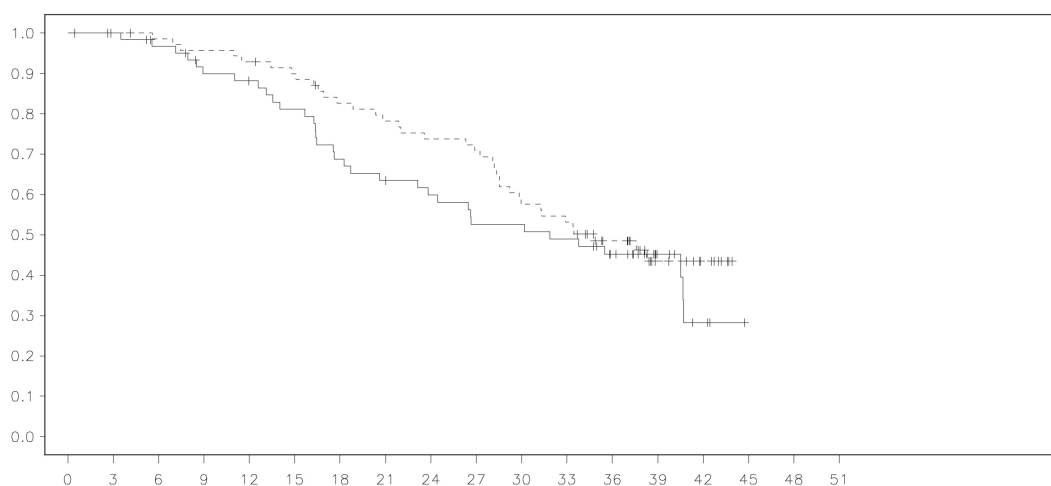
Figura1. Studiul 19: Grafic Kaplan-Meier cu datele de SFP la pacientele cu mutație *BRCA* (maturitate 53% - evaluarea investigatorilor)



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

----olaparib 400 mg de două ori pe zi, _____placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y= SFP (supraviețuirea fără progresia bolii), n-olaparib= numărul de paciente la risc-olaparib, n-placebo= numărul de paciente la risc-placebo

Figure 2 Studiul 19: metoda Kaplan-Meier pentru determinarea SG la pacienții cu mutație *BRCA* (maturitate 52%)



luni	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-olaparib	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

-----olaparib 400 mg de două ori pe zi, _____placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y=SG (supraviețuirea globală), n-olaparib= numărul de pacienți la risc-olaparib, n-placebo= numărul de pacienți la risc-placebo

În studiul 19 au fost identificați 18 pacienți cu tumoră cu mutație *BRCA* somatică (o mutație a tumorii dar de tip sălbatic în germinal). Datele limitate pentru aceste tumori cu mutație *BRCA* somatică (*sBRCA*) au arătat că s-au raportat evenimente de progresie a bolii sau evenimente legate de deces pentru mai puține pacienți care au luat olaparib comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Sumarul supraviețuirii fără progresia bolii și supraviețuirii globale: populație cu mutație *sBRCA* în studiul 19

	N evenimente/pacienți (%)
SFP	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	3/8 (38%)
Placebo	6/10 (60%)
SG	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	4/8 (50%)
Placebo	6/10 (60%)

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynparza la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian (cu excepția rhabdomyosarcomului și tumorilor de celule stem). (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica olaparib în doză de 400 mg de două ori pe zi se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de ~8,6 l/h, un volum aparent de distribuție de ~167 litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11,9 ore.

Absorbție

După administrarea orală a olaparib sub formă de capsule, absorbția este rapidă, cu un vârf al concentrației plasmatice observat în general într-un interval de 1 oră până la 3 ore după administrare. Nu se observă acumulare marcată după administrări repetate, iar expunerea în starea de platou se atinge în 3-4 zile.

Administrarea concomitentă cu alimente a diminuat rata de absorbție (întârziere t_{max} cu 2 ore) și a crescut marginal amplitudinea absorbției olaparib (ASC a crescut cu aproximativ 20%). Astfel, este recomandat ca pacientele să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și trebuie să nu consume alimente încă 2 ore după aceea (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea *in vitro* a olaparib de proteinele plasmatice, la concentrațiile plasmatice obținute după administrarea a 400 mg de două ori pe zi, este de ~82%.

Metabolizare

In vitro, CYP3A4 s-a dovedit complexul enzimatic principal răspunzător de metabolismul olaparib.

