

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lynparza 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá neprůhledná tvrdá tobolka o velikosti 0 s označením "OLAPARIB 50 mg" a logem AstraZeneca černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s recidivujícím high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem s mutací *BRCA* (germinální a/nebo somatickou) citlivým k platině, u nichž došlo k recidivě a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lynparza má být zahajována a kontrolována lékařem se zkušenostmi s protinádorovými léčivými přípravky.

Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti ke karcinomu prsu (*BRCA*) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Přítomnost mutace *BRCA* má být stanovena v osvědčené laboratoři za použití validovaných kontrolních metod (viz bod 5.1).

Existují pouze omezené údaje u pacientek s nádory se somatickou mutací *BRCA* (viz bod 5.1).

Genetické poradenství u pacientek s mutacemi *BRCA* se provádí podle místních doporučení.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg.

Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny.

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresu základního onemocnění. Nejsou k dispozici údaje o opětovném zahájení léčby přípravkem Lynparza při další recidivě onemocnění (viz bod 5.1).

Důležité rozdíly v dávkování mezi přípravkem Lynparza tvrdé tobolky a tablety

Lynparza tvrdé tobolky (50 mg) se nesmí vzájemně zaměňovat za přípravek Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) na podkladě miligram za miligram, neboť existují rozdíly v dávkování a biologické dostupnosti obou lékových forem. Je třeba se řídit specifickými doporučeními, která se týkají dávkování pro každou lékovou formu.

Vynechaná dávka

Pokud pacientka zapomene užít dávku přípravku Lynparza, má pokračovat až následující pravidelnou dávkou.

Úprava dávkování v důsledku nežádoucích účinků

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování (viz bod 4.8).

Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 400 mg).

Pokud je potřeba dále snížit dávku, doporučuje se snížení na 100 mg dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 200 mg).

Úprava dávkování s ohledem na souběžné podávání inhibitorů CYP3A

Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních léčivých přípravcích. Pokud musí být silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučuje se snížit dávku přípravku Lynparza na 150 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg). Pokud se má souběžně podávat středně silný inhibitor CYP3A, je doporučená dávka přípravku Lynparza 200 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 400 mg) (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacientky

Úprava počáteční dávky u starších pacientek není potřebná. Klinické údaje o použití přípravku u pacientek ve věku 75 let a starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 300 mg dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 600 mg) (viz bod 5.2).

Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování.

Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), protože u těchto pacientek nebyla studována bezpečnost a farmakokinetika. Přípravek Lynparza lze použít u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin pouze tehdy, pokud prospěch z léčby převáží nad možnými riziky. Pacientky musí být pečlivě sledovány se zaměřením na funkci ledvin a výskyt nežádoucích příhod.

Porucha funkce jater

Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A nebo B) bez úpravy dávkování (viz bod 5.2). Přípravek Lynparza se nedoporučuje používat u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C), protože bezpečnost a farmakokinetika nebyly u těchto pacientek studovány.

Pacientky jiné než bílé rasy

Klinické údaje o použití u pacientek jiné než bílé rasy jsou omezené. Úprava dávkování na základě etnické příslušnosti však není nutná (viz bod 5.2).

Pacientky s výkonnostním stavem 2 až 4

Existují velmi omezené klinické údaje u pacientek s výkonnostním stavem 2 až 4.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lynparza u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání.

Vzhledem k vlivu potravy na absorpci olaparibu, by pacientky měly užívat přípravek Lynparza alespoň jednu hodinu po jídle a nejist nejlépe až dvě hodiny po užití přípravku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

U pacientek léčených přípravkem Lynparza byla hlášena hematologická toxicita zahrnující klinické diagnózy a/nebo laboratorní nálezy nejčastěji lehké nebo středně závažné (CTCAE stupeň 1 nebo 2) anémie, neutropenie, trombocytopenie a lymfopenie. U pacientek, u kterých se projevila hematologická toxicita předchozí protinádorové léčby, nemá být terapie přípravkem Lynparza zahájena dříve, než se z tohoto stavu zotaví (hladiny hemoglobinu, trombocytů a neutrofilů mají být v rozmezí odpovídajícímu stupni ≤ 1 podle CTCAE). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a nadále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být zachyceny klinicky významné změny jakéhokoli parametru během léčby (viz bod 4.8).

Pokud se u pacientky rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Pokud krevní parametry zůstávají abnormální i 4 týdny po přerušení léčby přípravkem Lynparza, doporučuje se provést analýzu kostní dřeně a/nebo cytogenetické vyšetření krve.

Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie

Výskyt myelodysplastického syndromu/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML) u pacientek léčených v klinických studiích přípravkem Lynparza v monoterapii, včetně dlouhodobého sledování přežívání, byl $< 1,5\%$ a většina příhod měla fatální zakončení. Doba léčby olaparibem u pacientek, u kterých se vyvinul MDS/AML, byla < 6 měsíců až > 2 roky. Všechny pacientky měly potenciálně komplikující faktory pro vývoj MDS/AML; předchozí podávání chemoterapie na bázi platinových derivátů. Mnohé podstoupily léčebné režimy, které poškozují DNA a radioterapii. Většina hlášení se vyskytla u nositelek zárodečné mutace genu náchylnosti ke karcinomu prsu 1 nebo 2 (*gBRCA1/2*). Některé pacientky měly anamnézu více než jednoho nádorového onemocnění nebo dysplazii kostní dřeně. Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, doporučuje se přerušit léčbu přípravkem Lynparza a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena.

Pneumonitida

Pneumonitida, včetně případů s fatálním zakončením, byla hlášena u $< 1,0\%$ pacientek, kterým byl podáván přípravek Lynparza v klinických hodnoceních. Případy pneumonitidy neměly ucelený klinický projev a jejich rozvoj mohl souviset i s mnohými predispozičními faktory (karcinom plic a/nebo metastázy v plicích, základní plicní onemocnění, anamnéza kouření a/nebo předchozí chemoterapie a radioterapie). Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se pozorují abnormality na radiologických snímcích hrudníku, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena.

Embryofetální toxicita

Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může přípravek Lynparza podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. V neklinických studiích prováděných na laboratorních potkanech bylo zjištěno, že olaparib má při expozicích nižších, než k jakým dochází u člověka při doporučeném dávkování 400 mg dvakrát denně, nežádoucí vliv na embryofetální přežití a vyvolává vznik velkých fetálních malformací.

Těhotenství/antikoncepce

Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz bod 4.6).

Interakce

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka přípravku Lynparza se má snížit (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající přípravek Lynparza má být léčena silným nebo středně silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost přípravku Lynparza může být podstatně snížena (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Z výsledků klinických studií vyplývá, že při současném užití olaparibu s jinými protinádorovými léčivými přípravky včetně látek poškozujících DNA, dochází k potenciaci a prodloužení myelosupresivního účinku. Doporučená dávka přípravku Lynparza pro monoterapii není vhodná pro kombinaci s myelosupresivními protinádorovými léčivými přípravky.

Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s přípravkem Lynparza, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány.

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na olaparib

Izoenzymy převážně zodpovědné za metabolickou clearance olaparibu jsou CYP3A4/5.

Klinická studie hodnotící vliv itraconazolu, známého inhibitoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem zvýšilo průměrnou hodnotu C_{max} olaparibu o 42 % (90% CI: 33-52 %) a průměrnou hodnotu AUC o 170 % (90% CI: 144-197 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje souběžně podávat známé silné inhibitory (např. itraconazol, telithromycin, klarithromycin, proteázové inhibitory potenceované ritonavirem nebo kobicistatem, boceprevirem, telaprevirem) nebo středně silné inhibitory (např. erythromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) tohoto isoenzymu s přípravkem Lynparza (viz bod 4.4). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně s přípravkem Lynparza, dávka přípravku Lynparza se má snížit. U silných inhibitorů CYP3A se doporučuje snížit dávku přípravku Lynparza na 150 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 300 mg), resp. na 200 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 400 mg) u středně silných inhibitorů CYP3A (viz body 4.2 a 4.4). V průběhu léčby přípravkem Lynparza se též nedoporučuje pít grapefruitovou šťávu, neboť jde o inhibitor CYP3A.

Klinická studie hodnotící vliv rifampicinu, známého induktoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem snížilo průměrnou hodnotu C_{max} o 71 % (90% CI: 76-67 %) a průměrnou hodnotu AUC o 87 % (90% CI: 89-84 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje, aby se známé silné induktory (např. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) podávaly s přípravkem Lynparza, neboť je možné, že se podstatně sníží účinnost přípravku Lynparza. Velikost účinku středně silných a silných induktorů (např. efavirenz, rifabutin) na expozici olaparibu nebyla stanovena, a proto se souběžné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Lynparza též nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vliv olaparibu na jiné léčivé přípravky

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje CYP3A4 a předpokládá se, že je mírným inhibitorem CYP3A v podmínkách *in vivo*. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti v případě citlivých substrátů pro CYP3A4 nebo substrátů s úzkým terapeutickým rozmezím (např. simvastatin, cisaprid, cyklosporin, námelové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapin), pokud jsou podávány souběžně s olaparibem. Pacientky souběžně léčené substráty pro CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím a olaparibem se doporučuje vhodným způsobem klinicky monitorovat.

V podmínkách *in vitro* byla prokázána indukce CYP1A2, 2B6 a 3A4, přičemž indukce CYP2B6 může pravděpodobně dosahovat klinicky významného rozsahu. Potenciál olaparibu indukovat CYP2C9, CYP2C19 a P-gp nelze vyloučit. Z tohoto důvodu může olaparib při souběžném podávání se substráty těchto metabolických enzymů a transportního proteinu snížit jejich expozice. Účinnost některých přípravků hormonální antikoncepce může být při současném podávání s olaparibem snížena (viz též body 4.4 a 4.6).

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje efluxní transportér P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), a proto nelze vyloučit klinicky relevantní lékové interakce se substráty pro P-gp (např. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin a kolchicin). U pacientek, které jsou souběžně léčeny těmito léčivými přípravky, se doporučuje provádět vhodné klinické monitorování.

V podmínkách *in vitro* bylo prokázáno, že olaparib inhibuje BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K. Nemůže být vyloučeno, že přípravek Lynparza může zvyšovat expozici BCRP (např. methotrexát, rosuvastatin) substrátů pro OATP1B1 (např. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiny a valsartan), OCT1 (např. metformin), OCT2 (např. sérový kreatinin), OAT3 (např. furosemid a methotrexát), MATE1 (např. metformin) a MATE2K (např. metformin). Zvýšené opatrnosti je třeba dbát zejména v situaci, kdy je olaparib podáván souběžně s některým ze statinů.

Kombinace s anastrozolem, letrozolem a tamoxifenem

Byla provedena klinická studie, která hodnotila kombinaci olaparibu s anastrozolem, letrozolem nebo tamoxifenem. U kombinace s anastrozolem a letrozolem významná interakce pozorována nebyla, zatímco tamoxifen snížil expozici olaparibu o 27 %. Klinický význam tohoto účinku není znám. Olaparib neovlivňuje farmakokinetiku tamoxifenu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku nesmí otěhotnět v průběhu léčby přípravkem Lynparza a nesmí být těhotné na počátku léčby. U všech žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby proveden těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza používat spolehlivou antikoncepci (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP2C9 olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby (viz bod 4.5).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně závažných teratogenních účinků a účinků na embryofetální přežívání u laboratorních potkanů při systémových expozicích nižších než při použití terapeutických dávek u člověka (viz bod 5.3). Neexistují údaje o použití olaparibu u těhotných žen, avšak s ohledem na mechanismus účinku olaparibu, nemá být přípravek Lynparza užíván v průběhu těhotenství a ženami ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou metodu antikoncepce v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz předchozí odstavec: „Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen“ ohledně dalších informací o kontrole početí a těhotenských testech).

Kojení

Neexistují studie na zvířatech studující vylučování olaparibu do mateřského mléka. Není známo, zda jsou olaparib nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka u člověka. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky s ohledem na farmakologické vlastnosti přípravku (viz bod 4.3).

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o vlivu na fertilitu. Studie fertility u samic laboratorních potkanů však prokázala negativní vlivy na embryofetální přežití (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lynparza má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientky užívající přípravek Lynparza mohou mít pocit únavy, asténii nebo závratě. Pacientky, u nichž se tyto stavy rozvinou, mají být při řízení nebo obsluze strojů obezřetné.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie přípravkem Lynparza byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientek užívajících přípravek Lynparza v monoterapii ($\geq 10\%$) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolest hlavy, dysgeuzie, snížená chuť k jídlu, závratě a anémie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku je odvozen od souhrnných údajů u 1248 pacientek léčených přípravkem Lynparza v monoterapii v klinických studiích v terapeutické indikaci a doporučené dávce.

V průběhu klinických studií se u pacientek užívajících přípravek Lynparza v monoterapii, u kterých je známa expozice, vyskytly níže uvedené nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle MedDRA SOC (tříd orgánových systémů) a preferovaných termínů podle klesající četnosti a dále podle klesající závažnosti v tabulce 1. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

MedDRA třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	
	Frekvence všech stupňů CTCAE	Četnost CTCAE stupeň 3 a vyšší
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Anémie ^a Časté Neutropenie ^a , trombocytopenie ^a , leukopenie ^a Méně časté Lymfopenie	Velmi časté Anémie ^a Časté Neutropenie ^a , trombocytopenie ^a , leukopenie ^a Méně časté Lymfopenie
Poruchy imunitního systému	Časté Vyrážka ^a Méně časté Hypersenzitivita ^a , dermatitida ^a	-
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu	Méně časté Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté Závrať, bolest hlavy, dysgeuzie	Méně časté Závrať, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Kašel ^a	Méně časté Kašel ^a
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie Časté Stomatitida, bolest horní části břicha	Časté Zvracení, průjem, nauzea Méně časté Stomatitida, bolest horní části břicha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava (včetně astenie)	Časté Únava (včetně astenie)
Vyšetření	Časté Zvýšený kreatinin v krvi Méně časté Zvětšení středního objemu erytrocytu ^b	Méně časté Zvýšený kreatinin v krvi

^a Anémie zahrnuje preferované termíny (PTs) pro anémii, snížený hemoglobin, snížený počet erytrocytů, erytropenie a snížený hematokrit; neutropenie zahrnuje PTs neutropenie, granulocytopenie, snížený počet granulocytů a snížený počet neutrofilů, febrilní neutropenie, infekce při neutropenii, sepse při neutropenii; trombocytopenie zahrnuje PTs trombocytopenie, snížený počet trombocytů, snížený trombokrit; leukopenie zahrnuje PTs leukopenie a snížený počet leukocytů; kašel zahrnuje PTs kašel, produktivní kašel; vyrážka zahrnuje PTs vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí vyrážka, exfoliativní vyrážka a generalizovaný erytém; hypersenzitivita zahrnuje PTs hypersenzitivita a přecitlivělost na lék; dermatitida zahrnuje PTs dermatitida, alergická dermatitida a exfoliativní dermatitida.

