

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lynparza 50 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg олапариб (olaparib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бяла, непрозрачна, твърда капсула размер 0, обозначена с “OLAPARIB 50 mg” и логото на AstraZeneca с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Lynparza е показан като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен епителен рак на яйчниците с *BRCA* мутация (герминативна и/или соматична), рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, които се повлияват (пълен или частичен отговор) от химиотерапия на базата на платина.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Lynparza трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Пациентките трябва да имат потвърждение за генна (*BRCA*) мутация на чувствителност към рака на гърдата (герминативна линия или тумор), преди започване на лечение с Lynparza. *BRCA* мутационният статус трябва да се определи от лаборатория с опит с помощта на валидиран метод на изследване (вж. точка 5.1).

Има ограничени данни при пациентки с тумори със соматични *BRCA* мутации (вж. точка 5.1).

Генетичната консултация на пациентките с *BRCA* мутации трябва да се провежда според местните предписания.

#### Дозировка

Препоръчителната доза Lynparza е 400 mg (осем капсули), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 800 mg.

Пациентките трябва да започнат лечение с Lynparza не по-късно от 8 седмици след завършване на последната си доза от схемата на лечение, съдържаща платина.

Препоръчва се лечението да бъде продължено до прогресия на основното заболяване. Няма данни относно повторно лечение с Lynparza след последващ рецидив (вж. точка 5.1).

#### *Важни различия в дозировката между Lynparza капсули и таблетки*

Lynparza капсули (50 mg) не трябва да се заместват с Lynparza таблетки (100 mg и 150 mg) на основата на милиграм към милиграм, поради разлики в дозирането и бионаличността на всяка лекарствена форма. Поради това, трябва да се спазват конкретните препоръки за дозата на всяка лекарствена форма.

#### *Пропусната доза*

Ако пациентка пропусне доза Lynparza, тя трябва да вземе своята следваща обичайна доза в планираното време.

#### *Коригиране на дозата при нежелани реакции*

Лечението може да бъде прекъснато с цел овладяване на нежелани реакции като гадене, повръщане, диария и анемия, като може да се обмисли и намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

Препоръчителното намаляване на дозата е до 200 mg два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 400 mg).

Ако е необходимо допълнително намаляване на дозата, тогава се препоръчва намаляване до 100 mg два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 200 mg).

#### *Коригиране на дозата при едновременно приложение на инхибитори на СУР3А*

Едновременната употреба на мощни или умерени инхибитори на СУР3А не се препоръчва и трябва да се имат предвид алтернативни средства. Ако трябва да се приложи едновременно мощен инхибитор на СУР3А, препоръчителното намаляване на дозата на Lynparza е до 150 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 300 mg). Ако трябва да се приложи едновременно умерен инхибитор на СУР3А, препоръчителното намаляване на дозата на Lynparza е до 200 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 400 mg) (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациентки в старческа възраст. Има ограничени клинични данни при пациентки на възраст 75 години и повече.

##### *Бъбречно увреждане*

При пациентки с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min), препоръчителната доза Lynparza е 300 mg два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 600 mg) (вж. точка 5.2).

Lynparza може да се прилага при пациентки с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) без коригиране на дозата.

Lynparza не се препоръчва за употреба при пациентки с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), тъй като безопасността и фармакокинетиката не са проучени при такива пациентки. Lynparza може да се използва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, само ако ползата надхвърля потенциалния риск и пациентката трябва да се проследява внимателно по отношение на бъбречна функция и нежелани събития.

#### *Чернодробно увреждане*

Лунпагза може да се прилага на пациентки с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А или В по *Child-Pugh*) без коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Лунпагза не се препоръчва за употреба при пациентки с тежко чернодробно увреждане (клас С по *Child-Pugh*), тъй като при тези пациентки безопасността и фармакокинетиката не са проучени.

#### *Пациентки, които не са от европейската раса*

Има ограничени клинични данни за пациентки, които не са от европейската раса. Не е необходимо обаче коригиране на дозата въз основа на етническата принадлежност (вж. точка 5.2).

#### *Пациентки с функционално състояние 2 до 4*

Има много ограничени клинични данни при пациентки с функционално състояние 2 до 4.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Лунпагза при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Лунпагза е предназначен за перорално приложение.

Поради ефекта на храната върху абсорбцията на олапариб, пациентките трябва да приемат Лунпагза поне един час след хранене и да не се хранят до 2 часа след това.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене по време на лечение и 1 месец след последната доза (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хематологична токсичност

Хематологична токсичност се съобщава при пациентки, лекувани с Лунпагза, включително клинични диагнози и/или лабораторни находки на обикновено леки или умерени (степен 1 или 2 според Общите терминологични критерии за нежелани реакции [Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ]) анемия, неутропения, тромбоцитопения и лимфопения. Пациентките не трябва да започват лечение с Лунпагза, докато не са се възстановили от хематологичната токсичност, причинена от предишна противоракова терапия (ниврата на хемоглобина, тромбоцитите и неутрофилите трябва да бъдат  $\leq$  степен 1 според СТСАЕ). Препоръчва се изследване на изходно ниво, последвано от ежемесечно проследяване, на пълна кръвна картина през първите 12 месеца на лечение, като периодично след това се следи за клинично значими промени на всички показатели по време на лечението (вж. точка 4.8).

Ако някоя пациентка развие тежка хематологична токсичност или зависимост от хемотрансфузия, лечението с Лунпагза трябва да се прекъсне и трябва да се извърши съответно хематологично изследване. Ако клиничните отклонения в кръвните показатели се запазят 4 седмици след прекъсване на приложението на Лунпагза, се препоръчва анализ на костния мозък и/или цитогенетичен анализ на кръвта.

#### Миелодиспластичен синдром/Остра миелоидна левкемия

Честотата на миелодиспластичен синдром (МДС)/остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациентки, лекувани в клиничните изпитвания с монотерапия с Лунпагза, включващи дългосрочно проследяване на преживяемостта, е  $<1,5\%$  и повечето събития са с летален изход.

Продължителността на терапията с олапариб при пациентки, които развиват МДС/ОМЛ, варира от <6 месеца до >2 години. Всички пациентки имат потенциално допринасящи фактори за развитието на МДС/ОМЛ; получавали са предшестваща химиотерапия със средства, съдържащи платина. Много от тях са получавали също и други средства, увреждащи ДНК, и лъчелечение. Повечето съобщения са при носители на герминативна мутация на гена за чувствителност към рака на гърдата 1 или 2 (*gBRCA1/2*). Някои от пациентките имат анамнеза за предишно раково заболяване или костномозъчна дисплазия. Ако по време на лечението с Lynparza се потвърдят МДС и/или ОМЛ, се препоръчва приложението на Lynparza да се преустанови и пациентката да се лекува по съответния начин.

#### Пневмонит

Пневмонит, включително случаи с летален изход, се съобщава при <1,0% от пациентките, лекувани с Lynparza в клиничните изпитвания. Съобщените случаи на пневмонит имат различна клинична проява и са повлияни от редица предразполагащи фактори (рак и/или метастази в белите дробове, подлежащо белодробно заболяване, анамнеза за тютюнопушене и/или предшестваща химиотерапия и лъчелечение). Ако пациентките са с нови или влошаващи се респираторни симптоми като диспнея, кашлица и повишена температура, или се установи рентгенографско отклонение в гръдния кош, лечението с Lynparza трябва да се прекъсне и незабавно да се започне изследване. Ако се потвърди пневмонит, лечението с Lynparza трябва да се преустанови и пациентката да се лекува по съответния начин.

#### Ембрио-фетална токсичност

Поради механизма си на действие (инхибиране на PARP), Lynparza би могъл да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Неклиничните изследвания при плъхове показват, че олапариб предизвиква нежелани ефекти върху ембрио-феталната преживяемост и индуцира големи фетални малформации при експозиция под очакваната, при препоръчителната доза за хора от 400 mg два пъти дневно.

#### Бременност/контрацепция

Lynparza не трябва да се приема по време на бременност и от жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на терапията и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza (вж. точка 4.6).

#### Взаимодействия

Едновременното приложение на Lynparza с мощни или умерени инхибитори на СYP3A не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако трябва да се приложи едновременно мощен или умерен инхибитор на СYP3A, дозата на Lynparza трябва да се понижи (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременното приложение на Lynparza с мощни или умерени индуктори на СYP3A не се препоръчва. Ако дадена пациентка, която вече получава Lynparza, се нуждае от лечение с мощен или умерен индуктор на СYP3A, предписващият лекар трябва да знае, че ефикасността на Lynparza може да бъде значително намалена (вж. точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамични взаимодействия

Клинични проучвания на олапариб в комбинация с други противоракови лекарствени продукти, включително ДНК увреждащи средства, показват потенциране и удължаване на миелосупресорната токсичност. Препоръчаната доза при монотерапия с Lynparza не е подходяща за комбиниране с миелосупресивни противоракови лекарствени продукти.

Комбинирането на олапариб с ваксини или имunosупресивни средства не е проучвано. Поради това, трябва да се внимава, ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Lynparza и пациентките трябва стриктно да се наблюдават.

## Фармакокинетични взаимодействия

### *Ефект на други лекарствени продукти върху олапариб*

СУР3А4/5 са изоензимите, които са предимно отговорни за метаболитния клирънс на олапариб.

Едно клинично проучване за оценка на влиянието на итраконазол, известен инхибитор на СУР3А, показва, че едновременното прилагане с олапариб повишава средната  $C_{max}$  на олапариб с 42% (90% CI: 33-52%) и средната AUC с 170% (90% CI: 144-197%). Поради това, приложението на известни мощни (напр. итраконазол, телитромицин, кларитромицин, протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир или кобицистат, боцепревир, телапревир) или умерени (напр. еритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил) инхибитори на този изоензим не се препоръчва с Lynparza (вж. точка 4.4). Ако мощни или умерени инхибитори на СУР3А трябва да се приложат едновременно, дозата на Lynparza трябва да се понижи. Препоръчителното намаление на дозата на Lynparza е до 150 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 300 mg) с мощен СУР3А инхибитор или 200 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 400 mg) с умерен СУР3А инхибитор (вж. точки 4.2 и 4.4). Също така, не се препоръчва и консумацията на сок от грейпфрут по време на терапия с Lynparza, тъй като той е СУР3А инхибитор.

Едно клинично проучване за оценка на влиянието на рифампицин, известен индуктор на СУР3А, показва, че едновременното приложение с олапариб понижава средната  $C_{max}$  на олапариб със 71% (90% CI: 76-67%) и средната AUC с 87% (90% CI: 89-84%). Поради това приложението на известни мощни индуктори на този изоензим (напр. фенитоин, рифампицин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал и жълт кантарион) с Lynparza не се препоръчва, тъй като е възможно ефикасността на Lynparza да бъде значително намалена. Степента на ефекта на умерените до мощни индуктори (напр. ефавиренц, рифабутин) върху експозицията на олапариб не е установена, поради което едновременното прилагане на Lynparza с тези лекарствени продукти също не се препоръчва (вж. точка 4.4).

### *Ефект на олапариб върху други лекарствени продукти*

Олапариб инхибира СУР3А4 *in vitro* и се предполага, че е слаб инхибитор на СУР3А *in vivo*. Поради това, трябва да се внимава, когато чувствителни субстрати на СУР3А или субстрати с тясна терапевтична граница (напр. симвастатин, цизаприд, циклоспорин, ергоалкалоиди, фентанил, пимозид, сиролimus, такролимус и кветиапин) се комбинират с олапариб. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при пациентки, получаващи субстрати на СУР3А с тясна терапевтична граница едновременно с олапариб.

Доказана е индукция на СУР1А2, 2В6 и 3А4 *in vitro*, като вероятността от индукция на СУР2В6 в клинично значима степен е най-голяма. Потенциалът на олапариб за индуциране на СУР2С9, СУР2С19 и Р-гр също не може да се изключи. Поради това, олапариб при едновременно приложение може да намали експозицията на субстрати на тези метаболитни ензими и на транспортния протеин. Ефикасността на някои хормонални контрацептиви може да бъде намалена, ако се прилагат едновременно с олапариб (вж. също точки 4.4 и 4.6).

*In vitro* олапариб инхибира ефлуксияния транспортер Р-гр ( $IC_{50}=76\mu M$ ), поради това не може да се изключи, че той може да предизвика клинично значими лекарствени взаимодействия със субстрати на Р-гр (напр. симвастатин, правастатин, дабигатран, дигоксин и колхицин). Препоръчва се подходящо клинично проследяване при пациентки, получаващи едновременно такъв лекарствен продукт.

Доказано е, че *in vitro* олапариб е инхибитор на BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Не може да се изключи, че олапариб може да повиши експозицията на субстрати на BCRP (напр. метотрексат, розувастатин), OATP1B1 (напр. бозентан, глибенкламид, репаглинид, статини и валсартан), OCT1 (напр. метформин), OCT2 (напр. серумен креатинин), OAT3 (напр. фуроземид и метотрексат), MATE1 (напр. метформин) и MATE2K (напр. метформин). Особено трябва да се внимава, когато олапариб се прилага в комбинация със статин.

#### *Комбинация с анастрозол, летрозол и тамоксифен*

Проведено е клинично проучване, за да се оцени комбинацията на олапариб с анастрозол, летрозол или тамоксифен. Не са наблюдавани значими взаимодействия с анастрозол или летрозол, докато тамоксифен понижава експозицията на олапариб с 27%. Клиничната значимост на този ефект не е известна. Олапариб не повлиява фармакокинетиката на тамоксифен.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато се лекуват с Lynparza и не трябва да бъдат бременни в началото на терапията. Тест за бременност трябва да се извършва на всички жени с детероден потенциал преди лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на терапия и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza (вж. точка 4.4). Тъй като не може да се изключи, че олапариб може да понижи експозицията на субстрати на CYP2C9 посредством ензимна индукция, ефикасността на някои хормонални контрацептиви може да бъде намалена при едновременно приложение с олапариб. Поради това, по време на лечението трябва да се има предвид използването на допълнителен нехормонален контрацептивен метод и редовното извършване на тестове за бременност (вж. точка 4.5).

##### Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително сериозни тератогенни ефекти и ефекти върху ембрио-феталната преживяемост при плъхове при системна експозиция на майките под тази при терапевтичните дози при хора (вж. точка 5.3). Няма данни от употребата на олапариб при бременни жени, обаче, въз основа на начина на действие на олапариб Lynparza не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на терапията и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza. (Вижте предишния параграф „Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени” за допълнителна информация относно контрацепцията и тестовете за бременност.)

##### Кърмене

Няма проучвания при животни за екскрецията на олапариб в кърмата. Не е известно дали олапариб или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека. Като се имат предвид фармакологичните свойства на продукта, Lynparza е противопоказан по време на кърмене и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Няма клинични данни относно фертилитета. При проучване върху животни не се установява ефект върху зачеването, но има нежелани ефекти по отношение на ембрио-феталната преживяемост (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Lynparza повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентките, които приемат Lynparza, може да изпитват умора, астения или замаяване. Пациентките, които получат тези симптоми, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Монотерапията с Lynparza е свързана с нежелани реакции, обикновено леки или умерени по тежест (степен 1 или 2 според СТСАЕ), които обикновено не налагат преустановяване на

лечението. Най-често наблюдаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания при пациентки, получаващи монотерапия с Lynpraга ( $\geq 10\%$ ), са гадене, повръщане, диария, диспепсия, умора, главоболие, дизгеузия, намален апетит, замайване и анемия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Профилът на безопасност се основава на сборни данни от 1 248 пациентки, лекувани с монотерапия с Lynpraга за терапевтичното показание, с препоръчителната доза, в клинични изпитвания.

