

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0, bedruckt mit „OLAPARIB 50 mg“ und dem AstraZeneca-Logo in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Vor Behandlungsbeginn mit Lynparza muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene, BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit somatisch *BRCA*-mutierten Tumoren liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Für eine erneute Behandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Wichtige Unterschiede in der Dosierung zwischen Lynparza-Kapseln und -Tabletten

Lynparza-Kapseln (50 mg) dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza-Tabletten (100 mg und 150 mg) ausgetauscht werden aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform müssen daher eingehalten werden.

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme eine Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduzierung auf 100 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) empfohlen.

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter von 75 Jahren und älter vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 300 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg) (siehe Abschnitt 5.2).

Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden.

Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung

Für Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4

Für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Aufgrund der Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption sollten Patientinnen Lynparza mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Bei Patientinnen, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8).

Sollte eine Patientin eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Inzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patientinnen, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-*Follow-up*) erhielten, betrug $< 1,5\%$ und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen

< 6 Monaten und > 2 Jahren. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patientinnen zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Trägerinnen einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (*gBRCA1/2*). Einige der Patientinnen hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei <1,0 % der Patientinnen berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 400 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine Patientin, die bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{\max} von Olaparib um 42 % (90%-KI: 33-52 %) und die durchschnittliche AUC um 170 % (90%-KI: 144-197 %) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{\max} von Olaparib um 71 % (90%-KI: 76-67%) und die durchschnittliche AUC um 87 % (90%-KI: 89-84%) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Lynparza nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert werden kann. Das Ausmaß des Effekts von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Lynparza zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib inhibiert CYP3A4 *in vitro* und es wird angenommen, dass Olaparib *in vivo* ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patientinnen, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-gp kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patientinnen, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin)

erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Mit Anastrozol oder Letrozol wurde keine signifikante Wechselwirkung beobachtet, wohingegen Tamoxifen die Olaparib-Exposition um 27 % verringerte. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht bekannt. Olaparib hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tamoxifen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollten eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patientinnen, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel auftreten. Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Lynparza-Monotherapie kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patientinnen, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel und Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.248 Patientinnen, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der therapeutischen Indikation und der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patientinnen ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig Anämie^a</p> <p>Häufig Neutropenie^a, Thrombozytopenie^a, Leukopenie^a</p> <p>Gelegentlich Lymphopenie</p>	<p>Sehr häufig Anämie^a</p> <p>Häufig Neutropenie^a, Thrombozytopenie^a, Leukopenie^a</p> <p>Gelegentlich Lymphopenie</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Häufig Hautausschlag^a</p> <p>Gelegentlich Überempfindlichkeit^a, Dermatitis^a</p>	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Sehr häufig Verminderter Appetit</p>	<p>Gelegentlich Verminderter Appetit</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie</p>	<p>Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen</p>

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a	Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie Häufig Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	Häufig Anstieg des Kreatininwertes im Blut Gelegentlich Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens ^b	Gelegentlich Anstieg des Kreatininwertes im Blut

^a Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) Anämie, Abnahme des Hämoglobinwertes, Abnahme der Anzahl roter Blutzellen, Erythropenie und Abnahme des Hämatokritwertes ein; Neutropenie schließt die PTs Neutropenie, Granulozytopenie, Abnahme der Granulozytenanzahl und Abnahme der Neutrophilenanzahl, febrile Neutropenie, neutropenische Infektion und neutropenische Sepsis ein; Thrombozytopenie schließt die PTs Thrombozytopenie, Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung und Abnahme des Thrombokritwertes ein; Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PTs Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, exfoliativer Hautausschlag und generalisiertes Erythem ein; Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel ein; Dermatitis schließt die PTs Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein.

^b Repräsentiert die Inzidenz von Laborergebnissen von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*, ULN), nicht die Inzidenz gemeldeter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3 , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In Studie 19 betrug die Inzidenz von Anämie 22,8 % (7,4 % mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Reduzierungen der Dosierung sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 2,9 %, 3,7 % bzw. 0 %. 10,3 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen benötigten während der Behandlung eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des

Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 20 %, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 15 %, Thrombozyten 5 %, Lymphozyten 30 % und Leukozyten 20 % (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 55 %. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blut-Kreatininspiegel ca. 15 %. Daten einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23 % gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90 % der Patientinnen hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10 % von CTCAE-Grad 1.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patientinnen intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥ 75 Jahre) und Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und die Patientin symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX46

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), von dem gezeigt wurde, dass er als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien *in vitro* das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und *in vivo* das Tumorwachstum hemmt.