^b Představuje četnost laboratorních nálezů zvětšení středního objemu erytrocytů ve srovnání s výchozí hodnotou na hodnotu vyšší než horní limit normálních hodnot (ULN), nikoli četnost hlášených nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická toxicita

Anémie a další hematologické toxicity jsou většinou nízkého stupně (CTCAE stupeň 1 nebo 2), avšak jsou hlášeny i případy CTCAE stupně 3 a vyšších. Anémie byla nejčastějším CTCAE stupně ≥ 3 hlášeným v klinických studiích. Medián doby do prvního objevení anémie byl přibližně 4 týdny (přibližně 7 týdnů

u příhod CTCAE stupně ≥ 3). Anémie byla zvládnuta přerušением dávkování nebo snížením dávkování (viz bod 4.2), případně krevní transfuzí. Ve studii 19 byl výskyt anémie 22,8 % (CTCAE stupně ≥ 3 byl 7,4 %) a výskyt přerušení, snížení a ukončení léčby z důvodu anémie byl 2,9 %, resp. 3,7 %, resp. 0 %; 10,3 % pacientek léčených olaparibem potřebovalo během léčby jednu nebo více krevních transfúzí. Byl prokázán vztah mezi expozicí-odpovědí na olaparib a sníženou hladinou hemoglobinu. V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt posunu (snížení) CTCAE o ≥ 2 ve srovnání s výchozí hodnotou 20 % u hemoglobinu, 15 % u absolutního počtu neutrofilů, 5 % u trombocytů, 30 % u lymfocytů a 20 % u leukocytů (všechna % přibližně).

Výskyt zvětšení středního objemu erytrocytů z nízké, resp. normální hodnoty na počátku léčby na hodnoty vyšší než ULN byl přibližně 55 %. Po přerušení léčby se zdá, že se hodnoty vracejí k normálu a zdá se, že není doprovázeno klinickými důsledky.

Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a dále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být během léčby zachyceny klinicky významné změny některého z parametrů, které by vyžadovaly přerušení léčby, snížení dávky a/nebo další léčbu (viz body 4.2 a 4.4).

Další laboratorní nálezy

V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt CTCAE stupně ≥ 2 posunu (zvýšení) ve srovnání s výchozí hodnotou u kreatininu v krvi přibližně 15 %. Údaje z dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie ukazují na střední vzestup až o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou, který zůstává konzistentní po dobu studie a po přerušení léčby dochází k návratu k hodnotám před léčbou bez zjevných klinických důsledků. 90 % pacientek mělo hodnoty kreatininu na počátku léčby stupně 0 podle CTCAE a 10 % stupně 1 podle CTCAE.

Nauzea a zvracení

Nauzea je obecně hlášena velmi časně s prvním nástupem projevů během prvního měsíce léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientek. Zvracení bylo hlášeno časně s prvními projevy v průběhu prvních dvou měsíců léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientek. Jak nauzea, tak zvracení, jsou u většiny pacientek intermitentní a ustupují po přerušení užívání přípravku, snížení dávky a/nebo po podání antiemetik. Antiemetická profylaxe není nutná.

Pediatrická populace

U dětí nebyly provedeny žádné studie.

Další zvláštní populace

U starších pacientek (věk ≥ 75 let) a u pacientek jiné než bílé rasy jsou k dispozici pouze omezené údaje o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování nejsou stanoveny a neexistuje specifická léčba při předávkování přípravkem Lynparza. Lékaři mají v případě předávkování dodržovat obecná podpůrná opatření a poskytovat pacientkám symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX46

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je účinným inhibítorem skupiny lidských enzymů poly (ADP-ribózo) polymeráza (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a byl prokázán jeho inhibiční účinek na růst určitých nádorových buněčných linií v prostředí *in vitro* a na růst nádoru v prostředí *in vivo* jak v monoterapii, tak v kombinaci se zavedenými metodami chemoterapie.

Enzymy PARP jsou potřebné k účinné reparaci jednovláknových zlomů DNA a pro uskutečnění opravy indukované PARP je důležité, aby se PARP po modifikaci chromatinu sám pozměnil, odloučil se tak od DNA a usnadnil tím přístup enzymům, které zprostředkují opravy DNA prostřednictvím excize bází (base excision repair, BER). Pokud je olaparib navázán na aktivní místo komplexu PARP-DNA, brání odloučení PARP a udržuje tak vazbu na DNA, což znemožňuje reparaci. V množících se buňkách to vede k dvouvláknovým zlomům DNA (double strand breaks, DSB) ve chvíli, kdy se replikační vidlice setkává s komplexem PARP-DNA. V normálních buňkách jsou tyto DSB účinně reparovány pomocí homologní rekombinační opravy (homologous recombination repair, HRR). V nádorových buňkách, ve kterých nejsou funkční komponenty HRR, jako jsou geny *BRCA1* nebo *BRCA2*, DNA DSB nemohou být přesně nebo účinně opraveny. Namísto toho se aktivují alternativní cesty náchylné ke vzniku chyb jako například cesta nehomologního připojení konců (non-homologous end joining, NHEJ), které vedou ke zvýšení genomové nestability. Po několika cyklech replikace může genomová nestabilita dosáhnout neúnosné úrovně a vyústit tak ve smrt nádorové buňky, neboť nádorové buňky obsahují větší množství poškození DNA oproti buňkám normálním.

V *in vivo* modelech s nefunkčními *BRCA* vedl olaparib podávaný v návaznosti na léčbu platinou k oddálení nádorové progresy a k prodloužení celkové doby přežití ve srovnání se samotnou léčbou platinou.

Detekce mutace *BRCA2*

Pacientky jsou vhodné k léčbě přípravkem Lynparza, pokud mají potvrzenou škodlivou mutaci *BRCA* (tj. mutaci, která narušuje normální funkci genu) buď v zárodečné linii nebo v tumoru (detekovanou za použití vhodného validovaného testu) nebo je na ni podezření

Klinická účinnost

Bezpečnost a účinnost olaparibuv udržovací terapii patientek léčených pro recidivující k platině senzitivní (platinum-sensitive relapsed, PSR) high-grade serózní karcinom ovaria, včetně vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze II (studie 19), která následovala po dvou nebo více léčebných cyklech chemoterapie obsahujících platinu. Studie srovnávala účinnost udržovací léčby olaparibem užívaným do progresy (bez udržovací terapie) ve srovnání s placebem u 265 patientek (136 patientek na olaparibu a 129 patientek na placebu) s PSR serózním ovariálním karcinomen s odpovědí (buď CR [kompletní odpověď] nebo PR [částečná odpověď]) potvrzenou podle RECIST a/nebo CA-125 kritérií definovaných mezinárodní skupinou pro gynekologické nádory (Gynecologic Cancer InterGroup) (GCIG) (nejméně 50% snížení hladiny CA-125 ve srovnání s posledním vzorkem před léčbou, potvrzené o 28 dnů později) na dva nebo více ukončené cykly chemoterapie obsahující platinu. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresy (PFS) hodnocená zkoušejícím podle RECIST 1.0. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily celkové přežití (OS), míra kontroly onemocnění (DCR) definovaná jako potvrzené CR/PR + SD (stabilizovaná nemoc), kvalita života související se zdravím (HRQoL) a příznaky související s onemocněním. Dále byly provedeny exploratorní analýzy doby do první následné terapie nebo úmrtí (TFST) a doba do druhé následné terapie nebo úmrtí (TSST – odhad PFS2).

Do studie byly zařazeny pouze PSR patientky sonemocněním částečně citlivým k platině (interval bez platiny od 6 do 12 měsíců) a patientky s onemocněním citlivým k platině (interval bez platiny > 12 měsíců), které reagovaly na léčbu při ukončení poslední chemoterapie založené na platině. Patientky nesměly být v předchozím období léčeny olaparibem ani jiným inhibítorem PARP. Patientky mohly být léčeny bevacizumabem s výjimkou podání v režimu, který bezprostředně předcházela randomizaci. Opětná léčba olaparibem nebyla povolena, pokud pacientka progredovala na olaparibu.

Pacientky byly randomizovány do studie s mediánem 40 dnů od ukončení předchozí chemoterapie platinou. Byly léčeny v průměru 3 předchozími režimy (rozmezí 2-11), resp. 2,6 režimy (rozmezí 2-8) chemoterapie

založené na platině. Interval bez léčby deriváty platiny byl > 12 měsíců u 60 % patientek a > 6-12 měsíců u 40 % patientek. U 45 % patientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 55 % patientek částečná. V rameni s olaparibem a placebem, užívalo již dříve 6 %, resp. 5 % patientek bevacizumab.

Pacientky ve skupině užívající olaparib byly léčeny déle, než pacientky ve skupině užívající placebo. Celkem bylo 32 patientek (23,5 %) ze skupiny užívající olaparib léčeno ≥ 2 roky ve srovnání s 5 patientkami (3,9 %) ze skupiny užívající placebo. Celkem bylo 18 patientek (13,2 %) ze skupiny užívající olaparib léčeno ≥ 5 let ve srovnání s 1 patientkou (0,8 %) ze skupiny užívající placebo.

Studie splnila svůj primární cíl, když v celkové studijní populaci prokázala statisticky a významné zlepšení PFS při léčbě olaparibem ve srovnání s placebem s poměrem rizik (HR) 0,35; (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; medián 8,4 měsíce pro olaparib vs. 4,8 měsíce pro placebo). V konečné analýze OS (čas odečtu výsledků (DCO) 9. května 2016) při 79% úplnosti údajů pro celkové přežití (OS) byl poměr rizik (HR) pro srovnání olaparib vs. placebo 0,73 (95% CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (nebylo dosaženo předem specifikované hladiny významnosti $< 0,0095$); medián 29,8 měsíce pro olaparib vs. 27,8 měsíce pro placebo).

V předem plánované analýze podskupin podle přítomnosti mutace *BRCA* identifikovala pacientky s ovariálním karcinomem a přítomnou mutací *BRCA* ($n = 136$, 51,3 %) jako podskupinu, která měla z udržovací monoterapie olaparibem největší klinický přínos. Zařazení do studie nevyžadovalo přítomnost mutace *BRCA1/2* (mutace *BRCA* byla stanovena u některých patientek retrospektivně); 10 patientek v rameni s olaparibem a 10 patientek v rameni s placebem mělo somatickou mutaci *BRCA1/2*. Nebyla uplatněna strategie mnohonásobného testování v analýze podskupin.

U patientek s přítomnou mutací *BRCA* ($n = 136$) došlo ke statisticky významnému prodloužení PFS, TFST a TSST. Medián prodloužení PFS byl 6,9 měsíce oproti placebo ve prospěch patientek léčených olaparibem (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; medián 11,2 měsíce vs 4,3 měsíce). Hodnocení PFS zkoušejícími bylo v souladu s nezávislým zaslepeným centrálním radiologickým hodnocením PFS. V konečné analýze (DCO 9. května 2016), byla doba od randomizace do začátku první následující léčby nebo úmrtí (TFST) o 9,4 měsíce delší u patientek užívajících olaparib (HR 0,33; 95% CI 0,22-0,49; $p < 0,00001$; medián 15,6 měsíce vs. 6,2 měsíce). Období od randomizace do začátku druhé následující léčby nebo úmrtí (TSST) bylo o 6,1 měsíce delší u patientek užívajících olaparib (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; medián 21,4 měsíce vs. 15,3 měsíce). Pro sekundární cílový parametr OS byl HR pro olaparib vs. placebo 0,62 (95% CI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; medián 34,9 měsíce vs. 30,2 měsíce) (tabulka 2). Ve skupině léčené olaparibem bylo 28,4 % patientek léčeno po dobu ≥ 2 let a 14,9 % po dobu delší než ≥ 5 let. Ve skupině s placebem bylo 8,1 % patientek léčeno po dobu ≥ 2 let a 1,6 % po dobu delší než ≥ 5 let. Míra kontroly onemocnění byla v rámci populace s přítomnou mutací *BRCA* ve 24. týdnu 57 % u patientek užívajících olaparib, resp. 24 % u patientek užívajících placebo.

V oblasti symptomů popisovaných pacientem nebo HRQoL, měřených na škále zlepšení a zhoršení příznaků v rámci FACT/NCCN indexu ovariálních symptomů (FOSI), indexu výsledků studie (TOI) a funkčního hodnocení terapie nádorů-celkového ovariálního skóre (FACT-O celkově) nebyly mezi skupinou užívající olaparib a skupinou užívající placebo pozorovány statisticky významné rozdíly.

Klíčové údaje týkající se účinnosti zjištěné ve studii 19 u patientek s přítomnou mutací *BRCA* jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 2 Souhrn klíčových údajů týkajících se účinnosti zjištěných ve studii 19 u pacientek s přítomnou mutací *BRCA* a PSR ovariálním karcinomem

PFS (DCO 30. červen 2010)	N (příhody/pacientky) (%)	Medián PFS (měsíce)	HR^a	95 % CI	hodnota p* (oboustranný test)
Olaparib 400 mg dvakrát denně	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	< 0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- odhad PFS2 (DCO 9. květen 2016)	N	Medián TSST (měsíce)	HR^a	95 % CI	hodnota p* (oboustranný test)
Olaparib 400 mg dvakrát denně	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73% úplnost) (DCO 9. květen 2016)	N	Medián OS (měsíce)	HR^a	95% CI	hodnota p* (oboustranný test)
Olaparib 400 mg dvakrát denně	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

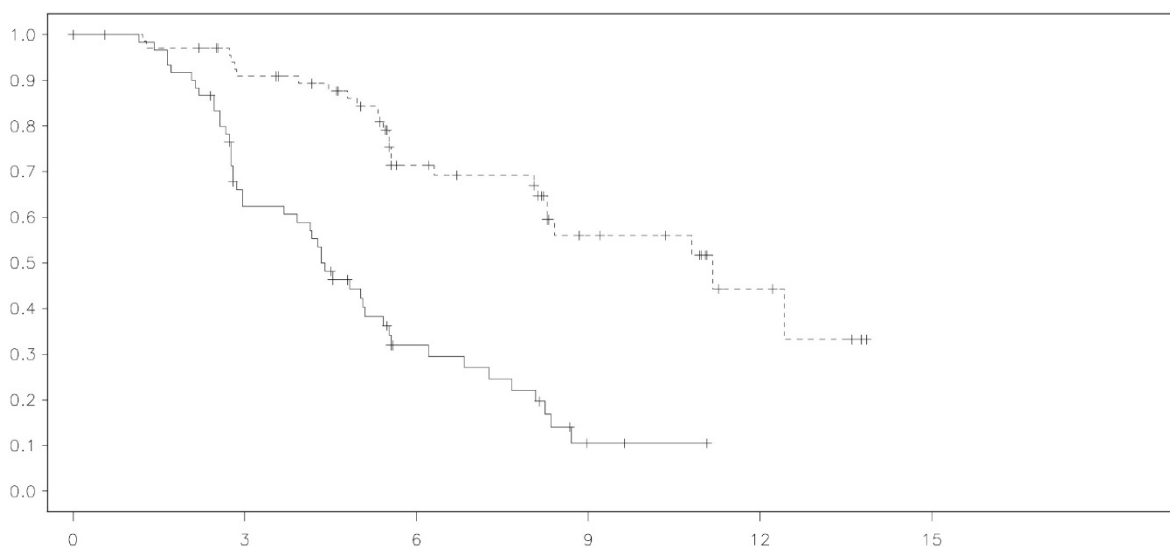
* Nebylo provedeno vícenásobné testování v podskupinách.