Следните нежелани реакции са идентифицирани в клинични изпитвания при пациентки, получаващи монотерапия с Lynpraга, в които експозицията на пациентките е известна. Нежеланите лекарствени реакции са описани по системно-органен клас (СОК) по MedDRA и след това по предпочитан термин по MedDRA в таблица 1. В рамките на всеки СОК, предпочитаните термини са представени в низходящ ред по отношение на честотата, а след това по отношение на тяхната сериозност. Честотата на нежеланите реакции се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системно-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	
	Честота на всички степени според СТСАЕ	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
Нарушения на кръвта и лимфната система	<b>Много чести</b> Анемия <sup>a</sup> <b>Чести</b> Неутропения <sup>a</sup> , тромбоцитопения <sup>a</sup> , левкопения <sup>a</sup> <b>Нечести</b> Лимфопения	<b>Много чести</b> Анемия <sup>a</sup> <b>Чести</b> Неутропения <sup>a</sup> , тромбоцитопения <sup>a</sup> , левкопения <sup>a</sup> <b>Нечести</b> Лимфопения
Нарушения на имунната система	<b>Чести</b> Обрив <sup>a</sup> <b>Нечести</b> Свръхчувствителност <sup>a</sup> , дерматит <sup>a</sup>	-
Нарушения на метаболизма и храненето	<b>Много чести</b> Намален апетит	<b>Нечести</b> Намален апетит
Нарушения на нервната система	<b>Много чести</b> Замайване, главоболие, дисгеузия	<b>Нечести</b> Замайване, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<b>Много чести</b> Кашлица <sup>a</sup>	<b>Нечести</b> Кашлица <sup>a</sup>



	<b>Нежелани реакции</b>	
<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Честота на всички степени според СТСАЕ</b>	<b>Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока</b>
Стомашно-чревни нарушения	<b>Много чести</b> Повръщане, диария, гадене, диспепсия <b>Чести</b> Стоматит, болка в горните отдели на корема	<b>Чести</b> Повръщане, диария, гадене <b>Нечести</b> Стоматит, болка в горните отдели на корема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<b>Много чести</b> Умора (включително астения)	<b>Чести</b> Умора (включително астения)
Изследвания	<b>Чести</b> Повишение на креатинина в кръвта <b>Нечести</b> Повишение на средния обем на еритроцитите <sup>б</sup>	<b>Нечести</b> Повишение на креатинина в кръвта

<sup>а</sup> Анемия включва предпочитаните термини (ПТ) анемия, понижен хемоглобин, понижен брой червени кръвни клетки, еритропения и понижен хематокрит; Неутропения включва ПТ неутропения, гранулоцитопения, понижен брой гранулоцити и понижен брой неутрофили, фебрилна неутропения, неутропенична инфекция и неутропеничен сепсис; Тромбоцитопения включва ПТ тромбоцитопения, понижен брой тромбоцити, понижена продукция на тромбоцити и понижено обемно участие на тромбоцитите в общия обем кръв; Левкопения включва ПТ левкопения и понижен брой бели кръвни клетки; Кашлица включва ПТ кашлица и продуктивна кашлица; Обрив включва ПТ обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, ексфолиативен обрив и генерализиран еритем; Свръхчувствителност включва ПТ свръхчувствителност и лекарствена свръхчувствителност; Дерматит включва ПТ дерматит, алергичен дерматит и ексфолиативен дерматит.

<sup>б</sup> Представява честотата от лабораторни находки с повишение на средния обем на еритроцитите от изходно ниво до над ГГН (горна граница на нормата), не от съобщени нежелани реакции.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Хематологична токсичност*

Анемия и други видове хематологична токсичност обикновено са ниска степен (степен 1 или 2 според СТСАЕ), въпреки че има съобщения за събития степен 3 и по-висока според СТСАЕ. Анемия е най-честата нежелана реакция степен  $\geq 3$  според СТСАЕ, съобщавана в клиничните проучвания. Медианата на времето до първата поява на анемия е приблизително 4 седмици (приблизително 7 седмици за събития степен  $\geq 3$  по СТСАЕ). Анемията се лекува чрез прекъсване на приложението и понижаване на дозата (вж. точка 4.2), и, когато е подходящо, чрез хемотрансфузия. В проучване 19 честотата на анемия е 22,8% (степен  $\geq 3$  по СТСАЕ 7,4%), а честотата на прекъсване, понижаване на дозата и прекратяване на приложението заради анемия е съответно 2,9%, 3,7% и 0%; 10,3% от пациентките, лекувани с олапариб, се нуждаят от една или повече хемотрансфузии по време на лечението. Доказана е връзка експозиция-отговор между олапариб и пониженията на хемоглобина. В клиничните проучвания с Lynparza, честотата на промените степен  $\geq 2$  според СТСАЕ (понижения) спрямо изходното ниво на хемоглобина е 20%, на абсолютния брой неутрофили 15%, на тромбоцитите 5%, на лимфоцитите 30% и левкоцитите 20% (всички % са приблизителни).

Честотата на повишение на средния обем на еритроцитите от малък или нормален на изходно ниво до над ГГН е приблизително 55%. Нивата изглежда се връщат към нормата след преустановяване на лечението и изглежда, че нямат клинични последиствия.

Препоръчва се изследване на изходно ниво, последвано от ежемесечно проследяване на пълната кръвна картина през първите 12 месеца на лечение и периодично след това, за да се следи по време на лечението за клинично значими промени във всеки показател, който може да наложи прекъсване или намаляване на дозата и/или допълнително лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Други лабораторни резултати*

В клиничните проучвания с Lynparza, честотата на промените на креатинина в кръвта степен  $\geq 2$  според СТСАЕ (повишения), спрямо изходното ниво, е приблизително 15%. Данните от едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване показват медиана на повишение до 23% спрямо изходното ниво, като стойностите остават постоянни във времето и се връщат към изходното ниво след преустановяване на лечението, без видими клинични последиствия. 90% от пациентките имат стойности на креатинина степен 0 според СТСАЕ на изходно ниво, а 10% - степен 1 според СТСАЕ на изходно ниво.

#### *Гадене и повръщане*

Гадене обикновено се съобщава много рано, като при повечето пациентки първата поява е в рамките на първия месец на лечение с Lynparza. Повръщане се съобщава рано, като при повечето пациентки първата поява е в рамките на първите два месеца на лечение с Lynparza. Съобщава се, че при повечето пациенти и гаденето, и повръщането са интермитентни и може да се повлияят от прекъсване на приложението, намаляване на дозата и/или антиеметична терапия. Антиеметична профилактика не е необходима.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациентки.

#### Други специални популации

Има ограничени данни за безопасност при пациентки в старческа възраст (възраст  $\geq 75$  години) и пациентки, които не са от европейската раса.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Симптоми на предозиране не са установени и няма специфично лечение при предозиране на Lynparza. При предозиране, лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и пациентките трябва да се лекуват симптоматично.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX46

### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Олапариб е мощен инхибитор на човешките поли (АДФ-рибоза) полимеразни ензими (PARP-1, PARP-2 и PARP-3) и е доказано, че инхибира растежа на избрани туморни клетъчни линии *in vitro* и туморния растеж *in vivo* като самостоятелно лечение или в комбинация с утвърдени химиотерапии.

PARP са необходими за ефикасното възстановяване на разкъсвания на единичните вериги на ДНК и един важен аспект на PARP-индуцираната репарация изисква, след модификация на хроматина, PARP да се самоизменят и да се дисоциират от ДНК, за да се улесни достъпа на ензимите за репарация чрез изрязване на базите. Когато олапариб се свързва с активния участък на ДНК-свързаните PARP, той предотвратява дисоциацията на PARP и ги впримчва върху ДНК, като по този начин блокира репарацията. В делящи се клетки това води до разкъсване на двойните вериги на ДНК, когато репликационните вилници срещнат PARP-ДНК аддукта. В нормалните клетки, репарацията чрез хомоложна рекомбинация (homologous recombination *geraig*, HRR), която изисква функциониращи *BRCA1* и *2* гени, ефективно възстановява тези разкъсвания на двойните вериги на ДНК. При липса на функциониращи *BRCA1* или *2*, разкъсването на двойните вериги на ДНК не може да се поправи чрез HRR. Вместо това, се активират алтернативни и предразположени към грешки пътища, като пътя на съединяване на нехомоложни краища, което води до повишена нестабилност на генома. След редица цикли на репликация, нестабилността на генома може да достигне непоносими нива и да доведе до смърт на раковата клетка, тъй като раковите клетки имат високо ниво на увреждане на ДНК, в сравнение с нормалните клетки.

При *in vivo* модели с дефицит на *BRCA*, олапариб, приложен след лечение с платина, води до забавяне на туморната прогресия и повишение на общата преживяемост в сравнение със самостоятелното лечение с платина.

### Откриване на *BRCA* мутация

Пациентките са подходящи за лечение с Lynparza, ако имат потвърдена вредна или подозирано вредна мутация на *BRCA* (т.е. мутация, която нарушава нормалната генна функция) в герминативната линия или в тумора (открита с помощта на подходящ валидиран тест).

### Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на олапариб като поддържаща терапия при лечението на пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен рак на яйчниците, включително на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, след лечение с две или повече схеми на лечение, съдържащи платина, са проучени в едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза II (проучване 19). Проучването сравнява ефикасността на поддържащото лечение с олапариб, приеман до прогресия, с липсата на поддържащо лечение при 265 (136 олапариб и 129 плацебо) пациентки с чувствителен на платина рецидивирал серозен рак на яйчниците, които са постигнали отговор [(ПО (пълнен отговор) или ЧО (частичен отговор)], потвърден според RECIST и/или според CA-125 критериите, дефинирани от международната група за гинекологични злокачествени тумори (Gynecologic Cancer InterGroup, GCIg) (най-малко 50% намаляване нивата на CA-125 от последната проба преди лечението, потвърдена след 28 дни), след завършване на две или повече предишни химиотерапии, съдържащи платина. Първичната крайна точка е ПБП (преживяемост без прогресия) въз основа на оценка на изследователя с помощта на RECIST 1.0. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ОП (обща преживяемост), СКЗ (степен на контрол на заболяването), определена като потвърден ПО/ЧО+СЗ (стабилно заболяване), КЖСЗ (качество на живот, свързано със здравето) и симптоми, свързани със заболяването. Извършени са също екстраполирани анализи на времето до първата последваща терапия или смърт (ВППТ) и времето до втората последваща терапия или смърт (ВВПТ-приближение на ПБП2).

Включени са само пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците със заболяване с частична чувствителност към платина (интервал свободен от платина от 6 до 12 месеца) и пациентки със заболяване чувствително на платина (интервал свободен от платина

>12 месеца), които се повлияват след завършване на последната химиотерапия, съдържаща платина. Пациентките не трябва да са получавали предходно лечение с олапариб или друг инхибитор на PARP. Пациентките може предходно да са приемали бевацизумаб, но не и в схемата на лечение непосредствено преди рандомизиране. Повторно лечение с олапариб не е било разрешено след прогресия по време на лечение с олапариб.

Пациентките са рандомизирани в проучването с медиана 40 дни след завършване на последната им химиотерапия с платина. Те са получили средно 3 предшестващи схеми на химиотерапия (граница 2-11) и 2,6 предшестващи схеми на химиотерапии, съдържащи платина (граница 2-8). Периодът без приложение на платина е >12 месеца при 60% и > 6-12 месеца при 40% от пациентките. Отговорът към предшестваща химиотерапия с платина е пълен при 45% и частичен при 55% от пациентките. В рамената на олапариб и плацебо, съответно 6% и 5% от пациентките са приемали предходно бевацизумаб.

Пациентките в групата с олапариб продължават да получават лечение по-дълго, отколкото болните в групата с плацебо. Общо 32 (23,5%) пациентки са получили лечение в продължение на  $\geq 2$  години в групата на олапариб, в сравнение с 5 (3,9%) пациентки в плацебо групата. Общо 18 (13,2%) пациентки са получили лечение в продължение на  $\geq 5$  години в групата с олапариб, в сравнение с 1 (0,8%) пациентка в групата на плацебо.

Проучването постига първичната си цел, демонстрирайки статистически значимо подобрене на ПБП за олапариб, в сравнение с плацебо в общата популация, с коефициент на риск (HR) 0,35 (95% CI 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; медиана 8,4 месеца за олапариб спрямо 4,8 месеца за плацебо). При окончателния анализ (дата на заключване на базата данни: 9 май 2016 г.) на ОП, при 79% от планираното време на проследяване, HR при сравнение на олапариб с плацебо е 0,73 (95% CI 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [не се постига предварително определеното ниво на значимост от  $< 0,0095$ ]; медиана 29,8 месеца за олапариб спрямо 27,8 месеца за плацебо).

Предварително планираният подгрупов анализ според *BRCA* мутационния статус идентифицира пациентките с рак на яйчниците с *BRCA* мутация ( $n = 136$ ; 51,3%) като подгрупата, получила най-голяма клинична полза от поддържащата монотерапия с олапариб. Включването в проучването не изисква доказателство за *BRCA1/2* мутация (*BRCA* мутационният статус на някои пациентки се определя ретроспективно). 10 пациентки в рамото на олапариб и 10 пациентки в рамото на плацебо са определени като носители на соматична *BRCA1/2* мутация. Няма стратегия за множествоно изследване на място за подгруповите анализи.

При пациентките с *BRCA* мутация ( $n = 136$ ) се отбелязва статистически значимо подобрене на ПБП, ВППТ и ВВПТ. При пациентките, лекувани с олапариб, медианата на подобрене на ПБП е с 6,9 месеца повече от плацебо (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31;  $p < 0,00001$ ; медиана 11,2 месеца спрямо 4,3 месеца). Оценката на изследователя на ПБП съответства на заслепения независим централен рентгенографски преглед на ПБП. При окончателния анализ (дата на заключване на базата данни 9 май 2016 г.), времето от рандомизирането до началото на първата последваща терапия или смърт (ВППТ) е с 9,4 месеца по-дълго при пациентките, лекувани с олапариб (HR 0,33; 95% CI 0,22-0,49;  $p < 0,00001$ ; медиана 15,6 месеца спрямо 6,2 месеца). Времето от рандомизирането до началото на втората последваща терапия или смърт (ВВПТ) е с 6,1 месеца по-дълго при пациентките, лекувани с олапариб (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64;  $p = 0,00003$ ; медиана 21,4 месеца спрямо 15,3 месеца). За вторичната крайна точка ОП, HR за олапариб спрямо плацебо е 0,62 (95% CI 0,42-0,93;  $p = 0,02140$ ; медиана 34,9 месеца спрямо 30,2 месеца) (таблица 2). В групата, лекувана с олапариб, 28,4% от пациентките остават на лечение в продължение на  $\geq 2$  години, а 14,9% в продължение на  $\geq 5$  години. В групата, лекувана с плацебо, 8,1% от пациентките остават на лечение в продължение на  $\geq 2$  години, а 1,6% в продължение на  $\geq 5$  години. В популацията с *BRCA* мутация степента на контрол на заболяването след 24 седмици е 57% и 24% при пациентките, съответно в групите на олапариб и плацебо.

Не са наблюдавани статистически значими разлики между олапариб и плацебо при симптомите, съобщавани от пациентките, или КЖСЗ, измерено чрез честотата на подобрене и влошаване на FACT/NCCN индекс на овариалните симптоми (Ovarian Symptom Index, FOSI), индекс на резултатите от изпитването (Trial Outcome Index, TOI) и функционален анализ на терапията при рак на яйчника общ скор (Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score, FACT-O total).