PARP-Enzyme werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-(BER)-Enzyme zu erleichtern. Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Bei replizierenden Zellen führt dies zu DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs), wenn die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt treffen. In normalen Zellen werden diese DNA-DSBs durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) repariert, für die funktionelle *BRC A1*- und *2*-Gene erforderlich sind. Wenn funktionelle *BRC A1*- oder *2*-Gene fehlen, können DNA-DSBs nicht durch HRR repariert werden. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, wie der *non-homologous end joining* (NHEJ) *pathway*, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen eine hohe Last an DNA-Schäden aufweisen.

Im Rahmen von *BRC A*-defizienten *in-vivo*-Modellen führte die Gabe von Olaparib nach einer Platin-Behandlung, verglichen mit einer Platin-Behandlung allein, zu einer Verzögerung der Tumorprogression und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Nachweis einer *BRC A*-Mutation

Patientinnen sind für eine Behandlung mit Lynparza geeignet, wenn sie entweder in der Keimbahn oder im Tumor eine bestätigt schädigende oder vermutet schädigende *BRC A*-Mutation (d. h. eine Mutation, die die normale Genfunktion stört) haben (nachgewiesen mittels eines entsprechend validierten Tests).

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierendem (PSR) *high-grade* serösem Ovarialkarzinom, einschließlich Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, nach Therapie mit zwei oder mehreren Platin-haltigen Regimen wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19) untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Olaparib-Erhaltungstherapie, eingenommen bis zur Progression, mit keiner Erhaltungstherapie bei 265 (136 Olaparib und 129 Placebo) PSR-Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss von zwei oder mehreren vorhergehenden Platin-haltigen Chemotherapien immer noch auf die Behandlung ansprachen (CR [*complete response*, vollständiges Ansprechen] oder PR [*partial response*, partielles Ansprechen]). Das Ansprechen wurde anhand von RECIST- und/oder CA-125-Kriterien gemäß der *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIg) beurteilt (eine mindestens 50%ige Reduktion des CA-125-Spiegels im Vergleich zur letzten Probe vor Behandlungsbeginn, bestätigt 28 Tage später). Der primäre Endpunkt war PFS (*progression free survival*, progressionsfreies Überleben), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.0. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), DCR (*disease control rate*, Krankheitskontrollrate), definiert als bestätigte CR/PR + SD (*stable disease*, stabiles Krankheitsbild), HRQoL (*health related quality of life*, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und krankheitsbedingte Symptome ein. Exploratorische

Analysen der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (*time to first subsequent therapy or death*, TFST) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (*time to second subsequent therapy or death*, TSST – eine Approximation von PFS2) wurden ebenfalls durchgeführt.

Es wurden nur PSR-Patientinnen mit partiell Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von 6 bis 12 Monaten) und Patientinnen mit Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von > 12 Monaten) in die Studie aufgenommen, die nach Abschluss der letzten Platin-basierten Chemotherapie angesprochen hatten. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung. Nach einer Progression während der Behandlung mit Olaparib war eine erneute Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt.

Die Patientinnen der Studie wurden mit einem Median von 40 Tagen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Chemotherapie randomisiert. Sie hatten im Durchschnitt 3 vorangegangene Chemotherapien (Bereich 2-11) und 2,6 vorangegangene Platin-basierte Chemotherapien (Bereich 2-8) erhalten. Bei 60 % der Patientinnen betrug das Platin-freie Intervall > 12 Monate und bei 40 % der Patientinnen >6-12 Monate. 45 % der Patientinnen hatten vollständig und 55 % partiell auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen. Im Olaparib- bzw. Placebo-Arm hatten 6 % bzw. 5 % der Patientinnen zuvor Bevacizumab erhalten.