^a HR = poměr rizik. Hodnota < 1 upřednostňuje olaparib. Analýza byla provedena pomocí modelu proporcionálních rizik COX a zahrnovala údaje o léčbě, etnický původ, citlivost k derivátům platiny a objektivní odpověď na poslední cyklus terapie platinou.

^b Přibližně čtvrtina pacientek z podskupiny s přítomnou mutací *BRCA* užívajících placebo (14/62; 22,6 %) dostala následně inhibitor PARP.

N Počet příhod/počet randomizovaných pacientek, bd = dvakrát denně, OS = celková doba přežití, PFS = doba přežití bez progresu, CI = interval spolehlivosti, DCO = čas odečtu výsledků, TSST = doba od randomizace do začátku druhé následné terapie nebo úmrtí.

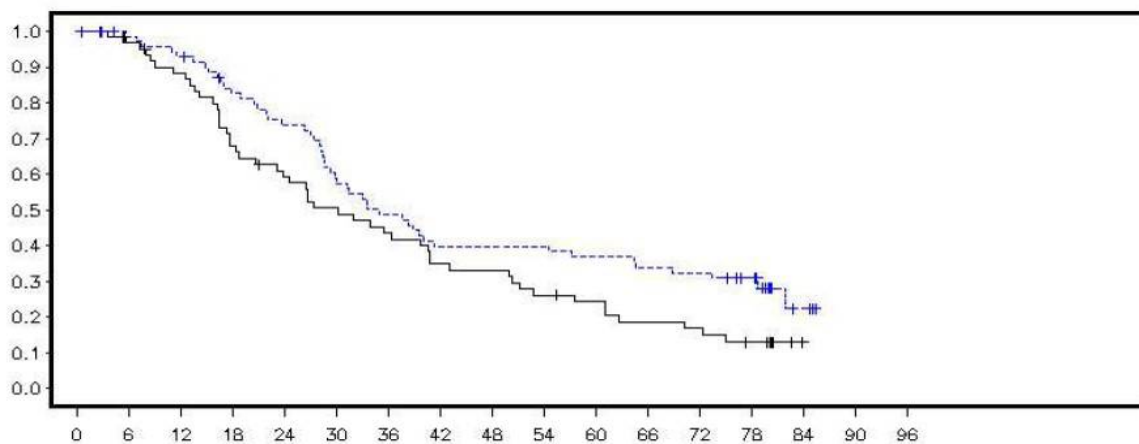
Obrázek 1 Studie 19: Kaplan-Meierova křivka pro PFS u pacientek s mutací *BRCA* (hodnocení zkoušejících při 53% úplnosti údajů)



měsíce	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 dvakrát denně, ____placebo, osa x = čas od randomizace v měsících, osa y = PFS (doba bez progresse onemocnění), n-olaparib = počet rizikových pacientek-olaparib, n-placebo = počet rizikových pacientek-placebo

Obrázek 2 Studie 19: Kaplan-Meierova křivka pro OS u pacientek s mutací *BRCA* (73% úplnost údajů)



měsíce	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0
n-placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0

----olaparib 400 mg dvakrát denně, ____placebo, osa x = čas od randomizace v měsících, osa y = OS (celková doba přežití), n-olaparib = počet rizikových pacientek-olaparib, n-placebo = počet rizikových pacientek-placebo

Ve studii 19 mělo 20 pacientek somatickou mutaci BRCA (mutace v nádoru, ale divoký typ v zárodečných buňkách). Omezené údaje u těchto pacientek se somatickou mutací *BRCA* (*sBRCA*) ukazují, že ve skupině pacientek s olaparibem ve srovnání s placebem bylo zaznamenáno méně progresí onemocnění nebo úmrtí (tabulka 3).

Tabulka 3 Souhrn doby přežití bez progresu a celkového přežití: populace s mutací *sBRCA* ve studii 19

	N příhody/pacientky (%)
PFS	
Olaparib 400 mg dvakrát denně	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
OS	
Olaparib 400 mg dvakrát denně	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lynparza u všech podskupin pediatrické populace v indikaci ovariálního karcinomu (s výjimkou rabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk). (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika olaparibu při dávkování 400 mg dvakrát denně ve formě tobolek je charakterizována zjevnou plazmatickou clearancí přibližně 8,6 l/h, distribučním objemem přibližně 167 l a terminálním plazmatickým poločasem 11,9 hodiny.

Absorpce

Po perorálním podání olaparibu ve formě tobolek dochází k rychlé absorpci a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 1 až 3 hodiny po podání. Po opakovaném podání nebyla zaznamenána kumulace a ustáleného stavu je dosaženo během asi 3 až 4 dnů.

Současné užití s potravou zpomalovalo rychlost vstřebávání (t_{max} opožděno o 2 hodiny) a hraničně zvyšovalo rozsah absorpce olaparibu (zvětšení AUC o přibližně 20 %). Z tohoto důvodu se doporučuje, aby pacientky užívaly přípravek Lynparza alespoň jednu hodinu po jídle a nejedli nejlépe až dvě hodiny po užití přípravku (viz bod 4.2).

Distribuce

V podmínkách *in vitro* při klinicky relevantních koncentracích 10 µg/ml je vazba olaparibu na proteiny přibližně 82 %.

V podmínkách *in vitro* je vazba olaparibu na plazmatické proteiny závislá na dávce; při koncentraci 1 µg/ml je frakce vázaného olaparibu přibližně 91 % a snižuje se na 82 % při 10 µg/ml, resp. na 70 % při 40 µg/ml. V roztocích purifikovaných proteinů je frakce olaparibu vázaného na albumin přibližně 56 % a je nezávislá na koncentraci olaparibu. Při použití stejného testu byla frakce vázaného olaparibu na kyselý alfa-1 glykoprotein 29 % při koncentraci 10 µg/ml s tendencí ke snižování vázané frakce při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Bylo prokázáno, že za metabolismus olaparibu jsou v prostředí *in vitro* primárně zodpovědné CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Po perorálním podávání ¹⁴C-olaparibu pacientkám tvořil nezměněný olaparib většinu cirkulující radioaktivity v plazmě (70 %) a byl hlavní složkou nalezenou jak v moči, tak ve stolici (15 %, resp. 6 % dávky). Olaparib podléhá intenzivnímu metabolismu. Hlavní část metabolismu probíhá jako oxidační reakce s tvorbou množství látek, které následně podléhají konjugaci s kyselinou glukuronovou nebo kyselinou sírovou.

V plazmě, moči a stolici bylo detekováno až 20, resp. 37, resp. 20 metabolitů, přičemž většina z nich představovala méně než 1 % podané dávky. 3-hydroxy-piperazin s otevřeným kruhem a dva monooxygenované metabolity (každý přibližně 10 %) tvořily většinu cirkulujících látek, přičemž jeden z těchto monooxygenovaných metabolitů byl rovněž hlavním metabolitem obsaženým v exkrettech (tvořil 6 % radioaktivity moči, resp. 5 % radioaktivity stolice).

V podmínkách *in vitro* vyvolává olaparib malou/nebo žádnou inhibici UGT2B7 nebo CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 2E1 a nepředpokládá se, že má klinicky významný inhibiční vliv na tyto CYP enzymy v závislosti na čase. Olaparib inhibuje UGT1A1 v podmínkách *in vitro*, ovšem PBPK simulace předpokládají, že tato inhibice nemá klinický význam. V podmínkách *in vitro* je olaparib substrátem efluxního transportéru P-gp, je však nepravděpodobné, že jde o klinicky závažnou interakci (viz bod 4.5).

Údaje získané v podmínkách *in vitro* rovněž prokázaly, že olaparib není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP nebo MRP2 a není ani inhibitorem OATP1B3, OAT1 nebo MRP2.

Eliminace

Po aplikaci jednotlivé dávky ¹⁴C-olaparibu se během 7denního období vyloučilo přibližně 86 % podané dávky radioaktivity a to přibližně 44 % močí a přibližně 42 % stolicí. Většina látky se vyloučila ve formě metabolitů.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk pacientky, tělesná hmotnost nebo rasa (zahrnující bělochy a Japonce) nejsou významnými kovariačními faktory.

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 24 % a hodnota C_{max} o 15 % v porovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Lynparza.

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 44 % a hodnota C_{max} o 26 % v porovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit dávku (viz bod 4.2).

Nejsou dostupné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A), se hodnota AUC zvýšila o 15 % a hodnota C_{max} o 13 % a u pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class B), se hodnota AUC zvýšila o 8 % a hodnota C_{max} se snížila o 13 % ve srovnání s pacientkami s normální funkcí jater. U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Lynparza (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C).

Pediatrická populace

Studie zaměřené na farmakokinetiku olaparibu nebyly u dětí provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Olaparib nevykazoval mutagenní potenciál, ale v podmínkách *in vitro* měl klastogenní účinky na savčí buňky. Po perorálním podávání laboratorním potkanům indukoval olaparib tvorbu mikrojadér v kostní dřeni. Tato klastogenicitu odpovídá známému farmakologickému účinku olaparibu a svědčí pro možný genotoxický potenciál i u člověka.

Toxicita po opakovaném podání

Ve studiích toxicity po opakovaném podání laboratorním potkanům a psům po dobu až 6 měsíců byly denní dávky olaparibu dobře snášeny. Hlavním primárním cílovým orgánem postiženým toxicitou byla u obou těchto živočišných druhů kostní dřeň s odpovídajícími změnami hematologických parametrů periferní krve. Tyto změny byly reverzibilní v průběhu 4 týdnů po ukončení léčby. U laboratorních potkanů byly též pozorovány minimální degenerativní vlivy na gastrointestinální trakt. Tyto nálezy se vyskytly při expozicích nižších, než jsou expozice klinické. Studie v podmínkách *ex vivo* za použití lidské kostní dřevě rovněž potvrdily, že přímá expozice olaparibu může mít za následek toxický účinek na buňky kostní dřevě.

Reprodukční toxicita

Ve studii fertility u samic laboratorních potkanů při podávání až do okamžiku implantace nebyla ovlivněna schopnost rozmnožování a četnost gravidit, třebaže u některých zvířat byla pozorována prodloužená doba říje. Embryofetální přežití však bylo mírně sníženo.

Ve studiích embryofetálního vývoje u laboratorních potkanů při dávkách, které nevyvolaly významnou toxicitu u samic, způsoboval olaparib snížení embryofetálního přežití, včetně velkých očních malformací (např. anoftalmie, mikroftalmie), malformací páteře/žeber a viscerální a skeletální abnormality.

Kancerogenita

Studie kancerogenity olaparibu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Glyceromakrogol-laurát

Obal tobolky

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Gelanová klovatina (E 418)

Kalium-acetát

Inkoust k potisku

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek.

Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/14/959/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. prosince 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety

Lynparza 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lynparza 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg.

Lynparza 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lynparza 100 mg potahované tablety

Žlutá až tmavě žlutá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým "OP100" na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Lynparza 150 mg potahované tablety

Zelená až zelenošedá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým "OP150" na jedné straně a bez označení na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s recidivujícím high-grade serózním epitelálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k recidivě a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Lynparza má být zahajována a kontrolována lékařem se zkušenostmi s protinádorovými léčivými přípravky.

Dávkování

Přípravek Lynparza je dostupný jako tablety po 100 mg a 150 mg.

Doporučená dávka přípravku Lynparza je 300 mg (dvě tablety po 150 mg) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 600 mg. Tablety po 100 mg jsou dostupné pro snížené dávkování.

Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platiny.

Doporučuje se pokračovat v léčbě až do progresu základního onemocnění. Nejsou k dispozici údaje o opětovném zahájení léčby přípravkem Lynparza při další recidivě onemocnění (viz bod 5.1).

Důležité rozdíly v dávkování mezi přípravkem Lynparza tablety a tvrdé tobolky

Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) se nesmí vzájemně zaměňovat za přípravek Lynparza tvrdé tobolky (50 mg) na podkladě miligram za miligram, neboť existují rozdíly v dávkování a biologické dostupnosti obou lékových forem. Je třeba se řídit specifickými doporučeními, která se týkají dávkování pro každou lékovou formu.

Vynechaná dávka

Pokud pacientka zapomene užít dávku přípravku Lynparza, má pokračovat až následující pravidelnou dávkou.

Úprava dávkování v důsledku nežádoucích účinků

V případech výskytu nežádoucích účinků jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování (viz bod 4.8).

Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 500 mg).

Pokud je potřeba dále snížit dávku, doporučuje se snížení na 200 mg (dvě tablety po 100 mg) dvakrát denně (odpovídající celkové denní dávce 400 mg).

Úprava dávkování s ohledem na souběžné podávání inhibitorů CYP3A

Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních léčivých přípravcích. Pokud musí být silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučuje se snížit dávku přípravku Lynparza na 100 mg (jedna tableta 100 mg) dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 200 mg). Pokud se má souběžně podávat středně silný inhibitor CYP3A, je doporučená dávka přípravku Lynparza 150 mg (jedna tableta 150 mg) dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacientky

Úprava počáteční dávky u starších pacientek není potřebná. Klinické údaje o použití přípravku u pacientek ve věku 75 let a starších jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 200 mg (dvě tablety po 100 mg) dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 400 mg) (viz bod 5.2).

Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování.

Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), protože u těchto pacientek nebyla studována bezpečnost a farmakokinetika. Přípravek Lynparza lze použít u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin pouze tehdy, pokud prospěch z léčby převáží nad možnými riziky. Pacientky musí být pečlivě sledovány se zaměřením na funkci ledvin a výskyt nežádoucích příhod.