Ключовите резултати за ефикасност от Клинично проучване 19 при пациентки с *BRCA* мутации са представени в таблица 2 и фигури 1 и 2.

Таблица 2 Резюме на ключовите резултати в клинично проучване 19 при пациентките с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с *BRCA* мутация

<b>ПБП (дата на заключване на базата данни 30 юни 2010 г.)</b>	<b>N (събития/пациентки) (%)</b>	<b>Медиана на ПБП (месеци)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>р-стойност* (двустранна)</b>
Олапариб 400 mg два пъти дневно	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Плацебо	46/62 (74)	4,3			
<b>ВВПТ- приближение на ПБП2 (дата на заключване на базата данни 9 май 2016 г.)</b>	<b>N</b>	<b>Медиана на ВВПТ (месеци)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>р-стойност* (двустранна)</b>
Олапариб 400 mg два пъти дневно	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Плацебо	56/62 (90)	15,3			
<b>ОП (73% от планираното време на проследяване) (дата на заключване на базата данни 9 май 2016 г.)</b>	<b>N</b>	<b>Медиана на ОП (месеци)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>р-стойност* (двустранна)</b>
Олапариб 400 mg два пъти дневно	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Плацебо <sup>б</sup>	50/62 (81)	30,2			

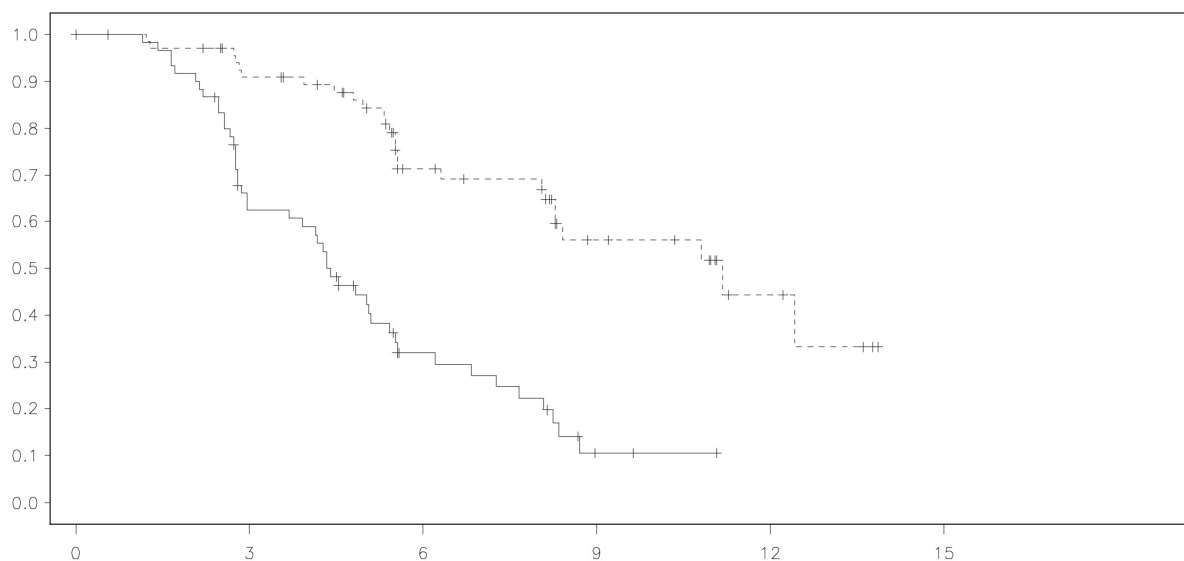
\* Няма стратегия за множество изследване на място за подгруповите анализи.

<sup>a</sup> HR= Hazard Ratio (коефициент на риск). Стойност < 1 е в полза на олапариб. Анализът е извършен с помощта на модела на Cox за пропорционалния риск, с фактори за лечение, етнически произход, чувствителност към платина и отговор на крайната терапия с платина.

<sup>б</sup> Приблизително една четвърт от пациентките, лекувани с плацебо, в подгрупата с *BRCA* мутация (14/62; 22,6%) са получили след това инхибитор на PARP.

<sup>N</sup> Брой събития/брой рандомизирани пациентки; ОП - Обща преживяемост; ПБП - Преживяемост без прогресия; Доверителен интервал (CI); ВВПТ - Време от рандомизиране до началото на втората последваща терапия или смърт.

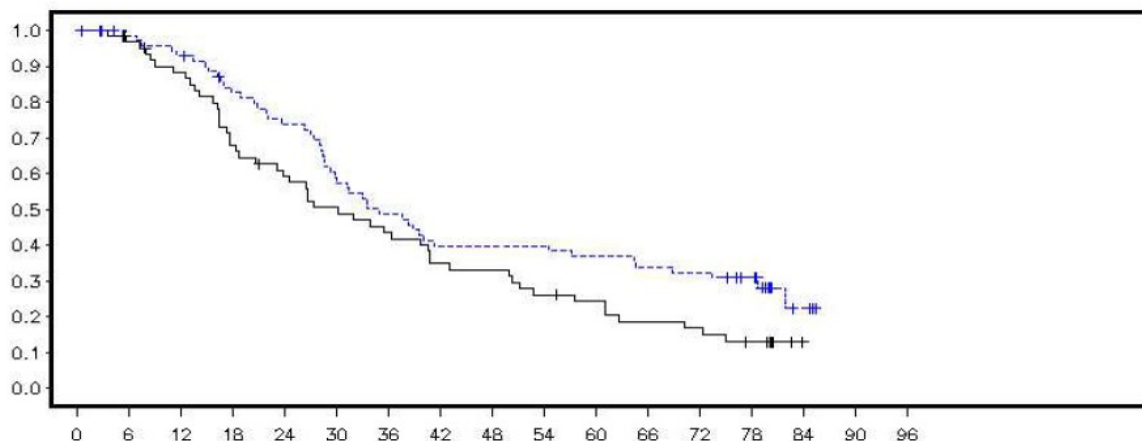
Фигура 1 Клинично проучване 19: Криви на *Kaplan-Meier* за ПБП при пациентки с *BRCA* мутация (53% от планираното време на проследяване – оценка на изследователя)



месеци	0	3	6	9	12	15
n-олапариб	74	59	34	15	5	0
n-плацебо	62	35	13	2	0	0

-----олапариб 400 mg два пъти дневно, \_\_\_\_\_ плацебо, x-ос=време от рандомизирането в месеци, y-ос=ПБП (преживяемост без прогресия), n-олапариб=брой пациентки с риск – олапариб, n-плацебо=брой пациентки с риск – плацебо

Фигура 2 Клинично проучване 19: Крива на *Kaplan-Meier* за ОП при пациентки с *BRCA* мутация (73% от планираното време на проследяване)



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

-----олапариб 400 mg два пъти дневно, \_\_\_\_\_ плацебо, x-ос=време от рандомизирането в месеци, y-ос=ОП (обща преживяемост), n-олапариб=брой пациентки с риск-олапариб, n-плацебо=брой пациентки с риск-плацебо.

В Проучване 19 при 20 пациентки е идентифицирана соматична туморна *BRCA* мутация (мутация в тумора, но див тип в герминативната линия). Ограничените данни от тези пациентки със соматична туморна *BRCA* (*sBRCA*) мутация показват, че при по-малко пациентки, лекувани с олапариб, се съобщават събития на прогресия или смърт в сравнение с плацебо (таблица 3).

Таблица 3 Обобщение на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост: популация с *sBRCA* мутация в Проучване 19

	N събития/пациентки (%)
<b>ПБП</b>	
Олапариб 400 mg два пъти дневно	3/10 (30%)
Плацебо	8/10 (80%)
<b>ОП</b>	
Олапариб 400 mg два пъти дневно	6/10 (60%)
Плацебо	8/10 (80%)

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lynparza във всички подгрупи на педиатричната популация при карцином на яйчниците (с изключение на рабдомиосарком и тумори на герминативните клетки) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на олапариб при доза 400 mg капсули два пъти дневно се характеризира с привиден плазмен клирънс ~8,6 l/h, привиден обем на разпределение ~167 l и терминален полуживот 11,9 часа.

### Абсорбция

След перорално приложение на олапариб под формата на капсула, абсорбцията е бърза, като максимални плазмени концентрации обикновено се достигат между 1 до 3 часа след прилагането. При многократно приложение няма изразено кумулиране като експозиция в стационарно състояние се достига за ~3 до 4 дни.

Едновременното приложение с храна забавя скоростта ( $t_{max}$  се забавя с 2 часа) и в известна степен увеличава степента на абсорбция на олапариб (AUC се увеличава приблизително с 20%). Поради това се препоръчва пациентките да приемат Lunprazza поне един час след хранене и да не се хранят за предпочитане до 2 часа след това (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 82% при клинично значими концентрации от 10 µg/ml.

*In vitro*, свързването на олапариб с човешките плазмени протеини зависи от дозата; свързаната фракция е приблизително 91% при 1 µg/ml, като се намалява до 82% при 10 µg/ml и до 70% при 40 µg/ml. В разтвори с пречистени протеини фракцията на олапариб, свързана с албумин, е приблизително 56%, като не зависи от концентрациите на олапариб. При използване на същия метод, фракцията, свързана с алфа-1 кисел гликопротеин, е 29% при 10 µg/ml с тенденция към намаляване на свързването при по-високи концентрации.

### Биотрансформация

Доказано е *in vitro*, че CYP3A4/5 са от ензимите, които са основно отговорни за метаболизма на олапариб (вж. точка 4.5).

След перорално приложение на <sup>14</sup>C-олапариб на пациентки, по-голямата част от циркулиращата радиоактивност в плазмата (70%) представлява непроменен олапариб и той е основният компонент, установен в урината и фецеса (съответно, 15% и 6% от дозата). Метаболизмът на олапариб е екстензивен. По-голямата част от метаболизма се дължи на оксидативни реакции, като редица от получените компоненти се подлагат на последващо глюкурониране или сулфоконюгация. До 20, 37 и 20 метаболита са открити съответно в плазмата, урината и фецеса, като голямата част от тях представляват < 1% от приложеното вещество. Пиперазин-3-ол с отворен пръстен и два монооксигенирани метаболита (всеки ~10%) са основните циркулиращи компоненти, като един от монооксигенираните метаболита също е и основният метаболит в екскретите (съответно 6% и 5% от радиоактивността в урината и фецеса).

*In vitro* олапариб инхибира слабо/въобще не инхибира UGT2B7 или CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, и не се очаква да бъде клинично значим, зависим от времето инхибитор на някой от тези CYP ензими. Олапариб инхибира UGT1A1 *in vitro*, въпреки че фармакокинетични симулации въз основа на физиологията предполагат, че това не е клинично значимо. *In vitro*, олапариб е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гр, въпреки това е малко вероятно това да е от клинична значимост (вж. точка 4.5).

Данните *in vitro* показват също, че олапариб не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP или MRP2, и не е инхибитор на OATP1B3, OAT1 или MRP2.

### Елиминиране



След единична доза  $^{14}\text{C}$ -олапариб, ~86% от радиоактивността на дозата се открива в рамките на 7-дневен период, ~44% в урината и ~42% във фецеса. По-голямата част от веществото се екскретира под формата на метаболити.

#### Специални популации

В популационните фармакокинетични анализи възрастта на пациентката, телесното тегло или расата (включително пациентки от европейската раса или от японски произход) не са значими ковариати.

#### Бъбречно увреждане

При пациентки с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min), AUC се повишава с 24% и  $C_{\max}$  с 15%, в сравнение с пациентки с нормална бъбречна функция. Не се налага коригиране на дозата Lupprazza при пациентки с леко бъбречно увреждане.

При пациентки с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min), AUC се повишава с 44% и  $C_{\max}$  с 26%, в сравнение с пациентки с нормална бъбречна функция. При пациентки с умерено бъбречно увреждане, се препоръчва коригиране на дозата на Lupprazza (вж. точка 4.2).

Липсват данни при пациентки с тежко увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

#### Чернодробно увреждане

При пациентки с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), AUC се увеличава с 15% и  $C_{\max}$  с 13%, а при пациентки с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), AUC се увеличава с 8% и  $C_{\max}$  се понижава с 13%, в сравнение с пациентки с нормална чернодробна функция. Не се налага корекция на дозата на Lupprazza при пациентки с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Липсват данни при пациентки с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на олапариб при педиатрични пациентки.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Генотоксичност

Олапариб не показва мутагенен потенциал, но е кластогенен в клетки на бозайници *in vitro*. Когато се прилага перорално на плъхове, олапариб индуцира микроядра в костния мозък. Тази кластогенност съответства на известната фармакология на олапариб и показва потенциал за генотоксичност при човека.

#### Токсичност при многократно приложение

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца, дневните перорални дози на олапариб се понасят добре. Главният прицелен орган за токсичност и при двата вида е костният мозък, със свързани промени в периферните хематологични показатели. Тези промени са обратими в рамките на 4 седмици от прекратяване на приложението. При плъхове са наблюдавани също и минимални дегенеративни ефекти върху стомашно-чревния тракт. Тези находки възникват при експозиции под тези, наблюдавани клинично. Проучвания с използване на човешки костномозъчни клетки показват също, че директната експозиция на олапариб може да доведе до токсичност за костномозъчните клетки при тестове *ex vivo*.

#### Репродуктивна токсичност

При проучване по отношение на фертилитета, женски плъхове са третирани преди имплантацията. Въпреки че е наблюдаван удължен еструс при някои животни, чифтосването и

честотата на забременяване не се засягат. Има обаче леко намаляване на ембрио-феталната преживяемост.

При проучване по отношение на ембрио-феталното развитие при плъхове, при дозови нива, при които не се индуцира значима токсичност при майката, олапариб предивиква намалена ембрио-фетална преживяемост, намалено фетално тегло и отклонения във феталното развитие, включително големи малформации на очите (напр. анофтальмия, микрофтальмия), малформации на прешлените/ребрата и висцерални и скелетни аномалии.

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с олапариб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Лауроилови макроголглицериди-32

#### Състав на капсулата

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Гума джелан (E418)

Калиев ацетат

#### Печатно мастило

Шеллак

Железен оксид черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява. Капсулите, които са били замразени трябва да се изхвърлят.

Лунпрага капсули могат да се съхраняват до 3 месеца под 30°C. След този период капсулите трябва да се изхвърлят.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Пластмасова бутилка от HDPE със защитена от деца запушалка, съдържаща 112 твърди капсули.

Опаковка по 448 капсули (4 бутилки по 112 капсули).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 100 mg филмирани таблетки

Lynparza 150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Lynparza 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg олапариб (olaparib).

Lynparza 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg олапариб (olaparib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Lynparza 100 mg филмирани таблетки

Жълти до тъмножълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение “OP100” от една страна и без означение от другата страна.

Lynparza 150 mg филмирани таблетки

Зелени до зелено-сиви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение “OP150” от една страна и без означение от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Lynparza е показан като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен епителен рак на яйчниците, рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, които се повлияват (пълен или частичен отговор) от химиотерапия на базата на платина

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Lynparza трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

#### Дозировка

Lynparza е налична като таблетки от 100 mg и 150 mg.

Препоръчителната доза Lynparza е 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg. Таблетката от 100 mg е предназначена за намаляване на дозата.

Пациентките трябва да започнат лечение с Lynparza не по-късно от 8 седмици след завършване на последната си доза от схемата на лечение, съдържаща платина.

Препоръчва се лечението да бъде продължено до прогресия на основното заболяване. Няма данни относно повторно лечение с Lynparza след последващ рецидив (вж. точка 5.1).