Die Patientinnen in der Olaparib-Gruppe erhielten die Therapie über einen längeren Zeitraum als die Patientinnen in der Placebo-Gruppe. Insgesamt erhielten 32 (23,5 %) der Patientinnen in der Olaparib-Gruppe die Therapie für ≥ 2 Jahre im Vergleich zu 5 (3,9 %) Patientinnen in der Placebo-Gruppe. In der Olaparib-Gruppe wurden insgesamt 18 (13,2 %) der Patientinnen für ≥ 5 Jahre behandelt, verglichen mit 1 (0,8 %) der Patientinnen in der Placebo-Gruppe.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, indem sie in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS für Olaparib im Vergleich zu Placebo zeigte mit einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,35 (95%-KI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; Median 8,4 Monate Olaparib versus 4,8 Monate Placebo). Bei der finalen OS-Analyse (Datenschnitt [*Data cut off*, DCO] 9. Mai 2016) bei 79 % Datenreife betrug die HR für den Vergleich von Olaparib mit Placebo 0,73 (95%-KI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [erreichte nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau von $< 0,0095$]; Median 29,8 Monate Olaparib versus 27,8 Monate Placebo).

Eine vorab geplante Subgruppenanalyse des *BRCA*-Mutationsstatus identifizierte Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem Ovarialkarzinom ($n=136$, 51,3 %) als die Subgruppe mit dem größten klinischen Nutzen aus der Olaparib-Erhaltungsmonotherapie. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation nicht erforderlich (der *BRCA*-Mutationsstatus wurde bei einigen Patientinnen retrospektiv bestimmt); 10 Patientinnen im Olaparib-Arm und 10 Patientinnen im Placebo-Arm hatten eine somatische *BRCA1/2*-Mutation. Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen, daher sind alle p-Werte nominal.

Bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation ($n=136$) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf PFS, TFST und TSST. Die mediane PFS-Verbesserung betrug 6,9 Monate im Vergleich zu Placebo bei mit Olaparib behandelten Patientinnen (HR 0,18; 95%-KI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; Median 11,2 Monate versus 4,3 Monate). Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Auswertung des PFS überein. Bei der finalen Analyse (DCO 9. Mai 2016) war die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 9,4 Monate länger (HR 0,33; 95%-KI 0,22-0,49; $p < 0,00001$; Median 15,6 Monate versus 6,2 Monate). Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 6,1 Monate länger (HR 0,43; 95%-KI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; Median 21,4 Monate versus 15,3 Monate). Für den sekundären Endpunkt OS betrug die HR für Olaparib versus Placebo 0,62 (95%-KI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; Median 34,9 Monate versus 30,2 Monate) (Tabelle 2). In der mit Olaparib behandelten Gruppe setzten 28,4 % der Patientinnen die Therapie über ≥ 2 Jahre fort und 14,9 % über ≥ 5 Jahre. In der Placebo-Gruppe setzten 8,1 % der Patientinnen die

Therapie über ≥ 2 Jahre fort und 1,6 % über ≥ 5 Jahre. Innerhalb der Population mit *BRCA*-Mutation betrug die Krankheitskontrollrate in Woche 24 bei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe 57 % bzw. 24 % in der Placebo-Gruppe.

In Bezug auf die von den Patientinnen berichteten Symptome oder bei HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapie–Ovarian total score* (FACT-O total), wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo beobachtet.

Die Hauptergebnisse der Studie 19 für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation sind in Tabelle 2 und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem PSR-Ovarialkarzinom in Studie 19

PFS (DCO 30. Juni 2010)	N (Ereignisse/ Patientinnen) (%)	Median PFS (Monate)	HR^a	95%-KI	p-Wert* (zweiseitig)
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- eine Approximation von PFS2 (DCO 09. Mai 2016)	N	Median TSST (Monate)	HR^a	95%-KI	p-Wert (zweiseitig)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73 % Datenreife) (DCO 09. Mai 2016)	N	Median OS (Monate)	HR^a	95%-KI	p-Wert (zweiseitig)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