Porucha funkce jater

Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A nebo B) bez úpravy dávkování (viz bod 5.2). Přípravek Lynparza se nedoporučuje

používat u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C), protože bezpečnost a farmakokinetika nebyly u těchto pacientek studovány.

Pacientky jiné než bílé rasy

Klinické údaje o použití u pacientek jiné než bílé rasy jsou omezené. Úprava dávkování na základě etnické příslušnosti však není nutná (viz bod 5.2).

Pacientky s výkonnostním stavem 2 až 4

Existují velmi omezené klinické údaje u pacientek s výkonnostním stavem 2 až 4.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lynparza u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání.

Tablety přípravku Lynparza se mají spolknout celé a nesmí se žvýkat, drtit, rozpouštět nebo dělit. Tablety přípravku Lynparza mohou být užívány nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

U pacientek léčených přípravkem Lynparza byla hlášena hematologická toxicita zahrnující klinické diagnózy a/nebo laboratorní nálezy nejčastěji mírné nebo střední (CTCAE stupeň 1 nebo 2) anémie, neutropenie, trombocytopenie a lymfopenie. U pacientek, u kterých se projevila hematologická toxicita předchozí protinádorové léčby, nemá být terapie přípravkem Lynparza zahájena dříve, než se z tohoto stavu zotaví (hladiny hemoglobinu, trombocytů a neutrofilů mají být ≤ 1 podle CTCAE). Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a nadále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být zachyceny klinicky významné změny jakéhokoli parametru během léčby (viz bod 4.8).

Pokud se u pacientky rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Pokud krevní parametry zůstávají abnormální i 4 týdny po přerušení léčby přípravkem Lynparza, doporučuje se provést analýzu kostní dřeně a/nebo cytogenetické vyšetření krve.

Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie

Výskyt myelodysplastického syndromu/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML u pacientek léčených v klinických studiích přípravkem Lynparza v monoterapii, včetně dlouhodobého sledování přežívání, byl $< 1,5$ % a většina příhod měla fatální zakončení. Doba léčby olaparibem u pacientek, u kterých se vyvinul MDS/AML, byla < 6 měsíců až > 2 roky; údaje s delším trváním expozice jsou omezené. Všechny pacientky měly potenciálně komplikující faktory pro vývoj MDS/AML; předchozí podávání chemoterapie na bázi platinových derivátů. Mnohé podstoupily radioterapii a léčebné režimy, které poškozují DNA. Většina hlášení se vyskytla u nositelek zárodečné mutace genu náchylnosti ke karcinomu prsu 1 nebo 2 (*gBRCA1/2*). Některé pacientky měly anamnézu více než jednoho předchozího nádorového onemocnění nebo dysplazii kostní dřeně. Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, doporučuje se přerušit léčbu přípravkem Lynparza a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena.

Pneumonitida

Pneumonitida, včetně případů, které skončily fatálně, byla hlášena u < 1,0 % pacientek, kterým byl podáván přípravek Lynparza v klinickém hodnocení. Případy pneumonitidy neměly ucelený klinický projev a jejich rozvoj mohl souviset i s mnohými predispozičními faktory (karcinom plic a/nebo metastázy v plicích, základní plicní onemocnění, anamnéza kouření a/nebo předchozí chemoterapie a radioterapie). Pokud se u pacientek objeví nové, nebo se zhorší stávající, respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se pozorují abnormality na radiologických snímcích hrudníku, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena.

Embryofetální toxicita

Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může přípravek Lynparza podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. V neklinických studiích prováděných na laboratorních potkanech bylo zjištěno, že olaparib má při expozicích nižších, než k jakým dochází u člověka při doporučeném dávkování 300 mg dvakrát denně, nežádoucí vliv na embryofetální přežití a vyvolává vznik velkých fetálních malformací.

Těhotenství/antikoncepce

Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz bod 4.6).

Interakce

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka přípravku Lynparza se má snížit (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžné podávání přípravku Lynparza se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). V případě, že pacientka užívající přípravek Lynparza má být léčena silným nebo středně silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost přípravku Lynparza může být podstatně snížena (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Z výsledků klinických studií vyplývá, že při současném užití olaparibu s jinými protinádorovými léčivými přípravky včetně látek poškozujících DNA, dochází k potenciaci a prodloužení myelosupresivního účinku. Doporučená dávka přípravku Lynparza pro monoterapii není vhodná pro kombinaci s myelosupresivními protinádorovými léčivými přípravky.

Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s přípravkem Lynparza, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány.

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na olaparib

Izoenzymy převážně zodpovědné za metabolickou clearance olaparibu jsou CYP3A4/5.

Klinická studie hodnotící vliv itraconazolu, známého inhibitoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem zvýšilo průměrnou hodnotu C_{max} o 42 % (90% CI: 33-52 %) a průměrnou hodnotu AUC o 170 % (90% CI: 144-197 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje, aby se známé silné inhibitory tohoto isoenzymu (např. itraconazol, telithromycin, klarithromycin, proteázové inhibitory potencované ritonavirem nebo kobicistatem, boceprevirem, telaprevirem) nebo středně silné inhibitory (erythromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) tohoto isoenzymu podávaly s přípravkem Lynparza (viz bod 4.4). Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně s přípravkem Lynparza, dávka přípravku Lynparza se má snížit. U silných inhibitorů CYP3A se doporučuje snížit dávku přípravku Lynparza na 100 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 200 mg) a na 150 mg dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 300 mg) u středně silných inhibitorů CYP3A (viz body 4.2 a 4.4). V průběhu léčby přípravkem Lynparza se též nedoporučuje pít grapefruitovou šťávu, neboť jde o inhibitor CYP3A.

Klinická studie hodnotící vliv rifampicinu, známého induktoru CYP3A, prokázala, že souběžné podávání s olaparibem snížilo průměrnou hodnotu C_{max} o 71 % (90% CI: 76-67 %) a průměrnou hodnotu AUC o 87 % (90% CI: 89-84 %). Z tohoto důvodu se nedoporučuje, aby se známé silné induktory tohoto isoenzymu (např. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) podávaly s přípravkem Lynparza, neboť je možné, že se podstatně sníží účinnost přípravku Lynparza. Velikost účinku středně silných až silných induktorů (např. efavirenz, rifabutin) na expozici olaparibu nebyla stanovena, a proto se souběžné podávání přípravku Lynparza s těmito léčivými přípravky též nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vliv olaparibu na jiné léčivé přípravky

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje CYP3A4 a předpokládá se, že je mírným inhibítorem CYP3A v podmínkách *in vivo*. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti v případě citlivých substrátů pro CYP3A4 nebo substrátů s úzkým terapeutickým rozmezím (např. simvastatin, cisaprid, cyklosporin, námelové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapin), pokud jsou podávány souběžně s olaparibem. Pacientky souběžně léčené substráty pro CYP3A s úzkým terapeutickým rozmezím a olaparibem se doporučuje vhodným způsobem klinicky monitorovat.

V podmínkách *in vitro* byla prokázána indukce CYP1A2, 2B6 a 3A4, přičemž indukce CYP2B6 může pravděpodobně dosahovat klinicky významného rozsahu. Potenciál olaparibu indukovat CYP2C9, CYP2C19 a P-gp nelze vyloučit. Z tohoto důvodu může olaparib při souběžném podávání se substráty těchto metabolických enzymů a transportního proteinu snížit jejich expozice. Účinnost některých přípravků hormonální antikoncepce může být při současném podávání s olaparibem snížena (viz též body 4.4 a 4.6).

V podmínkách *in vitro* olaparib inhibuje efluxní transportér P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), a proto nelze vyloučit klinicky relevantní lékové interakce se substráty pro P-gp (např. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin a kolchicin). U pacientek, které jsou souběžně léčeny těmito léčivými přípravky, se doporučuje provádět vhodné klinické monitorování.

V podmínkách *in vitro* bylo prokázáno, že olaparib inhibuje BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K. Nemůže být vyloučeno, že olaparib může zvyšovat expozici substrátů pro BCRP (např. methotrexát, rosuvastatin), OATP1B1 (např. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiny a valsartan), OCT1 (např. metformin), OCT2 (např. sérový kreatinin), OAT3 (např. furosemid a methotrexát), MATE1 (např. metformin) a MATE2K (např. metformin). Zvýšené opatrnosti je třeba dbát zejména v situaci, kdy je olaparib podáván souběžně s některým ze statinů.

Kombinace s anastrozolem, letrozolem a tamoxifenem

Byla provedena klinická studie hodnotící vliv kombinace olaparibu s anastrozolem, letrozolem nebo tamoxifenem. Nebyla pozorována významná interakce s anastrozolem nebo letrozolem, zatímco v kombinaci s tamoxifenem došlo ke snížení expozice olaparibu o 27 %. Klinický význam tohoto účinku není znám. Olaparib nemá vliv na farmakokinetiku tamoxifenu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku nesmí otěhotnět v průběhu léčby přípravkem Lynparza a nesmí být těhotné na počátku léčby. U všech žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby proveden těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza používat spolehlivou antikoncepci (viz bod 4.4). Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP2C9 olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby (viz bod 4.5).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně závažných teratogenních účinků a účinků na embryofetální přežívání u laboratorních potkanů při systémových expozicích nižších než při použití terapeutických dávek u člověka (viz bod 5.3). Neexistují údaje o použití olaparibu u těhotných žen, avšak s ohledem na mechanismus účinku olaparibu, nemá být přípravek Lynparza užíván v průběhu těhotenství a ženami ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou metodu antikoncepce v průběhu léčby a ještě 1 měsíc

po podání poslední dávky přípravku Lynparza (viz předchozí odstavec: „Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen“ ohledně dalších informací o kontrole početí a těhotenských testech).

Kojení

Neexistují studie na zvířatech studující vylučování olaparibu do mateřského mléka. Není známo, zda jsou olaparib nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka u člověka. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky s ohledem na farmakologické vlastnosti přípravku (viz bod 4.3).

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o vlivu na fertilitu. Studie fertility u samic laboratorních potkanů však prokázala negativní vlivy na embryofetální přežití (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lynparza má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientky užívající přípravek Lynparza mohou mít pocit únavy, asténií nebo závratě. Pacientky, u nichž se tyto stavy rozvinou, mají být při řízení nebo obsluze strojů obezřetné.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie přípravkem Lynparza byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientek užívajících monoterapii přípravkem Lynparza ($\geq 10\%$) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolest hlavy, dysgeuzie, snížená chuť k jídlu, závratě a anémie.

Tabulkové seznamy nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku je odvozen od souhrnných údajů u 1248 pacientek léčených přípravkem Lynparza v monoterapii v klinických studiích v terapeutické indikaci a doporučené dávce.

V průběhu klinických studií se u pacientek užívajících přípravek Lynparza v monoterapii, u kterých je známa expozice, vyskytly níže uvedené nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle MedDRA SOC (tříd orgánových systémů) a preferovaných termínů podle klesající četnosti a dále podle klesající závažnosti v tabulce 1. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Tabulkový seznam nežádoucích účinků

MedDRA třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	
	Frekvence všech stupňů CTCAE	Četnost CTCAE stupeň 3 a vyšší
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Anémie ^a Časté Neutropenie ^a , trombocytopenie ^a , leukopenie ^a Méně časté Lymfopenie	Velmi časté Anémie ^a Časté Neutropenie ^a , trombocytopenie ^a , leukopenie ^a Méně časté Lymfopenie
Poruchy imunitního systému	Časté Vyrážka ^a Méně časté Hypersenzitivita ^a , dermatitida ^a	
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu	Méně časté Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté Závrať, bolest hlavy, dysgeuzie	Méně časté Závrať, bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Kašel ^a	Méně časté Kašel ^a
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie Časté Stomatitida, bolest horní části břicha	Časté Zvracení, průjem, nauzea Méně časté Stomatitida, bolest horní části břicha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava (včetně astenie)	Časté Únava (včetně astenie)
Vyšetření	Časté Zvýšený kreatinin v krvi Méně časté Zvětšení středního objemu erytrocytu ^b	Méně časté Zvýšený kreatinin v krvi

^a Anémie zahrnuje preferované termíny (PTs) pro anémii, snížený hemoglobin, snížený počet erytrocytů, erytropenie a snížený hematokrit; neutropenie zahrnuje PTs neutropenie, granulocytopenie, snížený počet granulocytů a snížený počet neutrofilů, febrilní neutropenie, infekce při neutropenii, sepse při neutropenii; trombocytopenie zahrnuje PTs trombocytopenie, snížený počet trombocytů, snížený plateletkrit; leukopenie zahrnuje PTs leukopenie a snížený počet leukocytů; kašel zahrnuje PTs kašel, produktivní kašel; vyrážka zahrnuje PTs vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí vyrážka, exfoliativní vyrážka a generalizovaný erytém; hypersenzitivita zahrnuje PTs hypersenzitivita a přecitlivělost na lék; dermatitida zahrnuje PTs dermatitida, alergická dermatitida a exfoliativní dermatitida.

^b Představuje četnost laboratorních nálezů zvětšení středního objemu erytrocytů ve srovnání s výchozí hodnotou na hodnotu vyšší než horní limit normálních hodnot (ULN), nikoli četnost hlášených nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická toxicita

Anémie a další hematologické toxicity byly většinou nízkého stupně (CTCAE stupeň 1 nebo 2), avšak byly hlášeny i případy CTCAE stupně 3 a vyšších (viz také bod 5.1). Anémie byla nejčastějším nežádoucím účinkem CTCAE stupně ≥ 3 hlášeným v klinických studiích. Medián doby do prvního objevení anémie byl přibližně 4 týdny (přibližně 7 týdnů u příhod CTCAE stupně ≥ 3). Anémia byla léčena přerušением léčby nebo snížením dávky (viz bod 4.2), a pokud to bylo vhodné podáním transfuzí. Ve studii SOLO2 byl výskyt

anémie jako nežádoucího účinku 43,6 % (CTCAE stupně ≥ 3 19,5 %) a výskyt přerušení, snížení a ukončení léčby v důsledku anémie 16,9 %, resp. 8,2 % resp. 3,1 %; 17,9 % patientek léčených olaparibem potřebovalo během léčby jednu nebo více krevních transfúzí. Byl prokázán vztah mezi sníženou hladinou hemoglobinu a expozicí-odpovědí na olaparib. V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt posunu (snížení) CTCAE ≥ 2 ve srovnání s výchozí hodnotou 20 % u hemoglobinu, 15 % u absolutního počtu neutrofilů, 5 % u trombocytů, 30 % u lymfocytů a 20 % u leukocytů (všechna % přibližně).