#### *Важни различия в дозировката между Lynparza таблетки и капсули*

Lynparza таблетки (100 mg и 150 mg) не трябва да се заместват с Lynparza капсули (50 mg) на основата на милиграм към милиграм, поради разлики в дозирането и бионаличността на всяка лекарствена форма. Поради това, трябва да се спазват конкретните препоръки за дозата на всяка лекарствена форма.

#### *Пропусната доза*

Ако пациентка пропусне доза Lynparza, тя трябва да вземе своята следваща обичайна доза в планираното време.

#### *Коригиране на дозата при нежелани реакции*

Лечението може да бъде прекъснато с цел овладяване на нежелани реакции като гадене, повръщане, диария и анемия, като може да се обмисли и намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

Препоръчителното намаляване на дозата е до 250 mg (една таблетка от 150 mg и една таблетка от 100 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 500 mg).

Ако е необходимо допълнително намаляване на дозата, тогава се препоръчва намаляване до 200 mg (две таблетки от 100 mg) два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 400 mg).

#### *Коригиране на дозата при едновременно приложение на инхибитори на СYP3A*

Едновременната употреба на мощни или умерени инхибитори на СYP3A не се препоръчва и трябва да се имат предвид алтернативни средства. Ако трябва да се приложи едновременно мощен инхибитор на СYP3A, препоръчителното намаляване на дозата на Lynparza е до 100 mg (една таблетка от 100 mg) два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 200 mg). Ако трябва да се приложи едновременно умерен инхибитор на СYP3A, препоръчителното намаляване на дозата на Lynparza е до 150 mg (една таблетка от 150 mg) два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 300 mg) (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациентки в старческа възраст. Има ограничени клинични данни при пациентки на възраст 75 години и повече.

##### *Бъбречно увреждане*

При пациентки с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min), препоръчителната доза Lynparza е 200 mg (две таблетки от 100 mg) два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 400 mg) (вж. точка 5.2).

Lynparza може да се прилага при пациентки с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) без коригиране на дозата.

Lynparza не се препоръчва за употреба при пациентки с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), тъй като безопасността и фармакокинетиката не са проучени при такива пациентки. Lynparza може да се

използва при пациентки с тежко бъбречно увреждане, само ако ползата надхвърля потенциалния риск и пациентката трябва да се проследява внимателно по отношение на бъбречната функция и нежеланите събития.

#### *Чернодробно увреждане*

Lynparza може да се прилага на пациентки с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А или В по *Child-Pugh*) без коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Lynparza не се препоръчва за употреба при пациентки с тежко чернодробно увреждане (клас С по *Child-Pugh*), тъй като при тези пациентки безопасността и фармакокинетиката не са проучени.

#### *Пациентки, които не са от европейската раса*

Има ограничени клинични данни за пациентки, които не са от европейската раса. Не е необходимо обаче коригиране на дозата въз основа на етническата принадлежност (вж. точка 5.2).

#### *Пациентки с функционално състояние 2 до 4*

Има много ограничени клинични данни при пациентки с функционално състояние 2 до 4.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Lynparza при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Lynparza е предназначен за перорално приложение.

Lynparza таблетки трябва да се преглъщат цели и да не се дъвчат, стриват, разтварят или разделят. Lynparza таблетки може да се приемат независимо от храненето.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене по време на лечение и 1 месец след последната доза (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хематологична токсичност

Хематологична токсичност се съобщава при пациентки, лекувани с Lynparza, включително клинични диагнози и/или лабораторни находки на обикновено леки или умерени (степен 1 или 2 според Общите терминологични критерии за нежелани реакции [Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ]) анемия, неутропения, тромбоцитопения и лимфопения. Пациентките не трябва да започват лечение с Lynparza, докато не са се възстановили от хематологичната токсичност, причинена от предишна противоракова терапия (нивата на хемоглобина, тромбоцитите и неутрофилите трябва да бъдат  $\leq$  степен 1 според СТСАЕ). Препоръчва се изследване на изходно ниво, последвано от ежемесечно проследяване на пълна кръвна картина през първите 12 месеца на лечение и периодично след това да се следи за клинично значими промени на всички показатели по време на лечението (вж. точка 4.8).

Ако някоя пациентка развие тежка хематологична токсичност или зависимост от хемотрансфузия, лечението с Lynparza трябва да се прекъсне и трябва да се извърши съответно хематологично изследване. Ако клиничните отклонения в кръвните показатели се запазят 4 седмици след прекъсване на приложението на Lynparza, се препоръчва анализ на костния мозък и/или цитогенетичен анализ на кръвта.

#### Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

Честотата на миелодиспластичен синдром (МДС)/остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациентки, лекувани в клиничните изпитвания с монотерапия с Lynparza, включващи продължително проследяване на преживяемостта, е <1,5% и повечето събития са с летален изход. Продължителността на терапията с олапариб при пациентки, които развиват МДС/ОМЛ, варира от <6 месеца до >2 години; данните за по-дълъг период на приложение са ограничени. Всички пациентки имат потенциално допринасящи фактори за развитието на МДС/ОМЛ, получавали са предшестваша химиотерапия със средства, съдържащи платина. Много от тях са получавали също и други средства, увреждащи ДНК, и лъчелечение. Повечето съобщения са при носители на герминативна мутация на гена за чувствителност към рака на гърдата 1 или 2 (*gBRCA1/2*). Някои от пациентките имат анамнеза за предишно раково заболяване или костномозъчна дисплазия. Ако по време на лечението с Lynparza се потвърдят МДС и/или ОМЛ, се препоръчва приложението на Lynparza да се преустанови и пациентката да се лекува по съответния начин.

#### Пневмонит

Пневмонит, включително случаи с летален изход, се съобщава при <1,0% от пациентките, лекувани с Lynparza в клиничните изпитвания. Съобщените случаи на пневмонит имат различна клинична проява и са повлияни от редица предразполагащи фактори (рак и/или метастази в белите дробове, подлежащо белодробно заболяване, анамнеза за тютюнопушене и/или предшестваша химиотерапия и лъчелечение). Ако пациентките са с нови или влошаващи се респираторни симптоми като диспнея, кашлица и повишена температура или се установи рентгенографско отклонение в гръдния кош, лечението с Lynparza трябва да се прекъсне и незабавно да се започне изследване. Ако се потвърди пневмонит, лечението с Lynparza трябва да се преустанови и пациентката да се лекува по съответния начин.

#### Ембрио-фетална токсичност

Поради механизма си на действие (инхибиране на PARP), Lynparza би могъл да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Неклиничните изследвания при плъхове показват, че олапариб предизвиква нежелани ефекти върху ембрио-феталната преживяемост и индуцира съществени фетални малформации при експозиция под очакваната при препоръчителната доза за хора от 300 mg два пъти дневно.

#### Бременност/контрацепция

Lynparza не трябва да се приема по време на бременност и от жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на терапията и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza (вж. точка 4.6).

#### Взаимодействия

Едновременното приложение на Lynparza с мощни или умерени инхибитори на СYP3A не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако трябва да се приложи едновременно мощен или умерен инхибитор на СYP3A, дозата на Lynparza трябва да се понижи (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременното приложение на Lynparza с мощни или умерени индуктори на СYP3A не се препоръчва. Ако даден пациент, който вече получава Lynparza, се нуждае от лечение с мощен или умерен индуктор на СYP3A, предписващият лекар трябва да знае, че ефикасността на Lynparza може да бъде значително намалена (вж. точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакодинамични взаимодействия

Клиничните проучвания на олапариб в комбинация с други противоракови лекарствени продукти, включително ДНК увреждащи средства, показват потенциране и удължаване на миелосупресорната токсичност. Препоръчаната доза при монотерапия с Lynparza не е подходяща за комбиниране с други миелосупресивни противоракови лекарствени продукти.

Комбинирането на олапариб с ваксини или имуносупресивни средства не е проучвано. Поради това, трябва да се внимава, ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Lynparza, и пациентките трябва стриктно да се наблюдават.

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### *Ефект на други лекарствени продукти върху олапариб*

CYP3A4/5 са изоензимите, които са предимно отговорни за метаболитния клирънс на олапариб.

Едно клинично проучване за оценка на влиянието на итраконазол, известен инхибитор на CYP3A, показва, че едновременното прилагане с олапариб повишава средната  $C_{max}$  на олапариб с 42% (90% CI: 33-52%) и средната AUC със 170% (90% CI: 144-197%). Поради това, приложението на известни мощни (напр. итраконазол, телитромицин, кларитромицин, протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир или кобицистат, боцепревир, телапревир) или умерени (напр. еритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил) инхибитори на този изоензим с Lynparza не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако мощните или умерени инхибитори на CYP3A трябва да се приложат едновременно, дозата на Lynparza трябва да се понижи. Препоръчителното намаляване на дозата на Lynparza е до 100 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 200 mg) при мощен CYP3A инхибитор или 150 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 300 mg) при умерен CYP3A инхибитор (вж. точки 4.2 и 4.4). Също така, не се препоръчва и консумацията на сок от грейпфрут по време на терапия с Lynparza, тъй като той е инхибитор на CYP3A.

Едно клинично проучване за оценка на влиянието на рифампицин, известен индуктор на CYP3A, показва, че едновременното приложение с олапариб понижава средната  $C_{max}$  на олапариб със 71% (90% CI: 76-67%) и средната AUC с 87% (90% CI: 89-84%). Поради това, приложението на известни мощни индуктори на този изоензим (напр. фенитоин, рифампицин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал и жълт кантарион) с Lynparza не се препоръчва, тъй като е възможно ефикасността на Lynparza да бъде значително намалена. Степента на ефекта на умерените до мощни индуктори (напр. ефавиренц, рифабутин) върху експозицията на олапариб не е установена, поради което едновременното прилагане на Lynparza с тези лекарствени продукти също не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### *Ефект на олапариб върху други лекарствени продукти*

Олапариб инхибира CYP3A4 *in vitro* и се предполага, че е слаб инхибитор на CYP3A *in vivo*. Поради това, трябва да се внимава, когато чувствителни субстрати на CYP3A или субстрати с тясна терапевтична граница (напр. симвастатин, цизаприд, циклоспорин, ергоалкалоиди, фентанил, пимозид, сиролimus, такролимус и кветиапин) се комбинират с олапариб. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при пациентки, получаващи субстрати на CYP3A с тясна терапевтична граница едновременно с олапариб.

Доказана е индукция на CYP1A2, 2B6 и 3A4 *in vitro*, като вероятността от индукция на CYP2B6 в клинично значима степен е най-голяма. Потенциалът на олапариб за индуциране на CYP2C9, CYP2C19 и P-гр също не може да се изключи. Поради това, олапариб при едновременно приложение може да намали експозицията на субстрати на тези метаболитни ензими и транспортен протеин. Ефикасността на някои хормонални контрацептиви може да бъде намалена, ако се прилагат едновременно с олапариб (вж. точки 4.4 и 4.6).

*In vitro*, олапариб инхибира ефлуксията на транспортер P-гр ( $IC_{50}=76 \mu M$ ), по тази причина не може да бъде изключено олапариб да има клинично релевантни лекарствени взаимодействия със субстрати на P-гр (напр. симвастатин, правастатин, дабигатран, дигоксин и колхицин). Препоръчва се подходящо клинично наблюдение за пациентките, които съпътстващо получават такъв лекарствен продукт.

Доказано е, че *in vitro* олапариб е инхибитор на BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Не може да се изключи, че олапариб може да повиши експозицията на субстрати на BCRP (напр. метотрексат, розувастатин), OATP1B1 (напр. бозентан, глибенкламид, репаглинид, статини и валсартан), OCT1 (напр. метформин), OCT2 (напр. серумен креатинин),



ОАТЗ (напр. фуросемид и метотрексат), МАТЕ1 (напр. метформин) и МАТЕ2К (напр. метформин). Особено трябва да се внимава, когато олапариб се прилага в комбинация със статин.

#### *Комбинация с анастрозол, летрозол и тамоксифен*

Проведено е клинично проучване, за да се оцени комбинацията на олапариб с анастрозол, летрозол или тамоксифен. Не са наблюдавани значими взаимодействия с анастрозол или летрозол, докато тамоксифен понижава експозицията на олапариб с 27%. Клиничната значимост на този ефект не е известна. Олапариб не повлиява фармакокинетиката на тамоксифен.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал не трябва да забременяват, докато се лекуват с Lynparza и не трябва да бъдат бременни в началото на терапията. Тест за бременност трябва да се извършва на всички жени с детероден потенциал преди лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на терапия и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza (вж. точка 4.4). Тъй като не може да се изключи, че олапариб може намали експозицията на субстрати на CYP2C9 чрез ензимна индукция, ефикасността на някои хормонални контрацептиви може да бъде намалена, ако се прилагат едновременно с олапариб. Поради това, по време на лечението трябва да се прилага допълнителен нехормонален метод за контрацепция и да се правят редовно тестове за бременност (вж. точка 4.5).

### Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително сериозни тератогенни ефекти и ефекти върху ембрио-феталната преживяемост при плъхове при системна експозиция на майките под тази при терапевтичните дози при хора (вж. точка 5.3). Няма данни от употребата на олапариб при бременни жени; обаче, въз основа на начина на действие на олапариб, Lynparza не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция по време на терапията и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза Lynparza. (Вижте предишния параграф „Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени” за допълнителна информация относно контрацепцията и тестовете за бременност.)

### Кърмене

Няма проучвания при животни за екскрецията на олапариб в кърмата. Не е известно дали олапариб или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека. Като се имат предвид фармакологичните свойства на продукта, Lynparza е противопоказан по време на кърмене и в продължение на 1 месец след получаване на последната доза (вж. точка 4.3).

### Фертилитет

Няма клинични данни относно фертилитета. При проучване върху животни не се установява ефект върху зачеването, но има нежелани ефекти по отношение на ембрио-феталната преживяемост (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Lynparza повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентките, които приемат Lynparza, може да изпитват умора, астения или замаяване. Пациентките, които получават тези симптоми, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Монотерапията с Lynparza е свързана с нежелани реакции, обикновено леки или умерени по тежест (степен 1 или 2 според СТСАЕ), които обикновено не налагат преустановяване на лечението. Най-често наблюдаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания при пациентки, получаващи монотерапия с Lynparza ( $\geq 10\%$ ), са гадене, повръщане, диария, диспепсия, умора, главоболие, дисгеузия, намален апетит, замайване и анемия.

### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Профилът на безопасност се основава на сборни данни от 1 248 пациентки, лекувани с монотерапия с Lynparza за терапевтичното показание, с препоръчителната доза, в клинични изпитвания.