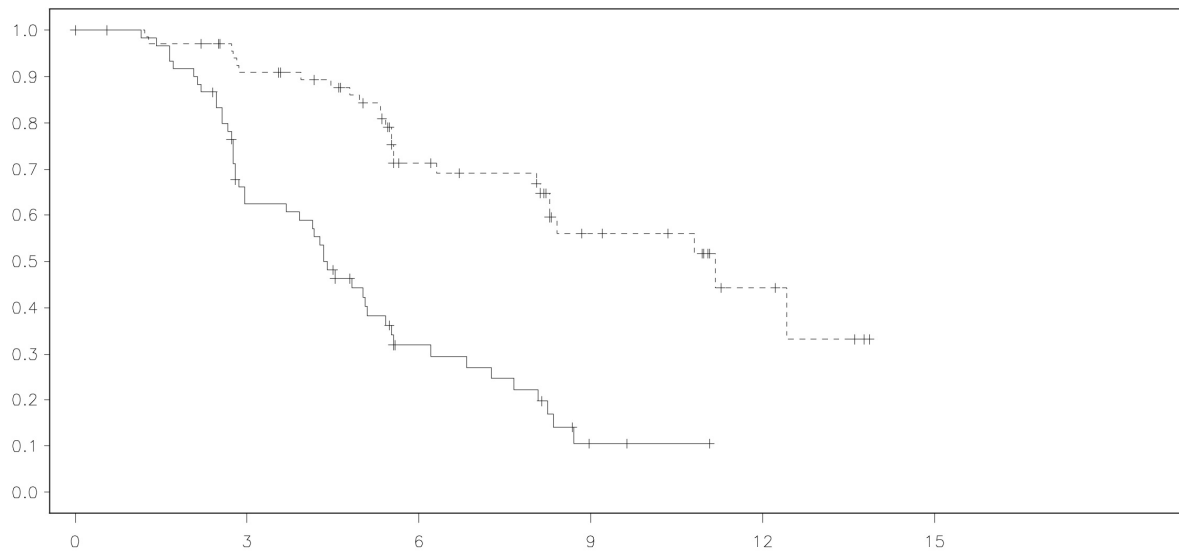
* Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen.

^a HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde unter Verwendung des *Cox Proportional Hazards Models* mit Faktoren für Behandlung, ethnische Herkunft, Sensitivität gegenüber Platin und Ansprechen auf die letzte Platintherapie durchgeführt.

^b Ungefähr ein Viertel der mit Placebo behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit *BRCA*-Mutation (14/62; 22,6 %) erhielt einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

^N Anzahl von Ereignissen/Anzahl von randomisierten Patientinnen; bd: zweimal täglich; OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); TSST: *Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod).

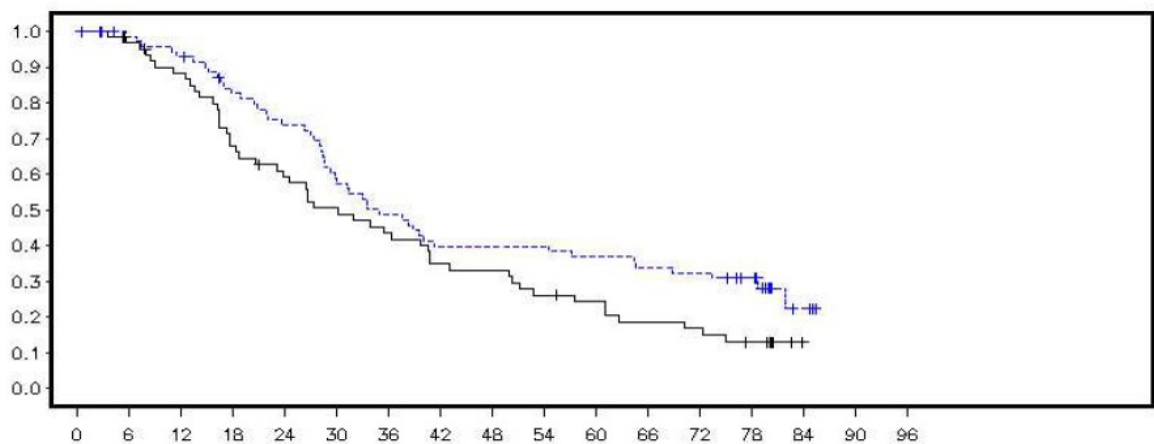
Abbildung 1 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für PFS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (53 % Datenreife-Beurteilung durch den Prüfarzt)



Monate	0	3	6	9	12	15
n-Olaparib	74	59	34	15	5	0
n-Placebo	62	35	13	2	0	0

-----Olaparib 400 mg zweimal täglich, _____ Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = PFS (*progression-free survival*, progressionsfreies Überleben),
n-Olaparib = Anzahl der Risikopatientinnen - Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatientinnen - Placebo

Abbildung 2 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für OS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (73 % Datenreife)



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

-----Olaparib 400 mg zweimal täglich, ____ Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), n-Olaparib = Anzahl der Risikopatienten - Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten - Placebo

In Studie 19 wurden 20 Patientinnen mit einer somatischen *BRCA*-Mutation im Tumor (eine Mutation im Tumorgewebe, aber Wildtyp in der Keimbahn) identifiziert. Die begrenzten Daten für diese Patientinnen mit somatischer *BRCA*-Mutation im Tumor (*sBRCA*) zeigen, dass bei Patientinnen, die Olaparib erhielten, im Vergleich zu Placebo über weniger Progressions- oder Todes-Ereignisse berichtet wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3 Zusammenfassung für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben: *sBRCA*-mutierte Population in Studie 19