Výskyt zvětšení středního objemu erytrocytů z nízké, resp. normální hodnoty na počátku léčby na hodnoty vyšší než ULN byl přibližně 55 %. Po přerušení léčby se zdá, že se hodnoty vracejí k normálu a zdá se, že není doprovázeno klinickými důsledky.

Doporučuje se kompletní vyšetření krevního obrazu na počátku léčby, následně jednou měsíčně po dobu prvních 12 měsíců léčby a dále pravidelně i po skončení tohoto období proto, aby mohly být během léčby zachyceny klinicky významné změny některých z parametrů, které by vyžadovaly přerušení léčby, snížení dávky a/nebo další léčbu (viz body 4.2 a 4.4).

Další laboratorní nálezy

V klinických studiích s přípravkem Lynparza byl výskyt posunu CTCAE ≥ 2 (zvýšení) ve srovnání s výchozí hodnotou u kreatininu v krvi přibližně 15 %. Údaje z dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studie ukazují na střední vzestup až o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou a zůstávají konzistentní po dobu studie a po přerušení léčby se vracejí k hodnotám před léčbou bez zjevných klinických následků. Devadesát procent pacientů mělo hodnoty kreatininu na počátku léčby stupně 0 podle CTCAE a 10 % stupně 1 podle CTCAE.

Nauzea a zvracení

Nauzea je obecně hlášena velmi časně s prvním nástupem projevů během prvního měsíce léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientů. Zvracení bylo hlášeno časně s prvními projevy v průběhu prvních dvou měsíců léčby přípravkem Lynparza u většiny pacientů. Jak nauzea, tak zvracení, jsou u většiny pacientů intermitentní a ustupují po přerušení užívání přípravku, snížení dávky a/nebo po podání antiemetik. Antiemetická profylaxe není nutná.

Pediatrická populace

U dětí nebyly provedeny žádné studie.

Další zvláštní populace

U starších patientek (věk ≥ 75 let) a u patientek jiné než bílé rasy jsou k dispozici pouze omezené údaje o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Existují omezené zkušenosti s předávkováním olaparibem. U malého počtu patientek které užívaly denní dávku olaparibu v tabletách až 900 mg po dobu dvou dnů, nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí účinky. Příznaky předávkování nejsou stanoveny a neexistuje specifická léčba při předávkování přípravkem Lynparza. Lékaři mají v případě předávkování dodržovat obecná podpůrná opatření a poskytovat pacientkám symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX46

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je účinným inhibítorem skupiny lidských enzymů poly (ADP-ribózo) polymeráza (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a byl prokázán jeho inhibiční účinek na růst určitých nádorových buněčných linií v prostředí *in vitro* a na růst nádoru v prostředí *in vivo* jak v monoterapii, tak v kombinaci se zavedenými metodami chemoterapie.

Enzymy PARP jsou potřebné k účinné reparaci jednovláknových zlomů DNA a pro uskutečnění opravy indukované PARP je důležité, aby se PARP po modifikaci chromatinu sám pozměnil, odloučil se tak od DNA a usnadnil tím přístup enzymům zprostředkovávajícím opravy DNA prostřednictvím excize bází (base excision repair, BER). Pokud je olaparib navázán na aktivní místo komplexu PARP-DNA, brání odloučení PARP a udržuje tak vazbu na DNA, což znemožňuje reparaci. V mnohých se buňkách to vede k dvouvláknovým zlomům DNA (double strand breaks, DSB) ve chvíli, kdy se replikační vidlice setkává s komplexem PARP-DNA. V normálních buňkách jsou tyto DSB účinně reparovány pomocí homologní rekombinační opravy (homologous recombination repair, HRR). V nádorových buňkách, ve kterých nejsou funkční komponenty HRR, jako jsou geny *BRCA1* nebo *BRCA2*, DNA DSB nemohou být přesně nebo účinně opraveny. Namísto toho se aktivují alternativní cesty náchylné ke vzniku chyb jako například cesta nehomologního připojení konců (non-homologous end joining, NHEJ), které vedou ke zvýšení genomové nestability. Po několika cyklech replikace může genomová nestabilita dosáhnout neúnosné úrovně a vyústit tak ve smrt nádorové buňky, neboť nádorové buňky obsahují větší množství poškození DNA oproti buňkám normálním. Pokud nejsou přítomny mutace *BRCA1* nebo *BRCA2*, může být cesta HRR nahrazena jinými mechanismy, byť kauzální aberace a penetrace nejsou zcela vysvětleny. Nepřítomnost plně funkční HRR cesty je jedním z klíčových faktorů citlivosti na platinové deriváty u nádoru vaječníku a dalších nádorů.

V *in vivo* modelech s nefunkčními *BRCA1/2* vedl olaparib podávaný v návaznosti na léčbu platinou k oddálení nádorové progresy a k prodloužení celkové doby přežití ve srovnání se samotnou léčbou platinou, která korelovala s dobou udržovací léčby olaparibem.

Detekce mutace *BRCA1/2*

Určení statusu mutace *BRCA1/2* má být provedeno specializovanými laboratořemi používajícími validovanou kontrolní metodu.

Genetické poradenství u pacientek s mutacemi *BRCA1/2* se provádí podle místních doporučení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie SOLO2 (D0816C00002)

Bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro recidivující karcinom ovaria, vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom senzitivní k platině (PSR) byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III u pacientek s přítomnou zárodečnou mutací *BRCA1/2*. Studie porovnávala účinnost udržovací léčby přípravkem Lynparza u 295 pacientek s high grade serózním nebo endometrioidním ovariálním karcinomem (PSR) (300 mg [2 x tableta po 150 mg] dvakrát denně) (randomizace 2:1: 196 olaparib a 99 placebo), s odpovědí (CR[úplná odpověď] nebo PR [částečná odpověď]) po ukončení chemoterapie obsahující platinu.

Do studie byly zařazeny pacientky léčené dvěma nebo více režimy s obsahem platiny a jejichž onemocnění se opakovaně vyskytlo > 6 měsíců po ukončení předposlední chemoterapie na bázi platiny. Pacientky nepodstoupily předchozí léčbu olaparibem nebo jiným inhibítorem PARP. Pacientky mohly dostat před zahájením léčby bevacizumab, s výjimkou režimu bezprostředně před randomizací.

Všechny pacientky měly na počátku léčby prokázanou zárodečnou mutaci *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*). Pacientky s mutacemi *BRCA1/2* byly určeny buď testováním zárodečné mutace v krvi prostřednictvím místních testů, nebo testu Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*[®], nebo testováním vzorku nádoru prostřednictvím místních testů. Rozsáhlé přeskupení s mutací genů *BRCA1/2* bylo zjištěno u 4,7 % (14/295) randomizovaných pacientek.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku pacientek v obou ramenech byl 56 let. U > 80 % pacientek byl ovariální

karcinom primárním karcinomem. Nejběžnější histologický typ byl serózní karcinom (> 90 %), u 6 % pacientek byla hlášena endometrioidní histologie. U ramene s olaparibem mělo 55 % pacientek pouze 2 předchozí režimy léčby, přičemž 45 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. V rameni s placebem dostávalo 61 % pacientek pouze dva předchozí léčebné režimy, 39 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozí léčebné režimy. Většina pacientek měla výkonnostní status ECOG 0 (81 %). Interval bez léčby deriváty platiny byl > 12 měsíců u 60 % pacientek a > 6-12 měsíců u 40 % pacientek. U 47 % pacientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 53 % pacientek částečná. V rameni s olaparibem, resp. s placebem užívalo 17 %, resp. 20 % pacientek dříve bevacizumab.

Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresse (PFS) hodnocená zkoušejícím podle Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily doba od randomizace do druhé progresse nebo úmrtí (PFS2); OS (celkové přežití), doba od randomizace do přerušení terapie nebo úmrtí (TDT), doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí (TFST), doba od randomizace do druhé následné terapie nebo úmrtí (TSST); a kvalita života související se zdravím (HRQoL).

Studie splnila svůj primární cíl, který prokázal klinicky a statisticky významné zlepšení PFS pro olaparib hodnocené zkoušejícím v porovnání s placebem a s poměrem rizik (HR) 0,30 (95% CI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; medián 19,1 měsíce pro olaparib vs. 5,5 měsíce pro placebo). Hodnocení PFS zkoušejícím podpořilo zaslepené nezávislé centrální radiologické posouzení PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; medián 30,2 měsíců pro olaparib and 5,5 měsíce pro placebo). Po 2 letech 43 % pacientek léčených olaparibem zůstalo bez progresse ve srovnání s pouze 15 % pacientek léčených placebem.

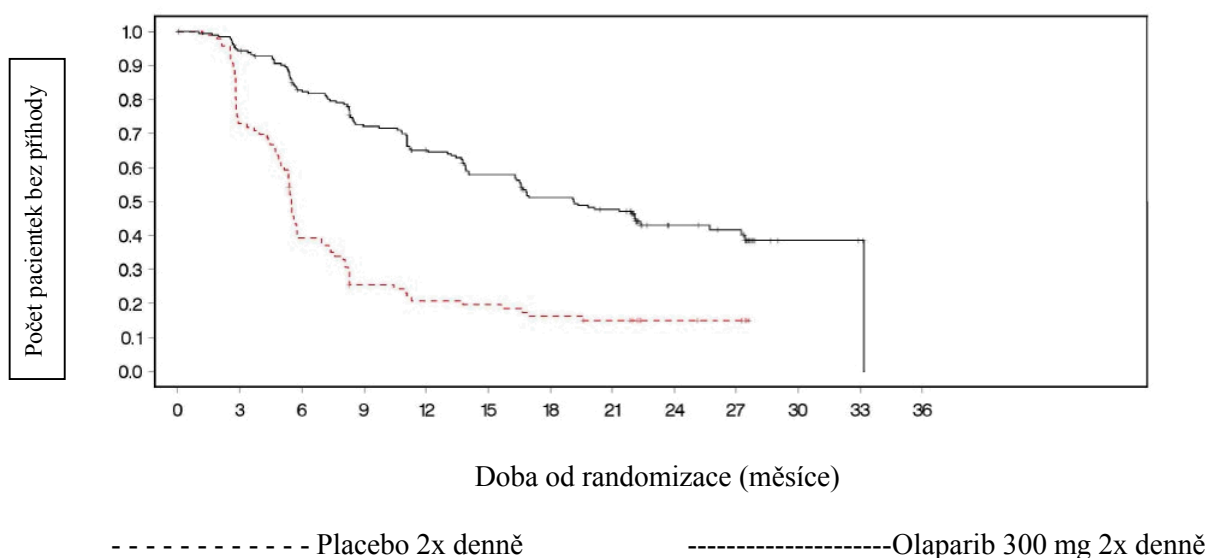
Souhrn hlavních cílových parametrů ve studii SOLO2 u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *gBRCA1/2m* jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1.

Tabulka 2 Souhrn hlavních cílových parametrů ve studii SOLO2 u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací gBRCA1/2m

	Olaparib 300 mg tableta 2x denně	Placebo
PFS (63 % úplnost údajů)		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medián doby (měsíce) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Hodnota p (2stranná)	p < 0,0001	

^a HR = Poměr rizik. Hodnota $A < 1$ preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití log-rank testu stratifikovaného podle odpovědi na předchozí chemoterapii na bázi platiny (CR nebo PR), a doby do progresse onemocnění (> 6-12 měsíců a > 12 měsíců) u předposlední chemoterapie na bázi platiny. PFS přežití bez progresse; CI interval spolehlivosti.

Obrázek 1 Studie SOLO2: Kaplan-Meierova křivka pro PFS u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací gBRCA1/2m (hodnocení zkoušejících při 63 % úplnosti údajů)



Počet rizikových pacientek

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg 2x denně
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo 2x denně

PFS přežití bez progresse

Sekundární cílové parametry TFST a PFS2 prokázaly trvalé a statisticky významné zlepšení u olaparibu ve srovnání s placebem (tabulka 3).

Tabulka 3 Souhrn klíčových sekundárních cílových parametrů u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací gBRCA1/2m ve studii SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta 2x denně	Placebo
TFST (58 % úplnost údajů)		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Medián doby (měsíce) (95 % CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95 % CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
Hodnota p* (2stranná)	p < 0,0001	
PFS2 (40 % úplnost údajů)		
Počet příhod: Celkový počet pacientek (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medián doby (měsíce) (95 % CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95 % CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Hodnota p (2stranná)	p = 0,0002	

* Nebyla provedena kontrola multiplicity

^a HR = Poměr rizik. Hodnota $A < 1$ preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití log-rank testu stratifikovaného podle odpovědi na předchozí chemoterapii na bázi platiny (CR nebo PR), a doby do progresu onemocnění ($> 6-12$ měsíců a > 12 měsíců) u předposlední chemoterapie na bázi platiny. NR nedosažen; CI interval spolehlivosti; PFS2 doba od randomizace do druhé progresu nebo úmrtí; TFST doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí.

U pacientek, které vstoupily do studie s měřitelným onemocněním (cílené léze na začátku léčby), byla dosažena míra objektivní odpovědi 41 % v rameni s přípravkem Lynparza oproti 17 % v rameni s placebem. U pacientek léčených přípravkem Lynparza, které vstoupily do studie s prokázaným onemocněním (cílené nebo necílené léze na začátku léčby), byla zaznamenána úplná odpověď v 15 % ve srovnání s 9,1 % pacientek léčených placebem.

V době, kdy byla analýza PFS prováděna, byl medián trvání léčby 19,4 měsíce u olaparibu a 5,6 měsíce u placeba. Většina pacientek zůstala na zahajovací dávce olaparibu 300 mg 2x denně. Výskyt přerušení užívání dávky, snížení dávky, přerušení léčby v důsledku nežádoucího účinku byl 45,1 %, resp. 25,1 %, resp. 10,8 %. Přerušeni dávky se nejčastěji objevilo během prvních 3 měsíců léčby a snížení dávky během prvních 3-6 měsíců léčby. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušeni nebo snížení dávky byly anémie, nauzea a zvracení.

Data z Patient-reported outcome (PRO) naznačují rozdíl mezi skupinami pacientek léčenými olaparibem v porovnání s placebem, jak bylo hodnoceno změnou od výchozí hodnoty podle Trial Outcome Index (TOI) a podle Function Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O).