Следните нежелани реакции са идентифицирани в клинични проучвания при пациентки, получаващи монотерапия с Lynparza, в които експозицията на пациентките е известна. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и след това по предпочитан термин по MedDRA. В рамките на всеки СОК, предпочитаните термини са представени в низходящ ред по отношение на честотата, а след това по отношение на тяхната сериозност. Честотата на нежеланите реакции се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	
	Честота на всички степени според СТСАЕ	Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока
Нарушения на кръвта и лимфната система	<p><b>Много чести</b> Анемия<sup>a</sup></p> <p><b>Чести</b> Неутропения<sup>a</sup>, тромбоцитопения<sup>a</sup>, левкопения<sup>a</sup></p> <p><b>Нечести</b> Лимфопения</p>	<p><b>Много чести</b> Анемия<sup>a</sup></p> <p><b>Чести</b> Неутропения<sup>a</sup>, тромбоцитопения<sup>a</sup>, левкопения<sup>a</sup></p> <p><b>Uncommon</b> Лимфопения</p>
Нарушения на имунната система	<p><b>Чести</b> Обрив<sup>a</sup></p> <p><b>Нечести</b> Свръхчувствителност<sup>a</sup>, дерматит<sup>a</sup></p>	-
Нарушения на метаболизма и храненето	<p><b>Много чести</b> Намален апетит</p>	<p><b>Нечести</b> Намален апетит</p>
Нарушения на нервната система	<p><b>Много чести</b> Замайване, главоболие, дисгеузия</p>	<p><b>Нечести</b> Замайване, главоболие</p>

	<b>Нежелани реакции</b>	
<b>Системо-органичен клас по MedDRA</b>	<b>Честота на всички степени според СТСАЕ</b>	<b>Честота на СТСАЕ степен 3 и по-висока</b>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<b>Много чести</b> Кашлица <sup>a</sup>	<b>Нечести</b> Кашлица <sup>a</sup>
Стомашно-чревни нарушения	<b>Много чести</b> Повръщане, диария, гадене, диспепсия <b>Чести</b> Стоматит, болка в горните отдели на корема	<b>Чести</b> Повръщане, диария, гадене <b>Нечести</b> Стоматит, болка в горните отдели на корема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<b>Много чести</b> Умора (включително астения)	<b>Чести</b> Умора (включително астения)
Изследвания	<b>Чести</b> Повишение на креатинина в кръвта <b>Нечести</b> Повишение на средния обем на еритроцитите <sup>b</sup>	<b>Нечести</b> Повишение на креатинина в кръвта

<sup>a</sup> Анемия включва предпочитаните термини (ПТ) анемия, понижен хемоглобин, понижен брой червени кръвни клетки, еритропения и понижен хематокрит; Неутропения включва ПТ неутропения, гранулоцитопения, понижен брой гранулоцити и понижен брой неутрофили, фебрилна неутропения, неутропенична инфекция и неутропеничен сепсис; Тромбоцитопения включва ПТ тромбоцитопения, понижен брой тромбоцити, понижена продукция на тромбоцити и понижено обемно участие на тромбоцитите в общия обем кръв; Левкопения включва ПТ левкопения и понижен брой бели кръвни клетки; Кашлица включва ПТ кашлица и продуктивна кашлица; Обрив включва ПТ обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, ексфолиативен обрив и генерализиран еритем; Свръхчувствителност включва ПТ като свръхчувствителност и лекарствена свръхчувствителност; Дерматит включва ПТ дерматит, алергичен дерматит и ексфолиативен дерматит.

<sup>b</sup> Представява честотата от лабораторни находки с повишение на средния обем на еритроцитите от изходно ниво до над ГГН (горна граница на нормата), не от съобщени нежелани реакции.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Хематологична токсичност*

Анемия и други видове хематологична токсичност обикновено са ниска степен (степен 1 или 2 според СТСАЕ), въпреки че има съобщения за събития степен 3 и по-висока според СТСАЕ. Анемия е най-честата нежелана реакция степен  $\geq 3$  според СТСАЕ, съобщавана в клиничните проучвания. Медианата на времето до първата поява на анемия е приблизително 4 седмици (приблизително 7 седмици за събития степен  $\geq 3$  по СТСАЕ). Анемията се лекува чрез прекъсване на приложението и понижаване на дозата (вж. точка 4.2), и когато е подходящо, чрез хемотрансфузия. В SOLO2 честотата на нежеланата реакция анемия е 43,6% (степен  $\geq 3$  по СТСАЕ 19,5%), а честотата на прекъсване, понижаване на дозата и прекъсване на приложението заради анемия е съответно 16,9%, 8,2% и 3,1%; 17,9% от пациентките, лекувани с олапариб, се нуждаят от едно или повече преливания на кръв. Доказана е връзка експозиция-отговор между олапариб и пониженията на хемоглобина. В клиничните проучвания с Lynparza честотата на промените степен  $\geq 2$  според СТСАЕ (понижения) спрямо изходното ниво на

хемоглобина е 20%, на абсолютния брой неутрофили 15%, на тромбоцитите 5%, на лимфоцитите 30% и левкоцитите 20% (всички % са приблизителни).

Честотата на повишение на средния обем на еритроцитите от малък или нормален на изходно ниво до над ГГН е приблизително 55%. Нивата изглежда се връщат към нормата след преустановяване на лечението и изглежда, че нямат клинични последствия.

Препоръчва се изследване на изходно ниво, последвано от ежемесечно проследяване на пълната кръвна картина през първите 12 месеца на лечение и периодично след това, за да се следи по време на лечението за клинично значими промени във всеки показател, който може да наложи прекъсване или намаляване на дозата и/или допълнително лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Други лабораторни резултати*

В клиничните проучвания с Lynparza честотата на промените на креатинина в кръвта степен  $\geq 2$  според СТСАЕ (повишения) спрямо изходното ниво е приблизително 15%. Данните от едно двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване показват медиана на повишение до 23% спрямо изходното ниво, като стойностите остават постоянни във времето и се връщат към изходното ниво след преустановяване на лечението, без видими клинични последствия. 90% от пациентките имат стойности на креатинина степен 0 според СТСАЕ на изходно ниво, а 10% - степен 1 според СТСАЕ на изходно ниво.

#### *Гадене и повръщане*

Гадене обикновено се съобщава много рано, като при повечето пациентки първата поява е в рамките на първия месец на лечение с Lynparza. Повръщане се съобщава рано, като при повечето пациентки първата поява е в рамките на първите два месеца на лечение с Lynparza. Съобщава се, че при повечето пациентки и гаденето, и повръщането са интермитентни и може да се повлияят от прекъсване на приложението, намаляване на дозата и/или антиеметична терапия. Антиеметична профилактика не е необходима.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при педиатрични пациентки.

#### Други специални популации

Има ограничени данни за безопасност при пациентки в старческа възраст (възраст  $\geq 75$  години) и пациентки, които не са от европейската раса.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Има ограничен опит с предозиране с олапариб. Не са съобщени неочаквани нежелани реакции при малък брой пациентки, които са приемали дневна доза до 900 mg олапариб таблетки в рамките на два дни. Симптомите на предозиране не са установени и няма специфично лечение при предозиране на Lynparza. При предозиране, лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и трябва да лекуват симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX46

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Олапариб е мощен инхибитор на човешките поли (АДФ-рибоза) полимеразни ензими (PARP-1, PARP-2 и PARP-3) и е доказано, че инхибира растежа на избрани туморни клетъчни линии *in vitro* и туморния растеж *in vivo* като самостоятелно лечение, или в комбинация с утвърдени химиотерапии.

PARP са необходими за ефикасното възстановяване на разкъсвания на единичните вериги на ДНК и един важен аспект на PARP-индуцираната репарация изисква, след модификация на хроматина, PARP да се самоизменят и да се дисоциират от ДНК, за да се улесни достъпа на ензимите за репарация чрез изрязване на базите. Когато олапариб се свързва с активния участък на ДНК-свързаните PARP, той предотвратява дисоциацията на PARP и ги впримчва върху ДНК, като по този начин блокира репарацията. В делящи се клетки това води до разкъсване на двойните вериги на ДНК, когато репликационните вилници срещнат PARP-ДНК аддукта. В нормалните клетки, репарацията чрез хомоложна рекомбинация (homologous recombination repair, HRR) ефективно възстановява тези разкъсвания на двойните вериги на ДНК. В туморите, когато липсват функциониращи компоненти на HRR като *BRCA1* или *2*, разкъсването на двойните вериги на ДНК не може да се поправи точно или ефективно. Вместо това, се активират алтернативни и предразположени към грешки пътища, като класическия път на съединяване на нехомоложни краища, което води до повишена нестабилност на генома. След редица цикли на репликация, нестабилността на генома може да достигне непоносими нива и да доведе до смърт на раковата клетка, тъй като раковите клетки вече имат високо ниво на увреждане на ДНК, в сравнение с нормалните клетки. При липса на *BRCA1* или *BRCA2* мутации, пътят HRR може да бъде компрометиран от други механизми, въпреки че причината за аберациите и пенетрацията не са напълно изяснени. Липсата на напълно функционален HRR път е един от основните определящи фактори за чувствителността към платина на рака на яйчниците и другите видове рак.

При *in vivo* модели с дефицит на *BRCA1/2*, олапариб, приложен след лечение с платина, води до забавяне на туморната прогресия и повишение на общата преживяемост, в сравнение със самостоятелното лечение с платина, което корелира с периода на поддържащо лечение с олапариб.

#### Откриване на *BRCA1/2* мутация

Ако се определя *BRCA1/2* мутационен статус, това трябва да се проведе от лаборатория с опит, с помощта на валидиран метод на изследване.

Генетичната консултация на пациентките, изследвани за генна мутация *1/2* на чувствителност към рака на гърдата (*BRCA1/2*), трябва да се провежда според местните предписания.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Проучване SOLO2 (D0816C00002)

Безопасността и ефикасността на олапариб като поддържаща терапия са проучвани във фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал (platinum-sensitive relapsed, PSR) рак на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак с герминативна *BRCA1/2* мутация. Проучването сравнява ефикасността на поддържащо лечение с Lynparza [300 mg (2x150 mg таблетки) два пъти дневно], приеман до прогресия, с липсата на поддържащо лечение при 295 пациентки с високостепенен серозен или ендометроиден чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците (2:1 рандомизиране: 196 олапариб и 99 плацебо), които са постигнали отговор [(ПО

(пълнен отговор) или ЧО (частичен отговор)] след завършване на химиотерапия, съдържаща платина.

Включени са пациентки, които са получавали две или повече схеми на лечение, съдържащи платина, и при които заболяването е рецидивирало >6 месеца след приключване на предпоследна химиотерапия на базата на платина. Пациентките не трябва да са получавали предходно лечение с олапариб или друг инхибитор на PARP. Пациентките може предходно да са приемали бевацизумаб, но не и в схема непосредствено преди рандомизиране.

Всички пациентки имат доказана герминативна *BRCA1/2* мутация (*gBRCA1/2m*) на изходно ниво. Пациентките с *BRCA1/2* мутации са идентифицирани или чрез изследване за герминативни линии в кръвта посредством местен тест, с Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis<sup>®</sup> тест, или с изследване на туморна проба с използване на местен тест. Регистрирано е голямо пренареждане на *BRCA1/2* гените при 4,7% (14/295) от рандомизираните пациентки.

Демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво в повечето случаи са добре балансирани между рамената с олапариб и плацебо. Средната възраст в двете рамена е 56 години. Рак на яйчниците е първичният тумор при >80% от пациентките. Най-често срещаната хистология е серозен вид (>90%), ендометриална хистология се съобщава при 6% от пациентките. В рамото на олапариб 55% от пациентките имат само 2 предходни линии на терапия с 45%, получаващи 3 или повече предходни линии на терапия. В рамото на плацебо 61% от пациентките имат само 2 предходни линии на терапия с 39%, получаващи 3 или повече предходни линии на терапия. Повечето пациентки имат функционално състояние (performance status) 0, според Източната обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (81%). Периодът, без приложение на платина е >12 месеца при 60% и >6-12 месеца при 40% от пациентките. Отговорът към предшестваща химиотерапия с платина е пълен при 47% и частичен при 53% от пациентките. В рамената на олапариб и плацебо, съответно 17% и 20% от пациентките са приемали предходно бевацизумаб.

Първичната крайна точка е ПБП (преживяемост без прогресия) въз основа на оценка на изследователя с помощта на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1. Вторичните крайни точки за ефикасност включват време от рандомизирането до втора прогресия или смърт (ПБП2), ОП (обща преживяемост), време от рандомизирането до преустановяване на лечението или смърт (ВПЛ), време от рандомизирането до първа последваща противоракова терапия или смърт (ВППТ), време от рандомизирането до втора последваща противоракова терапия или смърт (ВВПТ) и качество на живот, свързано със здравето (КЖСЗ).

Проучването постига първичната си цел, демонстрирайки статистически значимо подобрене на ПБП, според оценката на изследователя за олапариб в сравнение с плацебо, при коефициент на риск (HR) 0,30 (95% CI 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; медиана 19,1 месеца за олапариб спрямо 5,5 месеца за плацебо). Оценката на изследователя за ПБП е подкрепена от заслепен независим централен рентгенологичен преглед на ПБП (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; медиана 30,2 месеца за олапариб и 5,5 месеца за плацебо). След 2 години 43% от пациентките, лекувани с олапариб, са без прогресия в сравнение със само 15% от пациентките, лекувани с плацебо.

Резюме на резултатите за първичните цели в SOLO2, при пациентки с *gBRCA1/2m* чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците, е представено в таблица 2 и фигура 1.

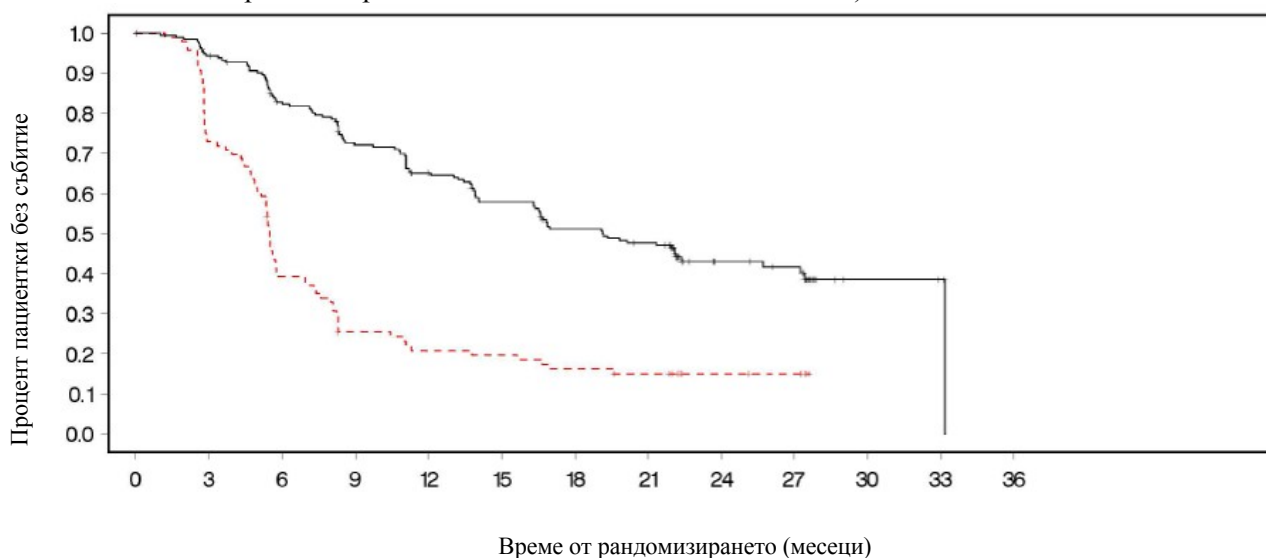
Таблица 2 Резюме на резултатите за първичните цели в SOLO2 при пациентки с *gBRCA1/2m* чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците

	Олапариб 300 mg таблетка два пъти дневно	Плацебо
<b>ПБП (63% от планираното време на проследяване)</b>		
Брой събития: Общ брой пациентки (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Медиана на времето (месеци) (95% CI)	19,1 (16,3–25,7)	5,5 (5,2–5,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P-стойност (двустранна)	p<0,0001	

<sup>a</sup> HR=Коефициент на риск. Стойност <1 е в полза на олапариб. Анализът е извършен с помощта на *log-rank* тест, стратифициран по отговор към предшестваща химиотерапия с платина (ПО или ЧО) и по време до прогресия на заболяването (>6-12 месеца и >12 месеца) при предпоследната химиотерапия на базата на платина.