	N Ereignisse/Patientinnen (%)
PFS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
OS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lynparza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olaparib ist bei zweimal täglicher 400-mg-Dosierung der Kapseln durch eine apparente Plasma-Clearance von ~ 8,6 l/h, ein apparentes Verteilungsvolumen von ~ 167 l und eine terminale Halbwertszeit von 11,9 Stunden gekennzeichnet.

Resorption

Nach einer oralen Anwendung von Olaparib als Kapsel-Formulierung erfolgt die Resorption schnell mit Plasma-Spitzenkonzentrationen, die typischerweise zwischen 1 und 3 Stunden nach der Dosierung erreicht werden. Bei Mehrfachdosierung gibt es keine nennenswerte Akkumulation, wobei *Steady-state*-Konzentrationen innerhalb von ~ 3 bis 4 Tagen erreicht werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamte die Resorptionsgeschwindigkeit (t_{max} wurde um 2 Stunden verzögert) und erhöhte das Ausmaß der Resorption von Olaparib marginal (die AUC war um ca. 20 % erhöht). Daher wird empfohlen, dass die Patientinnen Lynparza mindestens 1 Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung beträgt ungefähr 82 % bei klinisch relevanten Konzentrationen von 10 µg/ml .

In vitro war die humane Plasmaproteinbindung von Olaparib dosisabhängig; die gebundene Fraktion betrug ungefähr 91 % bei 1 µg/ml und reduzierte sich auf 82 % bei 10 µg/ml und auf 70 % bei 40 µg/ml. In Lösungen von gereinigtem Eiweiß betrug die an Albumin gebundene Olaparib-Fraktion unabhängig von den Olaparib-Konzentrationen ca. 56 %. Bei Verwendung des gleichen Assays betrug die an saures Alpha-1-Glykoprotein gebundene Fraktion 29 % bei 10 µg/ml mit der Tendenz einer abnehmenden Bindung bei höheren Konzentrationen.

Biotransformation

In vitro waren CYP3A4/5 nachweislich die Enzyme, die hauptsächlich für den Metabolismus von Olaparib verantwortlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-Olaparib an Patientinnen machte unverändertes Olaparib den Hauptanteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus (70 %). Dies war auch die Hauptkomponente, die sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden wurde (15 % bzw. 6 % der Dosis). Olaparib wird extensiv verstoffwechselt. Die Verstoffwechslung war hauptsächlich auf Oxidationsreaktionen zurückzuführen, wobei viele der entstandenen Komponenten danach Glukuronid- bzw. Sulfatkonjugation ausgesetzt waren. Im Plasma, im Urin und in den Fäzes wurden bis zu 20, 37 bzw. 20 Metaboliten nachgewiesen, wobei deren Hauptanteil < 1 % der dosierten Substanz repräsentierten. Ein Piperazin-3-ol-Anteil mit geöffnetem Ring und zwei monooxygenierte Metaboliten (jeder ~10 %) waren die beiden hauptsächlich zirkulierenden Komponenten, wobei einer der monooxygenierten Metaboliten auch der Hauptmetabolit in den Exkrementen war (6 % bzw. 5 % der Radioaktivität im Urin und in den Fäzes).

In vitro führte Olaparib zu einer geringen/keiner Hemmung von UGT2B7 oder der CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Es ist nicht davon auszugehen, dass es ein klinisch signifikanter zeitabhängiger Inhibitor eines dieser CYP-Enzyme ist. Olaparib inhibierte UGT1A1 *in vitro*, PBPK-Simulationen lassen jedoch darauf schließen, dass dies keine klinische Bedeutung hat. *In vitro* ist Olaparib ein Substrat für den Effluxtransporter P-gp, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies eine klinische Bedeutung hat (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Daten zeigen ebenfalls, dass Olaparib kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP oder MRP2 ist, und dass es kein Inhibitor von OATP1B3, OAT1 oder MRP2 ist.