După administrarea orală la femei a unei doze de olaparib marcat ^{14}C , olaparib în formă nemodificată a fost răspunzător pentru majoritatea cantității de radioactivitate în plasmă (70%) și a fost componenta majoră care a fost recuperată atât din urină, cât și din fecale (15% și, respectiv, 6%). Olaparib suferă o metabolizare extensivă. În cea mai mare măsură, metabolizarea a fost atribuită reacțiilor de oxidare cu un număr de componente produse în urma conjugării de tip glucuronidat sau sulfat. Au fost detectați în plasmă, urină și fecale până la 20, 37 și, respectiv, 20 de metaboliți, majoritatea reprezentând <1% din doză. Componentele majore din circulație au fost un metabolit hidroxi-cloro-propil cu inel deschis și doi metaboliți mono-oxigenați (fiecare ~10%), unul dintre metaboliți fiind, de asemenea, excretat majoritar (6% din radioactivitatea regăsită la nivel urinar și 5% din radioactivitate în materiile fecale).

In vitro, olaparib a determinat inhibare redusă/absentă a enzimelor din complexe CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1 și nu se anticipează că ar fi un inhibitor dependent de timp semnificativ clinic al niciunei enzime din complexul P450. De asemenea, datele *in vitro* au arătat că olaparib nu este substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP sau MRP2 și nici inhibitor al OATP1B3, OAT1 sau MRP2.

Eliminare

După administrarea unei singure doze de ^{14}C -olaparib, ~86% din radioactivitate a fost recuperată într-o perioadă de 7 zile, ~44% în urină și ~42% în materiile fecale. Majoritatea substanței a fost excretată sub formă de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la olaparib nu a fost studiat. Olaparib poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei >50 ml/min). Există date limitate pentru administrare la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <50 ml/min) sau insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la olaparib nu a fost studiat. Olaparib nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta 75 de ani și mai mare. Analiza populațională a datelor disponibile nu a arătat nicio corelație între concentrațiile plasmatice de olaparib și vârstă.

Greutate corporală

Nu sunt disponibile date la pacienți obeze (IMC > 30 kg/m²) sau subponderale (IMC < 18 kg/m²). Analiza populațională a datelor disponibile nu a arătat că greutatea corporală a pacienților influențează concentrațiile plasmatice de olaparib.

Rasă

Nu există date suficiente pentru evaluarea efectului potențial al rasei asupra farmacocineticii olaparib, având în vedere că experiența clinică provine predominant de la pacienți aparținând rasei albe (94% dintre pacienții incluși în analiza populațională au aparținut rasei albe). Din puținele date disponibile, nu a fost demonstrată o diferență marcată a farmacocineticii olaparib la pacienții japoneze față de cele aparținând rasei albe.

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii care să investigheze farmacocinetica olaparib la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Olaparib nu a demonstrat că prezintă potențial mutagenic, dar a fost clastogenic *in vitro* la celulele provenite de la mamifere. În administrare orală la șobolani, olaparib a indus formarea de micronuclei în măduva osoasă. Clastogenitatea este consistentă cu activitatea farmacologică cunoscută a olaparib și indică un potențial pentru genotoxicitate la om.

Toxicitatea după doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de până la 6 luni, la șobolani și câini, dozele zilnice orale de olaparib au fost bine tolerate. Organul considerat țintă principală majoră pentru toxicitate, la ambele specii, a fost măduva osoasă, cu modificări asociate ale parametrilor hematologici în sângele periferic. Aceste rezultate au apărut la expuneri sub cele observate în administrarea la om și în cea mai mare parte au fost reversibile în 4 săptămâni de la oprirea administrării. Studiile *ex vivo* pe celule măduvei osoase la om au confirmat că olaparib este citotoxic asupra celulelor măduvei osoase la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra fertilității la femelele de șobolan cărora li s-a administrat olaparib până la momentul implantării, deși a fost observată o receptivitate sexuală amplificată în unele cazuri, performanța sexuală și rata de gestație nu au fost influențate. Totuși, a existat o ușoară scădere a supraviețuirii embriofetale.

În studiile asupra dezvoltării embriofetale la șobolan și la valori ale dozelor care nu a indus toxicitate maternă semnificativă, olaparib a determinat scăderea supraviețuirii embriofetale, scăderea ponderală a fetoșilor și apariția unor anomalii de dezvoltare fetală, inclusiv malformații majore oftalmice (de exemplu anoftalmie, microftalmie), malformații vertebrale/costale și anomalii viscerale sau osoase.

Carcinogenitate

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate cu olaparib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lauroil macrogol-32 gliceride

Învelișul capsulei

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Gumă de gelan (E418)

Acetat de potasiu

Cerneală

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din plastic PEÎD prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 112 capsule.