ПБП - преживяемост без прогресия; CI - доверителен интервал

Фигура 1 SOLO2: Криви на Kaplan-Meier за ПБП при пациентки с *gBRCA1/2m* чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците (63% от планираното време на проследяване – оценка на изследователя)



Брой пациентки в риск:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Олапариб 300 mg два пъти дневно
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Плацебо два пъти дневно

ПБП - преживяемост без прогресия

Вторичните крайни точки ВППТ и ПБП2 демонстрират постоянно и статистически значимо подобрене за олапариб, в сравнение с плацебо (таблица 3).

Таблица 3 Резюме на резултатите за вторичните цели в SOLO2 при пациентки с *gBRCA1/2m* чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците

	Олапариб 300 mg таблетка два пъти дневно	Плацебо
<b>ВППТ</b>		
Брой събития: Общ брой пациентки (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Медиана на времето (месеци) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
P-стойност* (двустранна)	p<0,0001	
<b>ПБП2 (40% от планираното време на проследяване)</b>		
Брой събития: Общ брой пациентки (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Медиана на времето (месеци) (95% CI)	NR (24,1- NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P-стойност (двустранна)	p=0,0002	

\* Не е контролирана за множественост.

<sup>a</sup> HR=Коефициент на риск. Стойност <1 е в полза на олапариб. Анализът е извършен с помощта на *log-rank* тест, стратифициран по отговор към предшестваща химиотерапия с платина (ПО или ЧО), и по време до прогресия на заболяването (>6-12 месеца и >12 месеца) при предпоследната химиотерапия на базата на платина. NR – не е достигнато; CI – доверителен интервал; ПБП2 – време от рандомизирането до втората прогресия; ВППТ - време от рандомизирането до началото на първата последваща терапия или смърт

Сред пациентките, включени в клиничното изпитване с измеримо заболяване (таргетни лезии на изходно ниво), се достига 41% честота на обективен отговор в рамото с Lynpara спрямо 17% с плацебо. От пациентките, лекувани с Lynpara, включени в проучването с данни за заболяване (таргетни или нетаргетни лезии на изходно ниво), 15,0% са постигнали пълен отговор в сравнение с 9,1% от пациентките на плацебо.

По време на анализа на преживяемост без прогресия, средната продължителност на лечението е 19,4 месеца за олапариб и 5,6 месеца за плацебо. По-голямата част от пациентките са останали на начална доза от 300 mg олапариб два пъти дневно. Честотата на прекъсване, намаляване и прекратяване на дозата поради нежелано събитие е, съответно, 45,1%, 25,1% и 10,8%. Прекъсване на дозата най-често се е случвало в първите 3 месеца, а намаляване на дозата – в рамките на първите 3-6 месеца от лечението. Най-честите нежелани реакции, които са довели до прекъсване или намаляване на дозата са анемия, гадене и повръщане.

Данните за резултати на пациентки, не показват разлика за пациентките, лекувани с олапариб, в сравнение с плацебо, измерени чрез промяната спрямо изходното ниво на индекса на резултатите от изпитването и функционален анализ на терапията при рак на яйчника (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O).

#### Проучване 19 (D0810C00019)

Безопасността и ефикасността на олапариб като поддържаща терапия при лечението на пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците, включително на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, след лечение с две или повече схеми на лечение, съдържащи платина, са проучвани в голямо фаза II рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучване 19). Проучването сравнява ефикасността на поддържащото лечение с Lynpara капсули [400 mg (8x50 mg капсули) два пъти дневно], приеман до прогресия, с липсата на поддържащо лечение при 265 (136 олапариб и 129 плацебо) пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен рак на яйчниците, които са постигнали отговор (ПО или ЧО) след завършване на химиотерапия, съдържаща платина. Първичната крайна точка е ПБП въз основа на оценка на изследователя с помощта на RECIST 1.0. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ОП, степен на контрол на заболяването (СКЗ), определена като потвърден ПО/ЧО+СЗ (стабилно заболяване), КЖСЗ и симптоми, свързани със заболяването. Извършени са също експлораторни анализи на ВППТ и ВВПТ.



Включени са пациентки, чието заболяване е рецидивирало >6 месеца след завършване на предпоследната химиотерапия на базата на платина. За включването не се е изисквало доказателство за *BRCA1/2* мутация (*BRCA* мутационният статус на някои пациентки е определен ретроспективно). Не трябва пациентките да са получавали предходно лечение с олапариб или друг инхибитор на PARP. Пациентките може да са получавали предходно бевацизумаб, освен в схема на лечение непосредствено преди рандомизиране. Повторно лечение с олапариб не е разрешено след прогресия на олапариб.

Пациентките с *BRCA1/2* мутации са идентифицирани или чрез изследване за герминативни линии в кръвта посредством местен тест, с Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® тест или с изследване на туморна проба с използване на тест, направен от Foundation medicine. Регистрирано е голямо пренареждане на *BRCA1/2* гените при 7,4% (10/136) от рандомизираните пациентки.

Демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво в повечето случаи са добре балансирани между рамената с олапариб и плацебо. Средната възраст в двете рамена е 59 години. Рак на яйчниците е първичният тумор при 86% от пациентките. В рамото на олапариб 44% от пациентките имат само 2 предходни линии на терапия с 56%, получаващи 3 или повече предходни линии на терапия. В рамото на плацебо 49% от пациентките имат само 2 предходни линии на терапия с 51%, получаващи 3 или повече предходни линии на терапия. Повечето пациентки имат функционално състояние 0, според ECOG (77%). Времевият интервал, свободен от платина, е >12 месеца при 60% и >6-12 месеца при 40% от пациентките. Отговорът преди химиотерапия с платина е пълен при 45% и частичен при 55% от пациентките. В рамената на олапариб и плацебо, съответно 6% и 5% от пациентките са приемали предходно бевацизумаб.

Проучването постига първичната си цел като демонстрира статистически значимо подобрена ПБП за олапариб в сравнение с плацебо, в общата популация при HR 0,35 (95% CI 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; медиана 8,4 месеца за олапариб спрямо 4,8 месеца за плацебо). При окончателния анализ (дата на заключение на базата данни: 9 май 2016 г.) на ОП, при 79% от планираното време на проследяване, коефициентът на риск при сравнение на олапариб с плацебо е 0,73 (95% CI 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [не се постига предварително определеното ниво на значимост от  $< 0,0095$ ]; медиана 29,8 месеца за олапариб спрямо 27,8 месеца за плацебо). В групата, лекувана с олапариб, 23,5% ( $n = 32/136$ ) от пациентките остават на лечение за  $\geq 2$  години, в сравнение с 3,9% ( $n = 5/128$ ) от пациентките на плацебо. Въпреки че, броят на пациентките е ограничен, 13,2% ( $n = 18/136$ ) от пациентките в групата, лекувана с олапариб, остават на лечение за  $\geq 5$  години, в сравнение с 0,8% ( $n = 1/128$ ) в групата на плацебо.

Предварително планираният подгрупов анализ идентифицира пациентките с рак на яйчниците и *BRCA1/2* мутация ( $n = 136$ ; 51,3%; включително 20 пациентки, идентифицирани с тумор със соматична *BRCA1/2* мутация) като подгрупата, получила най-голяма клинична полза от поддържащата монотерапия с олапариб. Полза също се наблюдава при пациентки с *BRCA1/2* див тип/варианти с неопределена значимост (*BRCA1/2* wild-type/variants of uncertain significance, *BRCA1/2 wt/VUS*), въпреки че е в по-малка степен. Няма стратегия за множествово изследване на място за подгруповите анализи.

Резюме на резултатите за първичните цели на Клинично проучване 19, при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с *BRCA1/2* мутация и *BRCA1/2 wt/VUS*, е представено в таблица 4, а за всички пациентки от Клинично проучване 19 - в таблица 4 и фигура 2.

Таблица 4 Резюме на резултатите за първичните цели на Клинично проучване 19 за всички пациентки и за пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с *BRCA1/2* мутация и *BRCA1/2 wt/VUS*

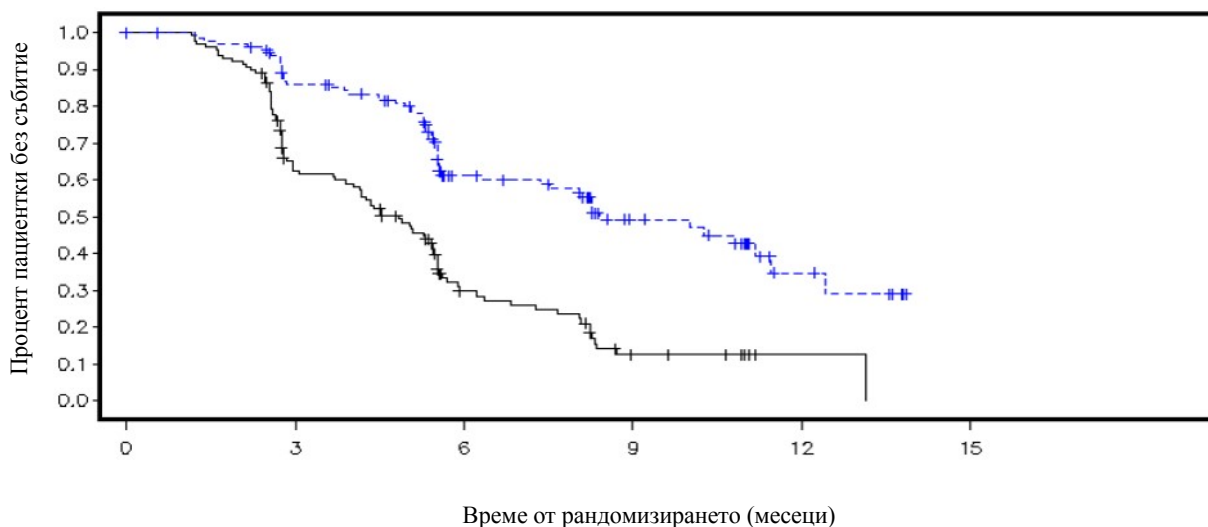
	Всички пациентки <sup>a</sup>		С <i>BRCA1/2</i> мутация		С <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо
<b>ПБП – дата на заключване на базата данни: 30 юни 2010 г.</b>						
Брой събития:	60:136	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Общ брой пациентки (%)	(44)					
Медиана на времето (месеци) (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) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-стойност (двустранна)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>a</sup> Обединява всички пациентки от следните подгрупи: с *BRCA1/2* мутация, с *BRCA1/2 wt/VUS* и с *BRCA1/2* с неопределен статус (11 пациентки с неопределен статус, не са описани като отделна подгрупа в таблицата).

<sup>b</sup> HR= коефициент на риск. Стойност <1 е в полза на олапариб. Анализът е извършен с използване на модел на Сох за пропорционалност на риска с фактори лечение, етнически произход, чувствителност към платина и отговор на крайната терапия с платина.

ПБП - преживяемост без прогресия; CI - доверителен интервал; NR – не е достигнато.

Фигура 2 Клинично проучване 19: Криви на Карпан-Meier на ПБП при група за пълен анализ (58% от планираното време на проследяване – оценка на изследователя), дата на заключване на базата данни: 30 юни 2010 г.



Брой пациентки в риск:

136	106	53	24	7	0	Олапариб 400 mg два пъти дневно
129	72	24	7	1	0	Плацебо два пъти дневно

ПБП - преживяемост без прогресия

Резюме на резултатите за ключовите вторични цели на Клинично проучване 19, при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с *BRCA1/2* мутация и *BRCA1/2 wt/VUS*, е представено в таблица 5, а за всички пациентки от Клинично проучване 19 - в таблица 5 и фигура 3.

Таблица 5 Резюме на резултатите за ключовите вторични цели на Клинично проучване 19 за всички пациентки и за пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с *BRCA1/2* мутация и *BRCA1/2 wt/VUS*

	Всички пациентки <sup>a</sup>		С <i>BRCA1/2</i> мутация		С <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо	Олапариб 400 mg капсула два пъти дневно	Плацебо
<b>ОП – дата на заключване на базата данни: 9 май 2016 г.</b>						
Брой събития: Общ брой пациентки (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Медиана на времето (месеци) (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) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-стойност* (двустранна)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>ВППТ – дата на заключване на базата данни: 9 май 2016 г.</b>						
Брой събития: Общ брой пациентки (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Медиана на времето (месеци) (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) <sup>b</sup>	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-стойност* (двустранна)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

\* Няма стратегия за множествоно изследване на място за подгруповите анализи или за всички пациентки с ВППТ.

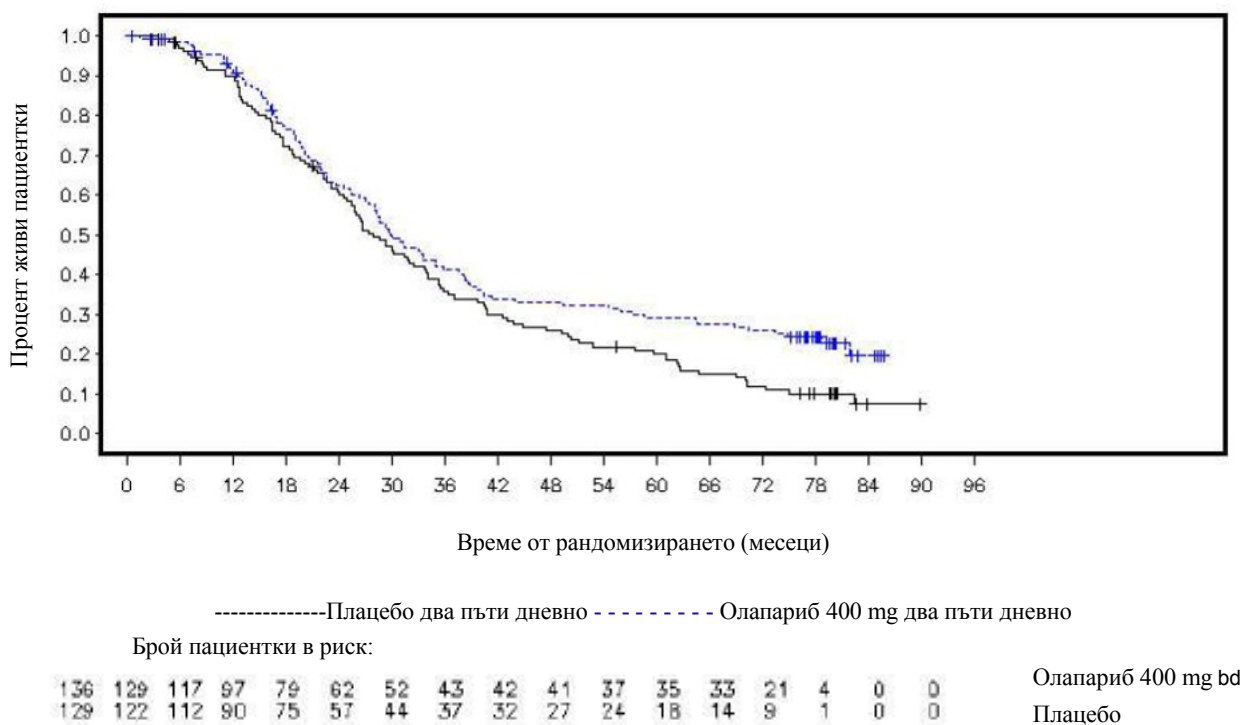
<sup>a</sup> Обединява всички пациентки от следните подгрупи: с *BRCA1/2* мутация, с *BRCA1/2 wt/VUS* и с *BRCA1/2* с неопределен статус (11 пациентки с неопределен статус, не са описани като отделна подгрупа в таблицата).