Elimination

Nach einer Einmalgabe von ¹⁴C-Olaparib wurden ~ 86 % der dosierten Radioaktivität innerhalb einer 7-tägigen Sammelperiode zurückgewonnen, davon ~ 44 % im Urin und ~ 42 % in den Fäzes. Der Hauptanteil des Materials wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

In populationsbasierten PK-Analysen waren Patientenalter, Körpergewicht oder ethnische Herkunft (einschließlich weißer und japanischer Patientinnen) keine signifikanten Kovariaten.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) war, verglichen mit Patientinnen mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 24 % und die C_{max} um 15 % erhöht. Bei Patientinnen mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosis-Anpassung von Lynparza erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) war, verglichen mit Patientinnen mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 44 % und die C_{max} um 26 % erhöht. Für Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Anpassung der Lynparza-Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Daten vor.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Verglichen mit Patientinnen mit normaler Leberfunktion ist bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A) die AUC um 15 % und C_{max} um 13 % erhöht und bei Patientinnen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation B) ist die AUC um 8 % erhöht und C_{max} um 13 % verringert. Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Anpassung der Lynparza-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Olaparib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Olaparib zeigte kein mutagenes Potenzial, war aber *in vitro* in Säugetierzellen klastogen. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Olaparib Mikronuclei im Knochenmark. Diese Klastogenität ist konsistent mit der bekannten Pharmakologie von Olaparib und weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Mehrfachdosen-Toxizität

Im Rahmen von Mehrfachdosen-Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden von bis zu 6 Monaten Dauer wurden tägliche orale Olaparib-Dosen gut vertragen. Das hauptsächliche Zielorgan in Bezug auf Toxizität war bei beiden Spezies das Knochenmark mit damit verbundenen Veränderungen der peripheren hämatologischen Parameter. Diese Veränderungen waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung reversibel. Bei Ratten wurden auch minimale degenerative Effekte auf den Gastrointestinaltrakt beobachtet. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Exposition auf. Studien mit humanen Knochenmarkszellen zeigten in *ex-vivo*-Assays ebenfalls, dass die direkte Exposition gegenüber Olaparib zur Toxizität in Knochenmarkszellen führen kann.

Reproduktionstoxizität

Im Rahmen einer Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten, bei der Ratten den Wirkstoff bis zur Implantation erhielten, wurde zwar bei einigen Tieren ein verlängerter Sexualzyklus beobachtet, das Paarungsverhalten und die Trächtigkeitsrate waren aber nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine leichte Reduktion des embryo-fetalen Überlebens.

Im Rahmen von Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und in Dosen, die keine signifikante Toxizität beim Muttertier induzierten, führte Olaparib zu einem reduzierten embryo-fetalen Überleben, zu einem reduzierten fetalen Gewicht und zu fetalen Entwicklungsanomalien, einschließlich schwerer Fehlbildungen der Augen (z. B. Anophthalmus, Mikrophthalmus), Fehlbildungen der Wirbelsäule/Rippen sowie viszeraler und skelettaler Anomalien.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden mit Olaparib nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Gellan Gummi (E418)

Kaliumacetat

Drucktinte

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Kapseln, die eingefroren waren, müssen entsorgt werden.

Bis zu 3 Monate lang können Lynparza-Kapseln bei Temperaturen nicht über 30 °C gelagert werden. Nach diesem Zeitraum müssen die Kapseln entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Plastikflasche mit kindergesichertem Verschluss, die 112 Hartkapseln enthält. Packung mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-15185 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 100 mg Filmtabletten

Lynparza 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lynparza 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib.

Lynparza 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Lynparza 100 mg Filmtabletten

Gelbe bis dunkelgelbe, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „OP100“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

Lynparza 150 mg Filmtabletten

Grüne bis grün/graue, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „OP150“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *high-grade* epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Dosierung

Lynparza ist als 100-mg- und 150-mg-Tablette erhältlich.

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Therapie beginnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Für eine erneute Behandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Wichtige Unterschiede in der Dosierung zwischen Lynparza-Tabletten und -Kapseln

Lynparza-Tabletten (100 mg und 150 mg) dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza-Kapseln (50 mg) ausgetauscht werden aufgrund von Unterschieden in der Dosierung und der Bioverfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform. Die spezifischen Dosierungsempfehlungen für die jeweilige Darreichungsform müssen daher eingehalten werden.

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter von 75 Jahren und älter vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2).

Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit

und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patientinnen nicht untersucht wurden.

Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung

Für Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4

Für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Lynparza-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und somit weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Lynparza-Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Bei Patientinnen, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger (CTCAE-Grad 1 oder 2) Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8).