Cutie cu 448 capsule (4 flacoane a câte 112 capsule).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/959/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Marea Britanie

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Periodic safety update reports**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de scădere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>SPA de eficacitate: În scopul defînirii în continuare a eficacității pe termen lung a olaparib la pacientele cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA, DAPP trebuie să depună analiza finală a Supraviețuirii Globale (SG) din studiul D0810C00019, un studiu de fază II randomizat, dublu orb, multicentric.</p> <p>Raportul studiului clinic trebuie depus până la:</p>	Iunie 2017
<p>SPA de eficacitate: În scopul confirmării suplimentare a eficacității olaparib la pacientele cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului D0816C00002, un studiu de fază III randomizat, multicentric, dublu orb, placebo controlat.</p> <p>Raportul studiului clinic trebuie depus până la:</p>	Decembrie 2018
<p>SPA de eficacitate: În scopul defînirii în continuare a eficacității olaparib la pacientele cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA, DAPP trebuie să realizeze și să depună rezultatele unui studiu deschis de fază IV, cu un singur braț, nerandomizat, multicentric la pacientele cu carcirom ovarian recidivant, sensibil la medicamente pe bază de platină, cu răspuns complet sau parțial la chimioterapie pe bază de platină, și care prezintă pierderea funcției mutației (mutațiilor) BRCA germinale sau somatice.</p> <p>Raportul studiului clinic trebuie depus până la:</p>	Septembrie 2018

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 50 mg capsule
olaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține olaparib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
448 capsule (4 flacoane a câte 112 capsule)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/959/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

lynparza 50 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON/ETICHETĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 50 mg capsule
olaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține olaparib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
112 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/959/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lynparza 50 mg capsule

Olaparib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza
3. Cum să luați Lynparza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lynparza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

Lynparza capsule conține substanța activă olaparib. Olaparib este un tip de medicament folosit în tratamentul cancerului denumit inhibitor PARP (poli [adenozin difosfat-riboză] polimerază). La pacienții purtători de gene BRCA (gena predispoziției la cancerul de sân) cu mutații (modificări), care prezintă un risc de a dezvolta anumite forme de cancer, inhibitorii PARP pot determina moartea celulelor canceroase prin blocarea enzimei care ajută la repararea ADN.

Pentru ce se utilizează Lynparza

Lynparza este utilizat pentru tratamentul unui tip de cancer ovarian denumit “cancer ovarian cu mutație *BRCA*”. Este utilizat după ce se observă răspunsul cancerului la un tratament anterior cu chimioterapie standard constând în medicamente pe bază de platină. Pentru a determina dacă aveți cancerul cu mutație *BRCA* se utilizează un test.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza

Nu luați Lynparza:

- Dacă sunteți alergică la olaparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Nu luați Lynparza dacă în cazul dumneavoastră se aplică oricare dintre cele de mai sus. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Lynparza.

Atenționări și precauții

Înainte să luați tratamentul sau în timpul tratamentului cu Lynparza, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- Dacă aveți un număr scăzut de celule ale sângelui la analize. Acestea includ un număr scăzut de globule roșii (anemie), un număr scăzut de globule albe (neutropenie) și un număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie). Vezi punctul 4 pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse. Acest punct include semnele și simptomele la care trebuie să fiți atentă (febră sau infecție, echimoze sau sângerări). Rar, acestea ar putea fi semnul unor probleme mai grave la nivelul măduvei osoase denumite ‘sindrom mielodisplazic’ (MDS) sau ‘leucemie mieloidă acută’ (AML). Medicul dumneavoastră ar putea efectua teste la nivelul măduvei osoase pentru a verifica dacă aveți aceste probleme.
- Dacă prezentați orice simptome noi sau agravate de tipul dificultăți de respirație, tuse sau wheezing (respirație șuierătoare). Un număr mic de pacienți tratați cu Lynparza au raportat inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită). Pneumonita reprezintă o afecțiune gravă care necesită frecvent tratament efectuat în spital.

Dacă oricare dintre cele mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigură), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Teste și verificări

Medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Lynparza.

Veți face teste de sânge:

- înainte de începerea tratamentului
- în fiecare lună în timpul primului an de tratament
- la intervale regulate decise de medicul dumneavoastră după primul an de tratament.

Dacă numărul de celule ale sângelui scade la o anumită valoare, poate fi necesară o transfuzie de sânge (adică vi se administrează sânge sau produse derivate din sânge de la un donator).

Lynparza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Aceasta deoarece Lynparza poate afecta modul în care alte medicamente acționează. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care Lynparza acționează.