<sup>b</sup> HR= коефициент на риск. Стойност <1 е в полза на олапариб. Анализът е извършен с използване на модел на Соx за пропорционалност на риска с фактори лечение, етнически произход, чувствителност на платина и отговор на крайната терапия с платина.

<sup>c</sup> Приблизително една четвърт от пациентките, лекувани с плацебо, в подгрупата с *BRCA*-мутация (14/62; 22,6%) са получавали впоследствие инхибитор на PARP.

ОП – обща преживяемост; CI - доверителен интервал; ВППТ – време от рандомизирането до началото на първата последваща терапия или смърт.

Фигура 3 Клинично проучване 19: Криви на Kaplan-Meier на ОП при група за пълен анализ (79% от планираното време на проследяване), дата на заключване на базата данни: 09 май 2016 г.



ОП – обща преживяемост; bd – Два пъти дневно

По време на анализа на преживяемост без прогресия, средната продължителност на лечението е 8 месеца за олапариб и 4 месеца за плацебо. По-голямата част от пациентките са останали на начална доза от 400 mg олапариб два пъти дневно. Честотата на прекъсване, намаляване и прекратяване на дозата, поради нежелано събитие, е съответно 34,6%, 25,7% и 5,9%.

Прекъсване и намаляване на дозата най-често се е случвало в първите 3 месеца от лечението. Най-честите нежелани реакции, които са довели до прекъсване или намаляване на дозата са гадене, анемия, повръщане, неутропения и умора. Честотата на нежелани реакции с анемия е 22,8% (степен  $\geq 3$  по СТСАЕ 7,4%).

Данните за резултати на пациентки, не показват разлика за пациентките, лекувани с олапариб, в сравнение с плацебо, измерени чрез честотите за подобрение и влошаване на индекса на резултатите от изпитването и общия скор на Функционалния анализ на терапията при рак на яйчника (FACT-O total).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lurprazza във всички подгрупи на педиатричната популация при карцином на яйчниците (с изключение на рабдомиосарком и тумори на герминативните клетки) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на олапариб при доза 300 mg таблетки се характеризира с привиден плазмен клирънс  $\sim 7$  l/h, привиден обем на разпределение  $\sim 158$  l и терминален полуживот 15 часа. При многократно приложение, е наблюдавано AUC съотношение на кумулиране 1,8, и фармакокинетиката изглежда зависи от времето в малка степен.

### Абсорбция

След перорално приложение на олапариб под формата на таблетки (2x150 mg) абсорбцията е бърза, като средно максимални плазмени концентрации обикновено се достигат 1,5 часа след прилагането.

Едновременното приложение с храна забавя скоростта ( $t_{\max}$  се забавя с 2,5 часа, а  $C_{\max}$  се намалява приблизително с 21%), но степента на абсорбция на олапариб не се засяга значимо (AUC се увеличава с 8%). Следователно, Lunprazza може да се приема независимо от храненето (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Свързването на олапариб с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 82% при 10 µg/ml, което представлява приблизително  $C_{\max}$ .

*In vitro*, свързването на олапариб с човешките плазмени протеини зависи от дозата; свързаната фракция е приблизително 91% при 1 µg/ml, като се намалява до 82% при 10 µg/ml и до 70% при 40 µg/ml. В разтвори с пречистени протеини фракцията на олапариб, свързана с албумин, е приблизително 56%, като не зависи от концентрациите на олапариб. При използване на същия метод, фракцията, свързана с алфа-1 кисел гликопротеин, е 29% при 10 µg/ml с тенденция към намаляване на свързването при по-високи концентрации.

### Биотрансформация

Доказано е *in vitro*, че CYP3A4/5 са ензимите, които са основно отговорни за метаболизма на олапариб (вж. точка 4.5).

След перорално приложение на  $^{14}\text{C}$ -олапариб при пациентки, по-голямата част от циркулиращата радиоактивност в плазмата (70%) представлява непроменен олапариб и той е основният компонент, установен и в урината и във фецеса (съответно 15% и 6% от дозата). Метаболизмът на олапариб е екстензивен. По-голямата част от метаболизма се дължи на оксидативни реакции, като редица от получените компоненти се подлагат на последващо глюкуронидиране или сулфоконюгация. До 20, 37 и 20 метаболита са открити съответно в плазмата, урината и фецеса, като голямата част от тях представляват <1% от приложеното вещество. Пиперазин-3-ол с отворен пръстен и два монооксигенирани метаболита (всеки ~10%) са основните циркулиращи компоненти, като един от монооксигенираните метаболити също е и основният метаболит в екскретите (съответно 6% и 5% от радиоактивността в урината и фецеса).

*In vitro*, олапариб инхибира слабо/въобще не инхибира UGT2B7 или CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, и не се очаква да бъде клинично значим, зависим от времето инхибитор на някой от тези CYP ензими. Олапариб инхибира UGT1A1 *in vitro*, обаче РВРК симулации показват, че това не е клинично значимо. *In vitro*, олапариб е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гр, обаче, малко е вероятно това да има клинично значение (вж. точка 4.5).

Данните *in vitro* показват също, че олапариб не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP или MRP2 и не е инхибитор на OATP1B3, OAT1 или MRP2.

### Елиминиране

След единична доза  $^{14}\text{C}$ -олапариб, ~86% от радиоактивността на дозата се открива в рамките на 7-дневен период, ~44% в урината и ~42% във фецеса. По-голямата част от веществото се екскретира под формата на метаболити.

### Специални популации

В популационните фармакокинетични анализи възрастта на пациентката, телесното тегло или расата (включително пациентки от европеидната раса или от японски произход) не са значими ковариати.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациентки с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min), AUC се повишава с 24% и  $C_{max}$  с 15%, в сравнение с пациентки с нормална бъбречна функция. Не се налага коригиране на дозата на Lynparza при пациентки с леко бъбречно увреждане.

При пациентки с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min), AUC се повишава с 44% и  $C_{max}$  с 26%, в сравнение с пациентки с нормална бъбречна функция. При пациентки с умерено бъбречно увреждане, се препоръчва коригиране на дозата на Lynparza (вж. точка 4.2).

Липсват данни при пациентки с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

#### *Чернодробно увреждане*

При пациентки с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), AUC се увеличава с 15% и  $C_{max}$  с 13%, а при пациентки с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), AUC се увеличава с 8% и  $C_{max}$  се понижава с 13%, в сравнение с пациентки с нормална чернодробна функция. Не се налага корекция на дозата на Lynparza при пациентки с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Липсват данни при пациентки с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

#### *Педиатрична популация*

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на олапариб при педиатрични пациентки.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Генотоксичност

Олапариб не показва мутагенен потенциал, но е кластогенен в клетки на бозайници *in vitro*. Когато се прилага перорално на плъхове, олапариб индуцира микроядра в костния мозък. Тази кластогенност съответства на известната фармакология на олапариб и показва потенциал за генотоксичност при човека.

#### Токсичност при многократно приложение

При проучвания за токсичност, при многократно приложение при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца, дневните перорални дози на олапариб се понасят добре. Главният прицелен орган за токсичност и при двата вида е костният мозък, със свързани промени в периферните хематологични показатели. Тези промени са обратими в рамките на 4 седмици от прекратяване на приложението. При плъхове са наблюдавани също и минимални дегенеративни ефекти върху стомашно-чревния тракт. Тези находки възникват при експозиции под тези, наблюдавани клинично. Проучвания с използване на човешки костномозъчни клетки показват също, че директната експозиция на олапариб може да доведе до токсичност за костномозъчните клетки при тестове *ex vivo*.

#### Репродуктивна токсичност

При проучване по отношение на фертилитета женски плъхове са третирани преди имплантацията. Въпреки че е наблюдаван удължен еструс при някои животни, чифтосването и честотата на забременяване не се засягат. Има обаче леко намаляване на ембрио-феталната преживяемост.

При проучване по отношение на ембрио-феталното развитие при плъхове при дозови нива, при които не се индуцира значима токсичност на майката, олапариб предивиква намалена ембрио-фетална преживяемост, намалено фетално тегло и отклонения във феталното развитие, включително големи малформации на очите (напр. анофтальмия, микрофтальмия), малформации на прешлените/ребрата и висцерални и скелетни аномалии.

## Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с олапариб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Коповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Манитол

Натриев стеарилфумарат

#### Обвивка на таблетката

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, черен (E172) (само при таблетките 150 mg)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Alu/Alu неперфорирани блистер, съдържащ 8 филмирани таблетки.

Опаковки:

56 филмирани таблетки (7 блистера).

Групова опаковка, съдържаща 112 (2 опаковки по 56) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
РАЕС: За да потвърди допълнително ефикасността на олапариб при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен рак на яйчниците с <i>BRCA</i> мутация, ПУР трябва да подаде резултатите от проучване D0816C00002, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III.	
Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до:	м. юни 2020 г.
РАЕС: За да определи допълнително ефикасността на олапариб при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен рак на яйчниците със соматична <i>BRCA</i> мутация, ПУР трябва да проведе и	

<p>подаде резултатите от отворено, нерандомизирано, многоцентрово проучване с едно рамо фаза IV при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците, които са с пълен или частичен отговор след базирана на платина химиотерапия и които са носители на герминативна или соматична <i>BRCA</i> мутация(и) със загуба на функция.</p> <p>Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до:</p>	<p>м. септември 2018 г.</p>
<p>PAES: За да определи допълнително ефикасността на олапариб при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен рак на яйчниците с негерминативна <i>BRCA</i> мутация, при поддържаща терапия и да изследва предиктивните биомаркери при тази група пациентки, ПРУ трябва да подаде резултатите от проучване D0816C00020 (OPINION) фаза IIIb с едно рамо, отворено многоцентрово проучване на поддържаща терапия при пациентки с чувствителен на платина рецидивирал рак на яйчниците с негерминативна <i>BRCA</i> мутация, които имат пълен или частичен отговор след химиотерапия, базирана на платина.</p> <p>Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до:</p>	<p>м. юни 2021 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 50 mg твърди капсули  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
448 капсули (4 бутилки по 112 капсули)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza таблетки, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**БУТИЛКА/ЕТИКЕТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 50 mg твърди капсули  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула  
112 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza таблетки, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 100 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 150 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ ГРУПОВА ОПАКОВКА – включваща blue box**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 100 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 112 (2 опаковки по 56) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**ВЪНШНА КУТИЯ ГРУПОВА ОПАКОВКА** включваща blue box

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 150 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 112 (2 опаковки по 56) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА КУТИЯ – без blue box**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Luaparza 100 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

Компонент от групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Luaparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА КУТИЯ – без blue box**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lynparza 150 mg филмирани таблетки  
олапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg олапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

Компонент от групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не преминавайте към Lynparza капсули, освен ако Вашият лекар не Ви каже

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/959/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

lynparza 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лунпарза 100 mg таблетки  
олапариб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лунпарза 150 mg таблетки  
олапариб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Лунпарга 50 mg твърди капсули олапариб (olaparib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции, вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лунпарга и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Лунпарга
3. Как да приемате Лунпарга
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лунпарга
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Лунпарга и за какво се използва

##### Какво представлява Лунпарга и как работи

Лунпарга съдържа активното вещество олапариб. Олапариб е вид лекарство против рак, наречено инхибитор на PARP (поли [аденозин дифосфат-рибоза] полимеразен инхибитор).

При пациентки с мутации (промени) в определени гени, наречени *BRCA* (ген на рака на гърдата), които са изложени на риск от развитие на някои форми на рак, инхибиторите на PARP могат да предизвикат смъртта на раковите клетки като блокират ензим, който помага за възстановяването на ДНК.

##### За какво се използва Лунпарга

Лунпарга се използва за лечение на вид рак на яйчниците, наречен “рак на яйчниците с *BRCA* мутация”. Тя се използва след като ракът се е повлиял от предишно лечение със стандартна химиотерапия на базата на платина. Съществува тест, който се използва, за да се определи дали имате рак с *BRCA* мутация.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lynparza

### Не приемайте Lynparza:

- ако сте алергична към олапариб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите (вижте точка 2 по-долу за повече информация).

Не използвайте Lynparza, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурна, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Lynparza.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди или по време на лечение с Lynparza:

- ако имате ниски стойности на броя кръвни клетки при изследване на кръвта. Те могат да бъдат нисък брой червени или бели кръвни клетки, или нисък брой тромбоцити. Вижте точка 4 за повече информация относно тези нежелани реакции, включително признаците и симптомите, за които трябва да внимавате (например повишена температура или инфекция, образуване на синини или кръвене). Рядко, те могат да бъдат признак за по-сериозни проблеми с костния мозък, например миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ).
- ако получите някакви нови симптоми или влошаване на симптомите като задух, кашлица или хрипове. Малък брой пациентки, лекувани с Lynparza, съобщават за възпаление на белите дробове (пневмонит). Пневмонитът е сериозно заболяване, при което често се налага болнично лечение.

Ако мислите, че нещо от горните може да се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди или по време на лечение с Lynparza.

### Тестове и изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди и по време на лечение с Lynparza.

Ще Ви се направи кръвен тест:

- преди лечението;
- всеки месец през първата година на лечението;
- на редовни интервали, определени от Вашия лекар, след първата година на лечението.

Ако броят на кръвните Ви клетки падне до твърде ниско ниво, може да се нуждаете от преливане на кръв (при което ще Ви се прелее нова кръв или кръвен продукт от донор).

### Други лекарства и Lynparza

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства. Това е така, защото Lynparza може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на Lynparza.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако в момента приемате или възнамерявате да приемате някои от следните лекарства:

- всякакви други противоракови лекарства;
- ваксина или лекарство, което потиска имунната система, тъй като може да се нуждаете от внимателно наблюдение;
- итраконазол, флуконазол - използван за лечение на гъбични инфекции;
- телитромицин, кларитромицин, еритромицин - използвани за лечение на бактериални инфекции;

- протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир или кобицистат, боцепревир, телапревир, невирапин, ефавиренц - използвани за лечение на вирусни инфекции, включително ХИВ;
- рифампицин, рифапентин, рифабутин - използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза (ТБ);
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал - използвани като успокоително или за лечение на припадъци (гърчове) и епилепсия;
- билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - използвани предимно за лечение на депресия;
- дигоксин, дилтиазем, фуросемид, верапамил, валсартан – използвани за лечение на сърдечни състояния или високо кръвно налягане;
- бозентан – използван за лечение на белодробна артериална хипертония;
- статини, например симвастатин, правастатин, розувастатин – използвани за понижаване на нивата на холестерола в кръвта;
- дабигатран – използван за разреждане на кръвта;
- глибенкламид, метформин, репаглинид – използвани за лечение на диабет;
- ергоалкалоиди – използвани за лечение на мигрена и главоболие;
- фентанил – използван за лечение на ракова болка;
- пимозид, кветиапин – използван за лечение на психични заболявания;
- цизаприд – използван за лечение на стомашни проблеми;
- колхицин – използван за лечение на подагра;
- циклоспорин, сиролимус, такролимус – използвани за потискане на имунната система;
- метотрексат – използван за лечение на рак, ревматоиден артрит и псориазис.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако в момента приемате някое от гореизброените или някакви други лекарства. Лекарствата, изброени тук, може да не са единствените лекарства, които биха могли да повлияят на Lynparza.

### **Лynparza с напитки**

Не пийте сок от грейпфрут, докато трае лечението с Lynparza. Той може да повлияе действието на лекарството.