Studie 19 (D0810C00019)

Bezpečnost a účinnost olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro PSR karcinom ovaria, vejcovodu nebo primárně peritoneální karcinom po dvou nebo více léčebných cyklech chemoterapie obsahujících platinu, byla hodnocena v rozsáhlé randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze II (studie 19). Studie srovnávala účinnost udržovací léčby přípravku Lynparza v tobolkách (400 mg [8 x 50 mg v tobolkách] dvakrát denně), užívaných do progresu ve srovnání s placebem u 265 pacientek (136 pacientek na olaparibu a 129 pacientek na placebo) s PSR high grade serózním ovariálním karcinomen odpovídajících (CR nebo PR) po ukončení chemoterapie obsahující platinu. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresu (PFS) hodnocená zkoušejícím podle RECIST 1.0. Mezi sekundární cílové parametry účinnosti patřily celkové přežití (OS), míra kontroly onemocnění (DCR) definovaná jako potvrzené CR/PR + SD (stabilizovaná nemoc), kvalita života související se zdravím (HRQoL) a příznaky související s onemocněním. Dále byly provedeny exploratorní analýzy doby do první následné terapie nebo úmrtí (TFST) a doba do druhé následné terapie nebo úmrtí (TSST).

Do studie byly zařazeny pacientky, jejichž onemocnění se opakovalo > 6 měsíců po ukončení předposlední chemoterapie na bázi platiny. Zařazení do studie nevyžadovalo mutaci BRCA1/2 (status mutace u některých pacientky byl určen zpětně). Pacientky se dříve neléčily olaparibem nebo jiným inhibítorem PARP. Pacientky se mohly léčit bevacizumabem, s výjimkou režimu bezprostředně před randomizací. Opětná léčba olaparibem nebyla po progresu na olaparibu povolena.

Pacientky s mutacemi BRCA1/2 byly určeny buď testováním zárodečné mutace z krve prostřednictvím místních testů, nebo testu Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis[®], nebo testováním vzorku nádoru prostřednictvím místních testů. Rozsáhlé přeskupení u genů BRCA1/2 bylo zjištěno u 7,4 % (10/136) randomizovaných pacientek.

Demografické údaje a údaje výchozích hodnot byly většinou dobře vyváženy mezi ramenem s olaparibem a ramenem s placebem. Medián věku pacientek v obou ramenech byl 59 let. U > 86 % pacientek byl ovariální karcinom primárním karcinomen. U ramene s olaparibem mělo 44 % pacientek pouze 2 předchozí režimy léčby, přičemž 56 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. V rameni s placebem dostávalo 49 % pacientek pouze dva předchozí léčebné režimy, 51 % pacientek dostalo 3 nebo více předchozích léčebných režimů. Většina pacientek měla výkonnostní status 0 podle ECOG (77 %). Interval bez léčby deriváty platiny byl > 12 měsíců u 60 % pacientek, resp. $> 6-12$ měsíců u 40 % pacientek. U 45 % pacientek byla odpověď na předchozí chemoterapii platinou kompletní a u 55 % pacientek částečná. V rameni s olaparibem, resp. s placebem užívalo 17 %, resp. 20 % pacientek dříve bevacizumab.

Studie splnila svůj primární cíl, když v celkové studijní populaci prokázala statisticky významné zlepšení PFS při léčbě olaparibem ve srovnání s placebem s HR 0,35; (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; medián 8,4 měsíce na olaparibu vs. 4,8 měsíce na placebu). Při závěrečné analýze OS (ukončení sběru dat [DCO] 9. května 2016), pro OS při 79% úplnosti údajů, poměr rizik olaparib vs. placebo činil 0,73 (95% CI 0,55-0,95, $p = 0,02138$ [nebyla dosažena předem stanovená významnost rozdílu $< 0,0095$], medián 29,8 měsíců pro olaparib vs. 27,8 měsíců pro placebo). Ve skupině léčené olaparibem bylo 23,5 % ($n = 32/136$) patientek léčeno po dobu ≥ 2 let ve srovnání s 3,9 % ($n = 5/128$) patientek na placebo. Ačkoli počet patientek byl omezený, 13,2 % ($n = 18/136$) patientek ve skupině s olaparibem bylo léčeno po dobu ≥ 5 let ve srovnání s 0,8 % ($n = 1/128$) ve skupině s placebem.

Předem naplánovaná analýza podskupin podle přítomnosti mutace *BRCA1/2* identifikovala pacientky s ovariálním karcinomem a přítomnou mutací *BRCA1/2* ($n = 136$, 51,3 % včetně 20 patientek se somatickou mutací *BRCA*) jako podskupinu, která měla z udržovací monoterapie olaparibem největší klinický přínos. Přínos byl také pozorován u patientek s nemutovaným *BRCA1/2*, resp. genotypem/variantami mutací s nejistým významem (*BRCA1/2wt/VUS*), i když v menším rozsahu. Nebyla určena strategie pro vícenásobné testování pro analýzu v podskupinách.

Souhrn primárních cílových parametrů ve studii 19 u patientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *gBRCA1/2m* a *BRCA1/2wt/VUS* je uveden v tabulce 4 a pro všechny pacientky ve studii 19 v tabulce 4 a na obrázku 2.

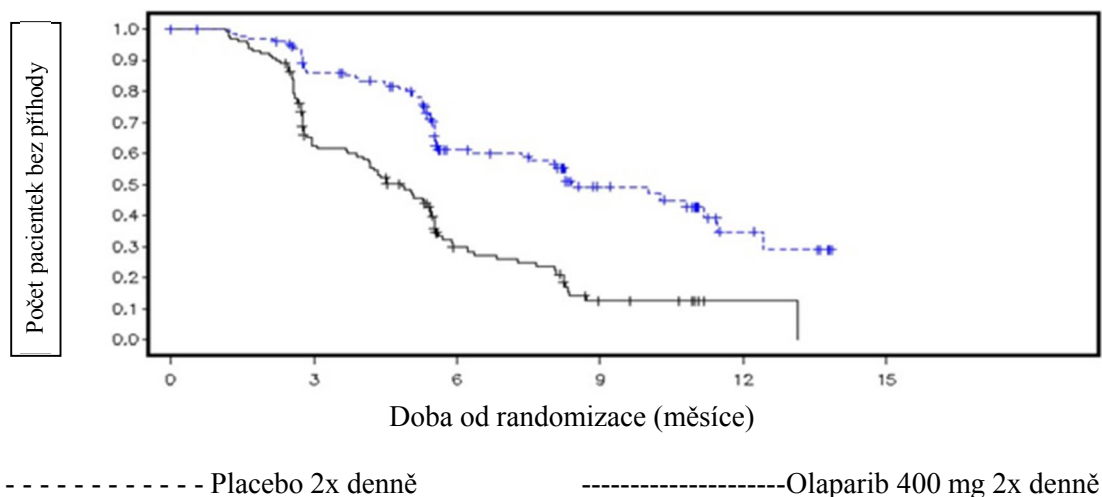
Tabulka 4 Souhrn primárních cílových parametrů u všech patientek a u patientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* a *BRCAwt/VUS* ve studii 19

	Všechny pacientky ^a		Mutace <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo
PFS – DCO 30. června 2010						
Počet příhod:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Celkový počet patientek (%)						
Medián doby (měsíce) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Hodnota p (2stranná)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Všechny pacientky zahrnovaly následující podskupiny: s mutací *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* a *BRCA1/2* neznámého statusu (11 patientek s neznámým statutem není uvedeno v tabulce jako zvláštní skupina).

- ^b HR = Poměr rizik. Hodnota $A < 1$ preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití modelu Cox pro proporcionální rizika s proměnnými léčba, etnický původ, citlivost k platině a odpověď na poslední léčbu platinou.
PFS přežití bez progresu; DCO ukončení sběru dat; CI interval spolehlivosti; NR nebylo dosaženo.

Obrázek 2 Studie 19: Kaplan-Meierova křivka pro PFS ve FAS (hodnocení zkoušejících při 58% úplnosti údajů) DCO 30. června 2010



Počet rizikových pacientek:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg 2x denně
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO ukončení sběru dat; FAS kompletní souhrn analýzy; PFS přežití bez progresu

Souhrn sekundárních cílových parametrů ve studii 19 u pacientek s přítomnou mutací *gBRCA1/2m* a *BRCA1/2wt/VUS* PSR ovariálního karcinomu jsou uvedeny v tabulce 5 a pro všechny pacientky ve studii 19 v tabulce 5 a na obrázku 3.

Tabulka 5 Souhrn sekundárních cílových parametrů u všech pacientek a u pacientek s PSR ovariálním karcinomem s mutací *BRCA1/2* a *BRCAwt/VUS* ve studii 19

	Všechny pacientky ^a		Mutace <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg Tobolky 2x denně	Placebo
OS - DCO 9. května 2016						
Počet příhod:	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Celkový počet pacientek (%)						
Medián doby (měsíce) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^b	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	

	Všechny pacientky ^a		Mutace <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg tobolky 2x denně	Placebo	Olaparib 400 mg Tobolky 2x denně	Placebo
Hodnota p* (2stranná)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 9. května 2016						
Počet příhod:	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Celkový počet pacientek (%)						
Medián doba (měsíce) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95 % CI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Hodnota p* (2stranná)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

* Nebyla určena strategie pro vícenásobné testování pro analýzu podskupin nebo pro TFST v souboru pacientek.

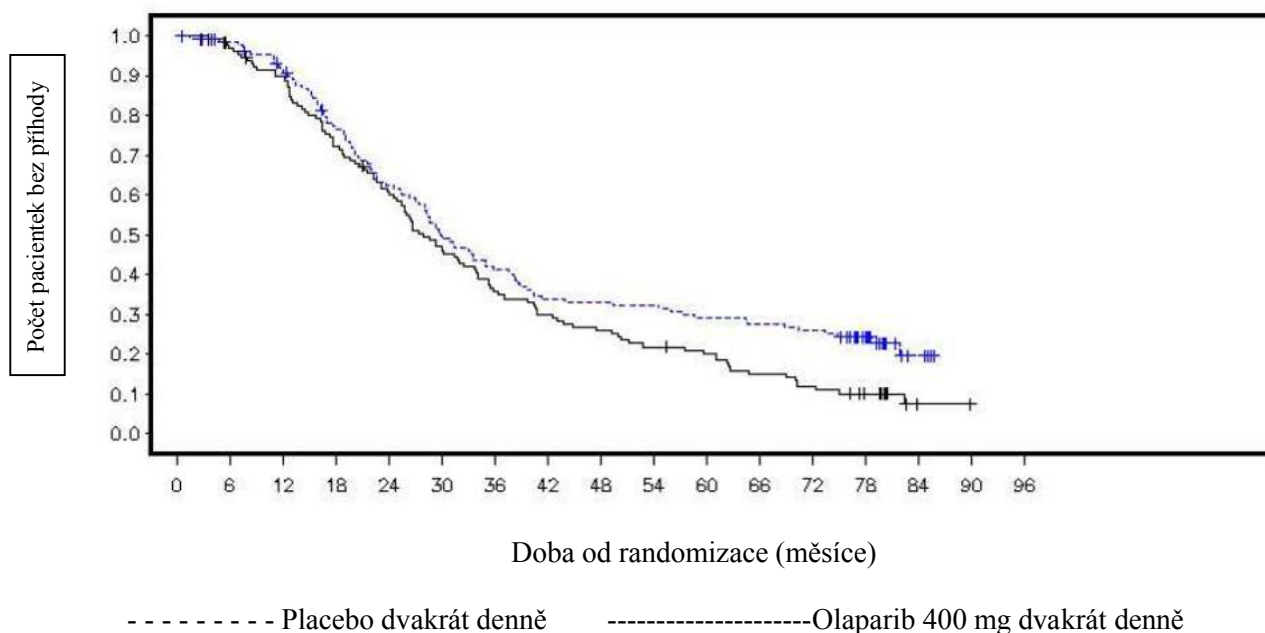
^a Všechny pacientky zahrnují následující podskupiny: mutace *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* a *BRCA1/2* neznámého statusu (11 pacientek s neznámým statutem není uvedeno v tabulce jako zvláštní podskupina).

^b HR = Poměr rizik. Hodnota $A < 1$ preferuje olaparib. Analýza byla provedena za použití modelu Cox pro proporcionální rizika s proměnnými léčba, etnický původ, citlivost na platinu a odpověď na poslední léčbu platinou.

^c Přibližně čtvrtina pacientek léčených placebem v podskupině s mutací BRCA (14/62; 22,6 %) byla následně léčena inhibitorem PARP.

OS celkové přežití; DCO ukončení sběru dat; CI interval spolehlivosti; TFST doba od randomizace do první následné terapie nebo úmrtí.

Obrázek 3 Studie 19: Kaplan-Meierova křivka pro OS ve FAS (hodnocení zkoušejících při 79% úplnosti údajů) DCO 9. května 2016



Počet rizikových pacientek

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib 400 mg 2xdenně
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

DCO ukončení sběru dat; FAS kompletní souhrn analýzy; OS celkové přežití

V době, kdy byla analýza PFS prováděna, byl medián trvání léčby 8 měsíců pro olaparib a 4 měsíce pro placebo. Většina pacientek zůstala na zahajovací dávce olaparibu 400 mg bd. Výskyt přerušování užívání dávky, snížení dávky, přerušování léčby v důsledku nežádoucího účinku byl 34,6 %, resp. 25,7 %, resp. 5,9 %. Přerušování a snížení dávky se nejčastěji objevilo během prvních 3 měsíců léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušování nebo snížení dávky byly nauzea, anémie, zvracení, neutropenie a únava. Výskyt nežádoucích účinků anémie byl 22,8 % (CTCAE stupeň ≥ 3 7,4 %).

Údaje z Patient-reported outcome (PRO) ukazují na rozdíl mezi skupinami pacientek léčenými olaparibem v porovnání s placebem, jak bylo hodnoceno zlepšením nebo zhoršením podle Trial Outcome Index (TOI) a podle Functional Analysis of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O total).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lynparza u všech podskupin pediatrické populace v indikaci ovariálního karcinomu (s výjimkou rhabdomyosarkomu a nádorů ze zárodečných buněk). (Informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika olaparibu při dávkování 300 mg ve formě tablet je charakterizována zdánlivou plazmatickou clearancí přibližně 7 l/h, zdánlivým distribučním objemem přibližně 158 l a terminálním plazmatickým poločasem 15 hodin. Při vícenásobném dávkování byl pozorován akumulací poměr AUC 1,8 a PK se jeví být v malém rozsahu závislé na čase.

Absorpce

Po perorálním podání olaparibu ve formě tablet (2 x 150 mg) dochází k rychlé absorpci a mediánu plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo za 1,5 hodiny po podání.

Současné užití s potravou zpomalovalo rychlost vstřebávání (t_{max} opožděno o 2,5 hodiny a hodnota C_{max} se snížila přibližně o 21 %), ale významně neovlivnilo rozsah absorpce olaparibu (zvětšení AUC o 8 %). Z tohoto důvodu může být přípravek Lynparza užíván nezávisle na jídle (viz bod 4.2).