Nu luați Lynparza dacă utilizați alte medicamente anticanceroase. Spuneți medicului dumneavoastră dacă plănuți să vă vaccinați sau să vă administrați un medicament care suprimă sistemul imunitar, întrucât ați putea avea nevoie de monitorizare atentă.

Anunțați medicul sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- itraconazol – utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice
- telitromicină, claritromicină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- inhibitori de protează, nelfinavir, indinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, nevirapin - utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, inclusiv cu HIV
- rifampicină, rifapentină, rifabutină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoză (TBC)
- fenitoină, carbamazepină, fenobarbital – utilizate ca sedative sau pentru tratamentul crizelor convulsive (convulsii) și epilepsiei

- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un medicament pe bază de plante utilizat în principal în depresie

Sarcina și alăptarea

- Nu trebuie să luați Lynparza dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece ar putea face rău copilului nenăscut.
- Nu trebuie să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați acest medicament. În perioada în care utilizați acest medicament și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente. Nu se cunoaște dacă Lynparza afectează eficacitatea unor contraceptive orale. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive orale, pentru că acesta vă poate recomanda adăugarea unei metode alta decât cea hormonală pentru prevenirea sarcinii.
- Trebuie să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Lynparza, la intervale regulate în timpul tratamentului și la 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă deveniți gravidă în această perioadă, trebuie să discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Nu se cunoaște dacă Lynparza trece în laptele matern. Nu alăptați dacă luați Lynparza și timp de 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă intenționați să alăptați, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lynparza poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețită, slăbită sau obosită după ce luați Lynparza.

3. Cum să luați Lynparza

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigură.

Cât să luați

Doza recomandată este de 8 capsule (400 mg) administrate oral, de două ori pe zi (în total 16 capsule în fiecare zi). Este important să luați întreaga doză zilnică recomandată și să continuați să faceți acest lucru așa cum v-a spus doctorul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Cum să luați

- Luați câte o doză (8 capsule) de Lynparza oral, cu apă, dimineața și apoi seara.
- Luați Lynparza cel puțin la o oră după masă. Este de preferat să nu mâncați 2 ore după ce luați Lynparza.

Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați o doză mai mică de Lynparza.

Dacă luați mai mult Lynparza decât trebuie

Dacă luați mai multe doze de Lynparza decât cele prescrise în mod obișnuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Lynparza

Dacă uitați să luați Lynparza, luați următoarea doză normal, conform schemei de tratament. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Este important să cunoașteți ce reacții adverse pot să apară.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate recomanda alte medicamente pentru controlul reacțiilor adverse.

Anunțați medicul imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – ați putea avea nevoie de tratament medical de urgență:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră sau infecție – acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule albe ale sângelui (neutropenie sau limfopenie).
- dificultăți la respirație, oboseală crescută, piele palidă sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule roșii ale sângelui (anemie).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- echimoze (vânătăi) sau sângerări mai lungi decât în mod normal în cazul în care vă răniți - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie).

Anunțați medicul imediat dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente

- dureri de cap
- senzație de amețală
- pierderea apetitului pentru alimente
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- modificări în perceperea gustului alimentelor
- indigestie sau arsuri la stomac (dispepsie)
- diaree. Dacă devine severă, anunțați imediat medicul.
- creșterea valorilor creatininei din sânge la testele de laborator, care vă arată cât de bine vă funcționează rinichii.
- creșterea volumului globulelor roșii ale sângelui.

Frecvente

- dureri la nivelul gurii (stomatită)
- durere în zona stomacului, sub coaste.

Dacă observați apariția oricăreia dintre reacțiile adverse, anunțați medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Acest lucru include orice reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru tratamentul simptomelor ca greața, diareea sau dispepsia.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)** Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lynparza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lynparza

Substanța activă este olaparib. Fiecare capsulă tare conține 50 mg de olaparib.

Alte ingrediente (excipienți) sunt:

- Conținutul capsulei: lauroil macrogol-32 gliceride.
- Învelișul capsulei: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), gumă de gelan, (E 418), acetat de potasiu.
- Cerneala de inscripționare: shellac, oxid de fer negru (E 172).

Cum arată Lynparza și conținutul ambalajului

Lynparza este sub formă de capsule albe, opace, inscripționate cu “OLAPARIB 50 mg” și sigla AstraZeneca cu cerneală neagră.

Capsulele Lynparza este disponibil în flacoane PEİD de plastic care conțin 112 capsule. O cutie conține 448 capsule (4 flacoane conținând 112 capsule).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.