### **Контрацепция, бременност и кърмене**

- Не трябва да приемате Lynparza, ако сте бременна или може да забременеете. Това е така защото може да увреди плода.
- Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Трябва да използвате ефективни методи на контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Не е известно дали Lynparza може да повлияе ефективността на някои хормонални контрацептиви. Моля, кажете на Вашия лекар, ако приемате хормонални контрацептиви, тъй като той може да препоръча добавянето на нехормонален контрацептивен метод.
- Трябва да си направите тест за бременност преди започване на лечение с Lynparza, редовно по време на лечението и 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Ако забременеете през това време, трябва веднага да говорите с Вашия лекар.
- Не е известно дали Lynparza преминава в кърмата. Не кърмете, ако приемате Lynparza и в продължение на 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Ако възнамерявате да кърмите, кажете на Вашия лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

Lynparza може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако почувствате замаяност, слабост или умора, докато приемате Lynparza, не шофирайте или не използвайте инструменти или машини.

## **3. Как да приемате Lynparza**

Вашият лекар Ви е предписал Lynparza **капсули**. Моля имайте предвид, че Lynparza се продава също и като 100 mg и 150 mg **таблетки**.

- Дозите на Lynparza таблетки и капсули не са едни и същи.

Приемът на неправилна доза или на таблетка вместо капсула може да бъде причина за неправилно действие на Lynparza или за повече нежелани реакции.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Как да приемате**

- Приемайте една доза (8 капсули) Lynparza през устата с вода, веднъж сутрин и веднъж вечер.
- Приемайте Lynparza поне един час след прием на храна. Не се хранете за предпочитане до 2 часа след прием на Lynparza.

#### **Колко да приемате**

- Вашият лекар ще Ви каже колко капсули Lynparza да приемате. Важно е да приемате цялата препоръчана доза всеки ден. Продължавайте да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Обичайната препоръчителна доза е 8 капсули (400 mg), приемани през устата два пъти на ден (общо 16 капсули всеки ден).

#### **Вашият лекар може да предпише различна доза ако:**

- имате проблеми с бъбреците. Ще Ви бъде казано да приемате по 6 капсули (300 mg) два пъти на ден – общо 12 капсули всеки ден.
- приемате определени лекарства, които може да повлияят Lynparza (вижте точка 2).
- имате определени нежелани реакции докато приемате Lynparza (вижте точка 4). Вашият лекар може да намали дозата или да прекрати лечението за кратко време или окончателно.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Lynparza**

Ако приемете повече от обичайната си доза Lynparza, свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близката болница.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Lynparza**

Ако сте пропуснали да приемете Lynparza, вземете следващата обичайна доза в планираното време. Не вземайте двойна доза (две дози по едно и също време), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- задух, силна умора, бледа кожа или ускорен пулс – това може да са симптоми на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (напр. копривна треска, затруднено дишане или преглъщане, замаяност, които са признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност).

#### **Други нежелани реакции могат да включват:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене;
- повръщане;
- усещане на умора или слабост;
- нарушено храносмилане или киселини (диспепсия);
- загуба на апетит;
- главоболие;
- промени във вкуса на храната (дисгеузия);
- замаяност;
- кашлица;
- диария - ако стане тежка, незабавно кажете на Вашия лекар.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- обрив или сърбящ обрив на оточна, зачервена кожа (дерматит);
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит);
- болка в областта на стомаха под ребрата (болка в горната част на корема).

**Чести** нежелани реакции, които могат да се проявят при изследване на кръвта:

- понижен брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) - може да забележите следните симптоми:
  - поява на синини или кръвене, което продължава по-дълго от обикновено, когато се нараните;
- нисък брой на белите кръвни клетки (левкопения, неутропения или лимфопения), което може да понижи Вашата способност да се борите с инфекции и може да е свързано с треска;
- повишение на креатинина в кръвта – този тест се използва, за да се провери как работят бъбреците Ви.

**Нечести** нежелани реакции, които могат да се проявят при изследване на кръвта:

- увеличение на размера на червените кръвни клетки (без определени симптоми).

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви всеки месец през първата година на лечението и на редовни интервали след това. Вашият лекар ще Ви каже, ако има някакви промени в кръвните изследвания, които може да се наложи да се лекуват.

Ако забележите някакви нежелани реакции, които не са изброени в тази листовка, моля, незабавно се свържете с Вашия лекар.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Lunparza**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. Изхвърлете Lynparza капсули, които са били замразени.

Ако предпочитате може да съхранявате Lynparza капсули извън хладилник (под 30°C) до 3 месеца. След този период, изхвърлете капсулите, които не са били използвани. Препоръчва се да отбележите датата, на която капсулите са извадени от хладилника и датата, след която те трябва да се изхвърлят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Lynparza**

Активното вещество е олапариб. Всяка твърда капсула съдържа 50 mg олапариб.

Другите съставки (помощни вещества) са:

- Капсулно съдържимо: лауроилови макроглицериди – 32.
- Състав на капсулата: хипромелоза, титанов диоксид (E171), гума джелан (E418), калиев ацетат.
- Печатно мастило на капсулата: шеллак, железен оксид черен (E172).

### **Как изглежда Lynparza и какво съдържа опаковката**

Lynparza е бяла, непрозрачна, твърда капсула, обозначена с “OLAPARIB 50 mg” и логото на AstraZeneca с черно мастило.

Lynparza се доставя в пластмасови бутилки от HDPE, съдържащи 112 твърди капсули. Една опаковка съдържа 448 капсули (4 бутилки по 112 капсули).

### **Притежател на разрешението за употреба**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
AstraZeneca S.A./N.V.

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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**

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>



## Листовка: информация за пациента

### Lynparza 100 mg филмирани таблетки Lynparza 150 mg филмирани таблетки олапариб (olaparib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

#### **Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Lynparza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lynparza
3. Как да приемате Lynparza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lynparza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Lynparza и за какво се използва**

##### **Какво представлява Lynparza и как действа**

Lynparza съдържа активното вещество олапариб. Олапариб е вид лекарство против рак, наречено инхибитор на PARP (поли [аденозин дифосфат-рибоза] полимераза).

Инхибиторите на PARP могат да разрушат раковите клетки, които не възстановяват добре увреждането на ДНК. Тези специфични ракови клетки се характеризират с:

- повлияване от химиотерапия с платина, или
- наличие на дефектни гени за възстановяване на ДНК като *BRCA* (ген на рака на гърдата).

##### **За какво се използва Lynparza**

Lynparza се използва за лечение на рак на яйчниците, който се е възобновил (рецидивирал). Той може да се използва след като ракът се е повлиял от предишно лечение със стандартна химиотерапия на базата на платина.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lynparza

### Не приемайте Lynparza:

- ако сте алергични към олапариб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите (вижте точка 2 по-долу за повече информация).

Не използвайте Lynparza, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Lynparza.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди или по време на лечение с Lynparza:

- Ако имате ниски стойности на броя кръвни клетки при изследване на кръвта. Те могат да бъдат нисък брой червени или бели кръвни клетки, или нисък брой тромбоцити. Вижте точка 4 за повече информация относно тези нежелани реакции. Те включват признаците и симптомите, за които трябва да внимавате (например повишена температура или инфекция, образуване на синини или кръвене). Рядко, те могат да бъдат признак на по-сериозни проблеми с костния мозък, например миелодиспластичен синдром (МДС) или остра миелоидна левкемия (ОМЛ).
- Ако получите някакви нови симптоми или влошаване на симптомите като задух, кашлица или свиркащи хрипове. Малък брой пациентки, лекувани с Lynparza, съобщават за възпаление на белите дробове (пневмонит). Пневмонитът е сериозно заболяване, при което често се налага болнично лечение.

Ако мислите, че нещо от горните може да се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди или по време на лечение с Lynparza.

### Тестове и изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди и по време на лечение с Lynparza.

Ще Ви бъде направен кръвен тест:

- преди лечението
- всеки месец през първата година на лечението
- на редовни интервали, определени от Вашия лекар след първата година на лечението.

Ако броят на кръвните Ви клетки падне до ниско ниво, може да се нуждаете от преливане на кръв (при което ще Ви се прелее нова кръв или кръвен продукт от донор).

### Други лекарства и Lynparza

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства. Това е така, защото Lynparza може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на Lynparza.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако в момента приемате или възнамерявате да приемате някои от следните лекарства:

- всякакви други противоракови лекарства;
- ваксина или лекарство, което потиска имунната система, тъй като може да се нуждаете от внимателно наблюдение;
- итраконазол, флуконазол - използвани за лечение на гъбични инфекции;
- телитромицин, кларитромицин, еритромицин - използвани за лечение на бактериални инфекции;

- протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир или кобицистат, боцепревир, телапревир, невирапин, ефавиренц - използвани за лечение на вирусни инфекции, включително ХИВ;
- рифампицин, рифапентин, рифабутин - използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза (ТБ);
- фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал - използвани като успокоително или за лечение на припадъци (гърчове) и епилепсия;
- билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - използвани предимно за лечение на депресия;
- дигоксин, дилтиазем, фуросемид, верапамил, валсартан – използвани за лечение на сърдечни състояния или високо кръвно налягане;
- бозентан – използван за лечение на белодробна артериална хипертония;
- статини, например симвастатин, правастатин, розувастатин – използвани за понижаване на нивата на холестерола в кръвта;
- дабигатран – използван за разреждане на кръвта;
- глибенкламид, метформин, репаглинид – използвани за лечение на диабет;
- ергоалкалоиди – използвани за лечение на мигрена и главоболие;
- фентанил – използван за лечение на ракова болка;
- пимозид, кветиапин – използвани за лечение на психични заболявания;
- цизаприд – използван за лечение на стомашни проблеми;
- колхицин – използван за лечение на подагра;
- циклоспорин, сиролимус, такролимус – използвани за потискане на имунната система;
- метотрексат – използван за лечение на рак, ревматоиден артрит и псориазис.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако в момента приемате някое от горесъбрелите или някакви други лекарства. Лекарствата, изброени тук, може да не са единствените лекарства, които биха могли да повлияят на Lynparza.

### **Лynparza с напитки**

Не пийте сок от грейпфрут през целия период от време, докато трае лечението с Lynparza. Той може да повлияе действието на лекарството.

### **Контрацепция, бременност и кърмене**

- Не трябва да приемате Lynparza, ако сте бременна или може да забременеете. Това е така, защото може да се увреди нероденото бебе.
- Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Трябва да използвате ефективни методи на контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Не е известно дали Lynparza може да повлияе ефективността на някои хормонални контрацептиви. Моля, кажете на Вашия лекар ако приемате хормонални контрацептиви, тъй като Вашия лекар може да препоръча добавяне на нехормонален контрацептивен метод.
- Трябва да си направите тест за бременност преди започване на лечение с Lynparza, редовно по време на лечението и 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Ако забременеете през това време, трябва веднага да говорите с Вашия лекар.
- Не е известно дали Lynparza преминава в кърмата. Не кърмете, ако приемате Lynparza и в продължение на 1 месец след приема на последната доза Lynparza. Ако възнамерявате да кърмите, кажете на Вашия лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

Lynparza може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Ако почувствате замаяност, слабост или умора, докато приемате Lynparza, не шофирайте или не използвайте инструменти или машини.

### 3. Как да приемате Lynparza

Вашият лекар Ви е предписал Lynparza **филмирани таблетки**. Моля имайте предвид, че Lynparza се продава също и като 50 mg **капсули**.

- Дозите на Lynparza таблетки и капсули не са едни и същи.
- Приемът на неправилна доза или на капсула вместо таблетка може да бъде причина за неправилно действие на Lynparza или за повече нежелани реакции.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Как да приемате

- Гълтайте Lynparza таблетки цели, със или без храна.
- Приемайте Lynparza веднъж сутрин и веднъж вечер.
- Не дъвчете, не стривайте, не разтваряйте и не разделяйте таблетките, тъй като това може да повлияе на бързината, с която лекарството навлиза във Вашия организъм.

#### Колко да приемате

- Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Lynparza да вземате. Важно е да приемете цялата препоръчителна доза всеки ден. Продължавайте да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Обичайната препоръчителната доза е 300 mg (2 таблетки по 150 mg) два пъти на ден – общо 4 таблетки всеки ден.

#### Вашият лекар може да Ви предпише различна доза, ако:

- имате проблеми с бъбреците. Може да Ви се каже да приемате 200 mg (2 таблетки по 100 mg) два пъти на ден – общо 4 таблетки всеки ден.
- приемате определени лекарства, които могат да повлияят действието на Lynparza (вижте точка 2).
- получите определени нежелани реакции, докато приемате Lynparza (вижте точка 4). Вашият лекар може да намали Вашата доза или да спре лечението за кратко време или окончателно.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Lynparza

Ако приемете повече от обичайната си доза Lynparza, свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близката болница.

#### Ако сте пропуснали да приемете Lynparza

Ако сте пропуснали да приемете Lynparza, вземете следващата обичайна доза в планираното време. Не вземайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- задух, силна умора, бледа кожа или ускорен пулс – това може да са симптоми на нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (напр. копривна треска, затруднено дишане или преглъщане, замаяност, които са признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност).

**Други нежелани реакции могат да включват:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене;
- повръщане;
- усещане на умора или слабост;
- нарушено храносмилане или киселини (диспепсия);
- загуба на апетит;
- главоболие;
- промени във вкуса на храната (дисгеузия);
- замаяност;
- кашлица;
- диария - ако стане тежка, веднага кажете на Вашия лекар.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- обрив или сърбящ обрив на оточна, зачервена кожа (дерматит);
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит);
- болка в областта на стомаха под ребрата (болка в горната част на корема).

**Чести** нежелани реакции, които могат да се проявят при изследване на кръвта:

- понижен брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) - може да забележите следните симптоми:
  - поява на синини или кървене, което продължава по-дълго от обикновено, когато се нараните;
- нисък брой на белите кръвни клетки (левкопения, неутропения или лимфопения), което може да понижи Вашата способност да се борите с инфекции и може да е свързано с треска;
- повишение на креатинина в кръвта – този тест се използва, за да се провери как работят бъбреците Ви.

**Нечести** нежелани реакции, които могат да се проявят при изследване на кръвта:

- увеличение на размера на червените кръвни клетки (без определени симптоми).

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви всеки месец през първата година на лечението и на редовни интервали след това. Вашият лекар ще Ви каже, ако има някакви промени в кръвните изследвания, които може да се наложи да се лекуват.

Ако забележите някакви нежелани реакции, които не са изброени в тази листовка, моля, незабавно се свържете с Вашия лекар.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Lynparza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Lynparza

Активното вещество е олапариб.

- Всяка филмирана таблетка Lynparza 100 mg съдържа 100 mg олапариб.
- Всяка филмирана таблетка Lynparza 150 mg съдържа 150 mg олапариб.

Другите съставки (помощни вещества) са:

- Ядро на таблетката: коповидон; колоиден безводен силициев диоксид; манитол; натриев стеарилфумарат.
- Обвивка на таблетката: хипромелоза, макрогол 400, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) (само при таблетките от 150 mg).

### Как изглежда Lynparza и какво съдържа опаковката

Lynparza 100 mg таблетки са жълти до тъмножълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с означение "OP100" от една страна и без означение от другата страна.

Lynparza 150 mg таблетки са зелени до зелено-сиви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с означение "OP150" от една страна и без означение от другата страна.

Lynparza се доставя в опаковки, съдържащи 56 филмирани таблетки (7 блистера по 8 таблетки) или групови опаковки, съдържащи 112 (2 опаковки по 56) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>