Distribuce

V podmínkách *in vitro* při klinicky relevantních koncentracích 10 $\mu\text{g/ml}$, což je přibližná hladina C_{max} , je vazba olaparibu na proteiny přibližně 82 %.

V podmínkách *in vitro* je vazba olaparibu na plazmatické proteiny závislá na dávce; při koncentraci 1 $\mu\text{g/ml}$ je frakce vázaného olaparibu přibližně 91 % a snižuje se na 82 % při 10 $\mu\text{g/ml}$, resp. na 70 % při 40 $\mu\text{g/ml}$. V roztocích purifikovaných proteinů je frakce olaparibu vázaného na albumin přibližně 56 % a je nezávislá na koncentraci olaparibu. Při použití stejného testu byla frakce vázaného olaparibu na kyselý alfa-1 glykoprotein 29 % při koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$ s tendencí ke snižování vázané frakce při vyšších koncentracích.

Biotransformace

Bylo prokázáno, že za metabolismus olaparibu jsou v prostředí *in vitro* primárně zodpovědné CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Po perorálním podávání ^{14}C -olaparibu pacientkám tvořil nezměněný olaparib většinu cirkulující radioaktivity v plazmě (70 %) a byl hlavní složkou nalezenou jak v moči, tak ve stolici (15 %, resp. 6 % dávky). Olaparib podléhá intenzivnímu metabolismu. Hlavní část metabolismu probíhá jako oxidační reakce s tvorbou množství látek, které následně podléhají konjugaci s kyselinou glukuronovou nebo kyselinou sírovou.

V plazmě, moči a stolici bylo detekováno až 20, resp. 37, resp. 20 metabolitů, přičemž většina z nich představovala méně než 1 % podané dávky. 3-hydroxy-piperazin s otevřeným kruhem a dva monooxygenované metabolity (každý přibližně 10 %) tvořily většinu cirkulujících látek, přičemž jeden z těchto monooxygenovaných metabolitů byl rovněž hlavním metabolitem obsaženým v exkřetech (tvořil 6 % radioaktivity moči, resp. 5 % radioaktivity stolice).

V podmínkách *in vitro* vyvolává olaparib malou/nebo žádnou inhibici UGT2B7 nebo CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 2E1 a nepředpokládá se, že má klinicky významný inhibiční vliv na tyto CYP enzymy v závislosti na čase. Olaparib inhibuje UGT1A1 v podmínkách *in vitro*, ovšem PBPK simulace předpokládají, že tato inhibice nemá klinický význam. V podmínkách *in vitro* je olaparib substrátem efluxního transportéru P-gp, je však nepravděpodobné, že jde o klinicky závažnou interakci (viz bod 4.5).

Údaje získané v podmínkách *in vitro* rovněž prokázaly, že olaparib není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP nebo MRP2 a není ani inhibitorem OATP1B3, OAT1 nebo MRP2.

Eliminace

Po aplikaci jednotlivé dávky ¹⁴C-olaparibu se během 7denního období vyloučilo přibližně 86 % podané dávky radioaktivity a to přibližně 44 % močí a přibližně 42 % stolicí. Většina látky se vyloučila ve formě metabolitů.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk pacienta, tělesná hmotnost nebo rasa (zahrnující bělochy a Japonce) nejsou významnými kovariačními faktory.

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 24 % a hodnota C_{max} o 15 % v porovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Lynparza.

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) se hodnota AUC zvýšila o 44 % a hodnota C_{max} o 26 % v porovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit dávku (viz bod 4.2).

Nejsou dostupné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A), se hodnota AUC zvýšila o 15 % a hodnota C_{max} o 13 % a u pacientek se středně těžkou poruchou jater (Child-Pugh Class B), se hodnota AUC zvýšila o 8 % a hodnota C_{max} se snížila o 13 % ve srovnání s pacientkami s normální funkcí jater.

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Lynparza (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientkách s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C).

Pediatrická populace

Studie zaměřené na farmakokinetiku olaparibu nebyly u dětí provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Olaparib nevykazoval mutagenní potenciál, ale v podmínkách *in vitro* měl klastogenní účinky na savčí buňky. Po perorálním podávání laboratorním potkanům indukoval olaparib tvorbu mikrojadér v kostní dřeni. Tato klastogenita odpovídá známému farmakologickému účinku olaparibu a svědčí pro možný genotoxický potenciál i u člověka.

Toxicita po opakovaném podání

Ve studiích toxicity po opakovaném podání laboratorním potkanům a psům po dobu až 6 měsíců byly denní dávky olaparibu dobře snášeny. Hlavním primárním cílovým orgánem postiženým toxicitou byla u obou těchto živočišných druhů kostní dřeň s odpovídajícími změnami hematologických parametrů periferní krve. Tyto změny byly reverzibilní v průběhu 4 týdnů po ukončení léčby. U laboratorních potkanů byly též pozorovány minimální degenerativní vlivy na gastrointestinální trakt. Tyto nálezy se vyskytly při expozicích nižších, než jsou expozice klinické. Studie v podmínkách *ex vivo* za použití lidské kostní dřeně rovněž potvrdily, že přímá expozice olaparibu může mít za následek toxický účinek na buňky kostní dřeně.

Reprodukční toxicita

Ve studii fertility u samic laboratorních potkanů při podávání až do okamžiku implantace, nebyla ovlivněna schopnost rozmnožování a četnost gravidit, třebaže u některých zvířat byla pozorována prodloužená doba říje. Embryofetální přežití však bylo mírně sníženo.

Ve studiích embryofetálního vývoje u laboratorních potkanů při dávkách, které nevyvolaly významnou toxicitu u samic, způsoboval olaparib snížení embryofetálního přežití, včetně velkých očních malformací (např. anoftalmie, mikroftalmie), malformací páteře/žeber a viscerální a skeletální abnormality.

Kancerogenita

Studie kancerogenity olaparibu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mannitol

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172) (pouze tablety 150 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al neperforovaný blistr obsahující 8 potahovaných tablet.

Velikost balení:

56 potahovaných tablet (7 blisterů).

Vícenásobné balení obsahující 112 potahovaných tablet (2 balení po 56).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/959/002
EU/1/14/959/003
EU/1/14/959/004
EU/1/14/959/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. prosince 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire
SK10 2NA
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
PAES: Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky studie D0816C00002, randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná multicentrická studie fáze III za účelem potvrzení účinnosti olaparibu u pacientek s recidivujícím <i>BRCA</i> mutovaným high grade serózním ovariálním karcinomem citlivým na léčbu platinou.	
Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:	červen 2020
PAES: Držitel rozhodnutí o registraci provede studii fáze IV a předloží výsledky otevřené nerandomizované multicentrické studie s jedním ramenem u pacientek s recidivujícím high grade serózním karcinomem vaječnicků se	

<p>somatickou mutací <i>BRCA</i> citlivým na léčbu platinou za účelem další charakterizace účinnosti olaparibu u pacientek, které úplně nebo částečně reagovaly na léčbu platinou a které nemají funkční zárodečnou nebo somatickou mutaci <i>BRCA</i>.</p> <p>Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:</p>	
<p>PAES: Za účelem potvrzení účinnosti olaparibu v udržovací terapii pacientek léčených pro high-grade serózní ovariální karcinom citlivý k platině (PSR) s nezárodečnou mutací <i>BRCA</i> a za účelem vyšetřování prediktivních biomarkerů v rámci této skupiny pacientek, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie D0816C00020 (OPINION), otevřené multicentrické studie s jedním ramenem fáze IIIb udržovací terapie pacientek PSR s nezárodečnou mutací <i>BRCA</i>, které úplně nebo částečně reagovaly na léčbu platinou.</p> <p>Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:</p>	<p>září 2018</p>
<p>Závěrečná zpráva ze studie bude předložena do:</p>	<p>červen 2021</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 50 mg tvrdé tobolky
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tablety bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA/ŠTÍTEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 50 mg tvrdé tobolky
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka
112 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tablety bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 100 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 150 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – včetně blue box****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 100 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
Vícenásobné balení: 112 (2 balení po 56) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – včetně blue box****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 150 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
Vícenásobné balení: 112 (2 balení po 56) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA – bez blue box****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 100 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
56 potahovaných tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA – bez blue box****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lynparza 150 mg potahované tablety
olaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
56 potahovaných tablet
Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nezaměňujte za přípravek Lynparza tvrdé tobolky bez doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/959/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lynparza 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg tablety
olaparibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lynparza 150 mg tablety
olaparibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lynparza 50 mg tvrdé tobolky olaparibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lynparza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynparza užívat
3. Jak se přípravek Lynparza užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lynparza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lynparza a k čemu se používá

Co je přípravek Lynparza a jak účinkuje

Přípravek Lynparza obsahuje léčivou látku nazývanou olaparib. Olaparib je protinádorová léčivá látka označovaná jako inhibitor PARP (inhibitor poly [adenosin ribózo-difosfát] polymerázy).

U pacientek s mutacemi (změnami) určitých genů označovaných jako *BRCA* (gen nádoru prsu), u kterých existuje riziko vývoje některých forem nádorů, mohou inhibitory PARP vyvolat smrt nádorových buněk tím, že zablokují enzym, který pomáhá opravovat DNA.

K čemu se přípravek Lynparza používá

Lynparza se používá k léčbě určitého typu nádoru vaječníků označovaného jako „karcinom vaječnicku s mutací BRCA“. Používá se v případě, že nádor reagoval na předchozí standardní léčbu chemoterapií založenou na platině. K určení, zda má nádor mutaci BRCA, se používá určitý test.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynparza užívat

Neužívejte přípravek Lynparza:

- jestliže jste alergická na olaparib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte (více informací viz bod 2 níže).

Neužívejte přípravek Lynparza, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek Lynparza užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku nebo v průběhu léčby přípravkem Lynparza se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže bylo při vyšetření krve zjištěno, že máte málo krvinek. Může se jednat o malý počet červených nebo bílých krvinek nebo malý počet krevních destiček. Více informací o těchto nežádoucích účincích najdete v bodě 4, včetně známek a příznaků, kterých je třeba si všimnout (např. horečka nebo infekce, tvorba modřin nebo krvácení). Vzácně se může jednat o projevy závažnějších problémů s kostní dřeninou jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukémie“ (AML).
- jestliže zaznamenáte nové příznaky nebo zhoršení příznaků jako je dušnost, kašel nebo sípání. U malého počtu pacientek léčených přípravkem Lynparza byl hlášen zánět plic (pneumonitida). Pneumonitida je závažný stav, který může často vyžadovat nemocniční léčbu.

Pokud se domníváte, že se Vás cokoli z výše uvedeného může týkat, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před léčbou nebo i v průběhu léčby přípravkem Lynparza.

Vyšetření a kontroly

Váš lékař bude provádět vyšetření krve před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Lynparza.

Krevní testy budou provedeny:

- před léčbou
- každý měsíc během prvního roku léčby
- v pravidelných intervalech podle rozhodnutí lékaře po prvním roce léčby.

Pokud dojde ke snížení počtů krvinek na nízkou úroveň, může být potřebná transfuze krve (kdy dostanete novou krev nebo část krve od dárce).

Další léčivé přípravky a přípravek Lynparza

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je fakt, že přípravek Lynparza může ovlivňovat účinek jiných léků. Též jiné léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Lynparza.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte nebo plánujete užívat jakýkoli z následujících léků:

- jiné protinádorové léčivé přípravky
- očkovací látky nebo léčivé přípravky, které potlačují imunitní systém (obranyschopnost organismu), neboť může být potřebné pečlivé sledování
- itrakonazol, flukonazol – k léčbě plísňových onemocnění
- telithromycin, klarithromycin, erythromycin – k léčbě bakteriálních infekcí
- inhibitory proteáz potencionované ritonavirem nebo kobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – k léčbě virových infekcí, včetně HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy (TBC)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – používaná jako sedativa (léky ke zklidnění) nebo k léčbě záchvatů (epilepsie)
- rostlinné léčivé přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) – používaný zejména k léčbě deprese
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – k léčbě onemocnění srdce nebo vysokého krevního tlaku
- bosentan – k léčbě plicní hypertenze
- statiny, např. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi
- dabigatran – k snížení srážlivosti krve
- glibenklamid, metformin, repaglinid – k léčbě cukrovky
- námelové alkaloidy – k léčbě migrény a bolesti hlavy
- fentanyl – k léčbě nádorové bolesti
- pimozid, kvetiapin – k léčbě duševních problémů
- cisaprid – k léčbě žaludečních poruch
- kolchicin – k léčbě dny

- cyklosporin, sirolimus, takrolimus – k potlačení imunitního systému
- methotrexát – k léčbě nádorů, revmatoidní artritidy (revmatický zánět kloubů) a lupénky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků nebo jakékoli další léky. Léky uvedené výše nemusí být jediné, které ovlivňují účinek přípravku Lynparza.

Lynparza s pitím

Nepijte grapefruitovou šťávu, pokud užíváte přípravek Lynparza. Mohlo by to mít vliv na účinek léčivého přípravku.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

- Neužívejte přípravek Lynparza, pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná, neboť by mohlo dojít k poškození ještě nenarozeného dítěte.
- V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět. V průběhu léčby tímto přípravkem a ještě 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Lynparza musíte používat účinné metody zabraňující početí (antikoncepce). Není známo, zda přípravek Lynparza může ovlivnit účinnost některých hormonálních antikoncepčních přípravků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte hormonální antikoncepci, neboť lékař Vám může doporučit další nehormonální antikoncepční metodu.
- Před zahájením léčby přípravkem Lynparza, v pravidelných intervalech v průběhu léčby a 1 měsíc po ukončení léčby si musíte provést těhotenský test. Pokud byste otěhotněla v průběhu této doby, musíte se ihned poradit s lékařem.
- Není známo, zda se přípravek Lynparza vylučuje do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Lynparza a 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza nekojte. Pokud plánujete kojit, poraďte se nejdříve s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lynparza může ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pociťujete závrať, slabost nebo jste unavená v průběhu léčby přípravkem Lynparza, neřídte ani nepoužívejte nástroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek Lynparza užívá

Váš lékař Vám předepsal přípravek Lynparza **tobolky**. Přípravek Lynparza je též dostupný jako 100 mg a 150 mg **tablety**.

- Dávkování přípravku Lynparza tobolky a Lynparza tablety není stejné. Pokud byste užívala špatnou dávku nebo tablety namísto tobolek, mohlo by to mít za následek zhoršenou účinnost nebo výskyt většího počtu nežádoucích účinků.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak přípravek užívat

- Užívejte jednu dávku (8 tobolek) přípravku Lynparza ústy a zapijte je vodou, jednou ráno a jednou večer.
- Užívejte přípravek Lynparza alespoň 1 hodinu po jídle. Nejezte ideálně až 2 hodiny po užití přípravku Lynparza.

Jakou dávku přípravku užívat

- Váš lékař Vám poradí, kolik tobolek přípravku Lynparza máte užívat. Je důležité, abyste užívala celou doporučenou dávku každý den. Pokračujte v užívání přípravku, dokud Vám lékař, lékárník nebo zdravotní sestra neporadí jinak.
- Doporučená obvyklá dávka přípravku je 8 tobolek (400 mg) podávaných ústy dvakrát denně (celkem 16 tobolek za den).

Váš lékař Vám může předepsat jinou dávku, jestliže:

- máte problémy s ledvinami. Může Vám předepsat 6 tobolek (300 mg) dvakrát denně – celkem 12 tobolek za den.
- užíváte některé jiné léky, které ovlivňují přípravek Lynparza (viz bod 2).
- objevily se u Vás některé nežádoucí účinky v průběhu léčby přípravkem Lynparza (viz bod 4). Váš lékař může snížit dávku nebo přerušit léčbu, dočasně na krátkou dobu nebo i trvale.

Jestliže jste užila více přípravku Lynparza, než jste měla

Jestliže jste užila více přípravku Lynparza než je Vaše obvyklá dávka, kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapoměla užít přípravek Lynparza

Jestliže jste zapoměla užít přípravek Lynparza, užijte následující obvyklou dávku v plánovanou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), abyste nahradila vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí)

- pocit dušnosti, pocit silné únavy, bledá pokožka nebo zrychlený srdeční tep – to mohou být příznaky sníženého počtu červených krvinek (anémie).

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí):

- alergické reakce (např. kopřivka, obtížné dýchání nebo polykání, závrat', což jsou známky a příznaky reakce z přecitlivělosti).

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):

- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- pocit únavy nebo slabosti
- nechutenství nebo pálení žáhy (dyspepsie)
- ztráta chuti k jídlu
- bolest hlavy
- změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- pocit závratě
- kašel
- průjem – pokud se stane úporný, informujte ihned lékaře.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- vyrážka nebo svědivá vyrážka na oteklé, začervenalé kůži (zánět kůže)
- bolest v ústech (zánět dutiny ústní)
- bolest břicha v oblasti pod žebry (bolest horní části břicha)

Časté nežádoucí účinky, které lze zjistit při krevních testech:

- snížený počet krevních destiček v krvi (trombocytopenie) – můžete pozorovat následující příznaky
 - tvorba modřin nebo krvácení, které při poranění trvá déle než obvykle

- snížený počet krvinek (leukopenie, neutropenia nebo lymfopenie), což může snížit Vaši schopnost bránit se infekcím a může být doprovázeno horečkou
- Snížený kreatinin v krvi – toto kontrolní vyšetření se provádí ke zjištění funkce ledvin

Méně časté nežádoucí účinky, které lze zjistit při krevních testech

- zvětšení velikosti červených krvinek (není spojeno se žádnými projevy).

Lékař bude vyšetřovat Vaši krev každý měsíc v průběhu prvního roku léčby a dále pak v pravidelných intervalech. Lékař Vás bude informovat, pokud zjistí nějaké změny, které vyžadují léčbu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, informujte ihned svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lynparza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lynparza obsahuje

Léčivou látkou je olaparibum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg.

Dalšími složkami/pomocnými látkami jsou:

- Obsah tobolek: glyceromakrogol-laurát.
- Obal tobolek: hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), gelanová klovatina (E 418), kalium-acetát.
- Inkoust k potisku: šelak, černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Lynparza vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Lynparza 50 mg je bílá neprůhledná tvrdá tobolka označená černým inkoustem „OLAPARIB 50 mg“ a logem AstraZeneca.

Přípravek Lynparza se dodává v plastových HDPE lahvičkách obsahujících 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tvrdých tobolek (4 lahvičky po 112 tvrdých tobolekách).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švédsko

Výrobce

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 22

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lynparza 100 mg potahované tablety Lynparza 150 mg potahované tablety olaparibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lynparza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynparza užívat
3. Jak se přípravek Lynparza užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lynparza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lynparza a k čemu se používá

Co je přípravek Lynparza a jak účinkuje

Přípravek Lynparza obsahuje léčivou látku nazývanou olaparib. Olaparib je protinádorová léčivá látka označovaná jako inhibitor PARP (inhibitor poly [adenosin ribózo-difosfát] polymerázy).

Inhibitory PARP mohou zničit nádorové buňky, které nejsou schopné opravit poškození DNA.

Tyto specifické nádorové buňky lze identifikovat pomocí:

- odpovědi na chemoterapii obsahující platinu nebo
- vyhledání vadných genů opravujících DNA, jako jsou například geny *BRCA* (BReast CAncer).

K čemu se přípravek Lynparza používá

Přípravek Lynparza se používá k léčbě rakoviny vaječníků, která se znovu objevila (recidiva rakoviny). Používá se v případě, že nádor reagoval na předchozí standardní léčbu chemoterapií založenou na platině.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lynparza užívat

Neužívejte přípravek Lynparza:

- jestliže jste alergická na olaparib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte (více informací viz bod 2 níže).

Neužívejte přípravek Lynparza, pokud se kterýkoli z údajů výše vztahuje také na Vás. V případě nejistoty se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než začnete užívat přípravek Lynparza.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku nebo v průběhu léčby přípravkem Lynparza se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže bylo při vyšetření krve zjištěno, že máte málo krevních buněk. Může se jednat o malý počet červených krvinek, malý počet bílých krvinek nebo malý počet krevních destiček. Více informací o těchto nežádoucích účincích včetně známek a příznaků, kterých je třeba si všimnout (např. horečka nebo infekce, tvorba modřin nebo krvácení), najdete v bodě 4. Vzácně se může jednat o projevy závažnějších problémů s kostní dření jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukémie“ (AML).
- jestliže zaznamenáte nové příznaky nebo zhoršení příznaků dušnosti, kašle nebo sípání. U malého počtu pacientek léčených přípravkem Lynparza byl hlášen zánět plic (pneumonitida). Pneumonitida je závažný stav, u kterého je často vyžadována nemocniční léčba.

Pokud si myslíte, že některé údaje uvedené výše vztahují také na Vás (nebo pokud si nejste jistá), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Vyšetření a kontroly

Váš lékař bude provádět vyšetření krve před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Lynparza.

Krevní testy budou provedeny:

- před léčbou
- každý měsíc první rok léčby
- v pravidelných intervalech podle rozhodnutí lékaře po prvním roce léčby.

Pokud dojde ke snížení počtů krevních buněk na nízkou úroveň, může být nutná transfuze krve (kdy dostanete novou krev nebo část krve od dárce).

Další léčivé přípravky a přípravek Lynparza

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků volně prodejných a rostlinných přípravků. Důvodem je fakt, že přípravek Lynparza může ovlivňovat účinek jiných léků. Též jiné léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Lynparza.

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte nebo plánujete užívat jakékoli z následujících léčivých přípravků:

- jiné protinádorové léčivé přípravky
- očkovací látky nebo leky, které potlačují imunitní systém, neboť může být potřebné pečlivé sledování
- itrakonazol, flukonazol – k léčbě plísňových onemocnění
- telithromycin, klarithromycin, erythromycin – k léčbě bakteriálních infekcí
- inhibitory proteáz potencionované ritonavirem nebo kobicistatem, boceprevirem, telaprevirem, nevirapinem, efavirenz – k léčbě virových infekcí, včetně HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy (TBC)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – jako sedativa (léky určené ke zklidnění) nebo k léčbě křečí (záchvatů) a epilepsie
- rostlinné léčivé přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) – používaný zejména k léčbě deprese
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – k léčbě poruch srdce nebo vysokého krevního tlaku
- bosentan – k léčbě plicní hypertenze
- statiny, např. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi
- dabigatran – k snížení srážlivosti krve
- glibenklamid, metformin, repaglinid – k léčbě cukrovky
- námelové alkaloidy – k léčbě migrény a bolesti hlavy
- fentanyl – k léčbě nádorové bolesti
- pimozid, kvetiapin – k léčbě psychických problémů
- cisaprid – k léčbě žaludečních poruch

- kolchicin – k léčbě dny
- cyklosporin, sirolimus, takrolimus – k potlačení imunitního systému
- methotrexát – k léčbě nádorů, revmatoidní artritidy (revmatický zánět kloubů) a lupénky

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků. Léky uvedené výše nemusí být jediné, které ovlivňují účinek přípravku Lynparza.

Lynparza s pitím

Nepijte grapefruitovou šťávu, pokud užíváte přípravek Lynparza. Mohlo by to mít vliv na účinek léčivého přípravku.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

- Neužívejte přípravek Lynparza, pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná, neboť by mohlo dojít k poškození ještě nenarozeného dítěte.
- V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět. V průběhu léčby tímto přípravkem a ještě 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Lynparza musíte používat účinné metody zabraňující početí (antikoncepce). Není známo, zda přípravek Lynparza může ovlivnit účinnost některých hormonálních antikoncepčních přípravků. Informujte lékaře, pokud užíváte hormonální antikoncepci, neboť lékař Vám může doporučit další nehormonální antikoncepční metodu
- Před zahájením léčby přípravkem Lynparza a v pravidelných intervalech v průběhu léčby a 1 měsíc po ukončení léčby musíte provádět testy na kontrolu těhotenství. Pokud byste otěhotněla v průběhu této doby, musíte se ihned poradit s lékařem.
- Není známo, zda se přípravek Lynparza vylučuje do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Lynparza a 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza nekojte. Pokud plánujete kojit, poraďte se nejdříve s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lynparza může ovlivňovat Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pocítíte závrat', slabost nebo jste unavená v průběhu léčby přípravkem Lynparza, neříďte ani nepoužívejte nástroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek Lynparza užívá

Váš lékař Vám předepsal přípravek Lynparza **potahované tablety**. Mějte na paměti, že přípravek Lynparza je též dostupný jako 50 mg **tobolky**.

- Dávkování přípravku Lynparza tablety a Lynparza tobolky není stejné.
- Pokud byste užívala špatnou dávku nebo tobolky namísto tablet, mohlo by to mít za následek zhoršenou účinnost nebo výskyt většího počtu nežádoucích účinků.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak přípravek užívat

- Tablety přípravku Lynparza spolkněte celé, s jídlem nebo bez jídla.
- Užívejte přípravek Lynparza jednou ráno a jednou večer.
- Tablety nežvýkejte, nedrťte, nerozpouštějte nebo nedělte, protože to může mít vliv na rychlost vstřebávání léčivého přípravku do těla.

Jakou dávku přípravku užívat

- Váš lékař Vám poradí, kolik tablet přípravku Lynparza máte užívat. Je důležité, abyste užívala celou doporučenou dávku každý den. Pokračujte v užívání přípravku, dokud Vám lékař, lékárník nebo zdravotní sestra neporadí jinak.
- Doporučená obvyklá dávka přípravku je 300 mg (2x150 mg) podávaných dvakrát denně (celkem 4 tablety za den).

Váš lékař Vám může předepsat jinou dávku, jestliže:

- máte problémy s ledvinami. Může Vám předepsat 200 mg (2x100 mg) dvakrát denně – celkem 4 tablety za den.
- užíváte některé jiné léky, které ovlivňují přípravek Lynparza (viz bod 2).
- objevily se u Vás některé nežádoucí účinky v průběhu léčby přípravkem Lynparza (viz bod 4). Váš lékař může snížit dávku nebo přerušit léčbu, dočasně na krátkou dobu nebo i trvale.

Jestliže jste užila více přípravku Lynparza, než jste měla

Jestliže jste užila více přípravku Lynparza než je Vaše obvyklá dávka, kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Lynparza

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Lynparza, užíjte Vaši obvyklou dávku v pravidelnou dobu. Nezdvoujnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), abyste nahradila vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí)

- pocit dušnosti, pocit únavy, bledá pokožka nebo zrychlený srdeční tep – to mohou být příznaky sníženého počtu červených krvinek (anémie).

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí):

- alergické reakce (např. kožní vyrážka, obtížné dýchání nebo polykání, závrať, což jsou známky a příznaky hypersenzitivní reakce).

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):

- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- pocit únavy nebo slabosti
- nechutenství nebo pálení žáhy (dyspepsie)
- ztráta chuti k jídlu
- bolest hlavy
- změna vnímání chuti (dysgeuzie)
- pocit závratě
- kašel
- průjem – pokud se stane úporný, informujte ihned lékaře.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- vyrážka nebo svědivá vyrážka, zčervenání kůže (zánět kůže)
- bolest v ústech (zánět dutiny ústní)
- bolest břicha v oblasti pod žebry (bolest horní části břicha)

Časté nežádoucí účinky, které lze zjistit při rozboru krve:

- snížený počet krevních destiček v krvi (trombocytopenie) – můžete pozorovat následující příznaky
 - tvorba modřin nebo krvácení, které při poranění trvá déle než obvykle
- snížený počet bílých krvinek (leukopenie, neutropenia nebo lymfopenie), což může snížit Vaši schopnost bránit se infekcím a může být doprovázeno horečkou
- Snížený kreatinin v krvi – toto kontrolní vyšetření se provádí ke zjištění funkce ledvin

Méně časté nežádoucí účinky, které lze zjistit při rozboru krve

- zvětšení velikosti červených krvinek (není spojeno s žádnými projevy).

Lékař bude vyšetřovat Vaši krev každý měsíc v průběhu prvního roku léčby a dále pak v pravidelných intervalech. Lékař Vás bude informovat, pokud zjistí nějaké změny, které vyžadují léčbu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli, který není uveden v této příbalové informaci, informujte ihned svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lynparza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lynparza obsahuje

Léčivou látkou je olaparibum.

- Jedna tableta přípravku Lynparza 100 mg obsahuje olaparibum 100 mg.
- Jedna tableta přípravku Lynparza 150 mg obsahuje olaparibum 150 mg.

Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

- Jádro tablety: kopovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mannitol, natrium-stearyl-fumarát.
- Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172) (pouze tablety 150 mg)

Jak přípravek Lynparza vypadá a co obsahuje toto balení

Lynparza 100 mg potahované tablety jsou žluté až tmavě žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým "OP100" na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Lynparza 150 mg potahované tablety jsou zelené až zelenošedé, oválné, bikonvexní tablety s vyraženým "OP150" na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Přípravek Lynparza se dodává v krabičkách po 56 potahovaných tabletách (7 blistrů po 8 tabletách), nebo jako vícenásobné balení obsahující 112 potahovaných tablet (2 balení po 56).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>