Sollte eine Patientin eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Inzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patientinnen, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-*Follow-up*) erhielten, betrug < 1,5 % und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 2 Jahren; Daten mit einer längeren Expositionsdauer sind begrenzt. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patientinnen zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Trägerinnen einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (*gBRCA1/2*). Einige der Patientinnen hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und die Patientin entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei < 1,0 % der Patientinnen berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine Patientin, die bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42 % (90%-KI: 33-52 %) und die durchschnittliche AUC um 170 % (90%-KI: 144-197 %) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 71 % (90%-KI: 76-67 %) und die durchschnittliche AUC um 87 % (90%-KI: 89-84 %) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Lynparza nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann. Das Ausmaß der Wirkung von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Lynparza zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib inhibiert CYP3A4 *in vitro* und es wird angenommen, dass Olaparib *in vivo* ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patientinnen, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 mit hoher Wahrscheinlichkeit von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-gp kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patientinnen, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Mit Anastrozol oder Letrozol wurde keine signifikante Wechselwirkung beobachtet, wohingegen Tamoxifen die Olaparib-Exposition um 27 % verringerte. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht bekannt. Olaparib hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tamoxifen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollten eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patientinnen, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel

auftreten. Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Lynparza-Monotherapie kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patientinnen, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel und Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1.248 Patientinnen, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der therapeutischen Indikation und der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patientinnen ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen	
	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig Anämie^a</p> <p>Häufig Neutropenie^a, Thrombozytopenie^a, Leukopenie^a</p> <p>Gelegentlich Lymphopenie</p>	<p>Sehr häufig Anämie^a</p> <p>Häufig Neutropenie^a, Thrombozytopenie^a, Leukopenie^a</p> <p>Gelegentlich Lymphopenie</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Häufig Hautausschlag^a</p> <p>Gelegentlich Überempfindlichkeit^a, Dermatitis^a</p>	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Sehr häufig Verminderter Appetit</p>	<p>Gelegentlich Verminderter Appetit</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie</p>	<p>Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen</p>

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a	Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie Häufig Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	Häufig Anstieg des Kreatininwertes im Blut Gelegentlich Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens ^b	Gelegentlich Anstieg des Kreatininwertes im Blut

^a Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) Anämie, Abnahme des Hämoglobinwertes, Abnahme der Anzahl roter Blutzellen, Erythropenie und Abnahme des Hämatokritwertes ein; Neutropenie schließt die PTs Neutropenie, Granulozytopenie, Abnahme der Granulozytenanzahl und Abnahme der Neutrophilenanzahl, febrile Neutropenie, neutropenische Infektion und neutropenische Sepsis ein; Thrombozytopenie schließt die PTs Thrombozytopenie, Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung und Abnahme des Thrombokritwertes ein; Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PTs Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, exfoliativer Hautausschlag und generalisiertes Erythem ein; Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel ein; Dermatitis schließt die PTs Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein.

^b Repräsentiert die Inzidenz von Laborergebnissen von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*, ULN), nicht die Inzidenz gemeldeter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3 , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In SOLO2 betrug die Inzidenz von Anämie 43,6 % (19,5 % mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Reduzierungen der Dosierung sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 16,9 %, 8,2 % bzw. 3,1 %. 17,9 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen.

Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 20 %, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 15 %, Thrombozyten 5 %, Lymphozyten 30 % und Leukozyten 20 % (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 55 %. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blut-Kreatininspiegel ca. 15 %. Daten einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23 % gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90 % der Patientinnen hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10 % von CTCAE-Grad 1.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patientinnen intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥ 75 Jahre) und Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und die Patientin symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX46

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Olaparib ist ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), von dem gezeigt wurde, dass er als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien *in vitro* das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und *in vivo* das Tumorwachstum hemmt.

PARP-Enzyme werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-(BER)-Enzyme zu erleichtern. Wenn Olaparib an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP bindet, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Bei replizierenden Zellen führt dies zu DNA-Doppelstrangbrüchen (*double-strand breaks*, DSBs), wenn die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt treffen. In normalen Zellen werden diese DNA-DSBs durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) repariert. Bei Krebsarten, denen funktionelle Komponenten der HRR fehlen, z. B. BRCA1- oder 2, können DNA-DSBs nicht exakt oder wirksam repariert werden. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, wie der klassische *non-homologous end joining* (NHEJ) *pathway*, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen eine hohe Last an DNA-Schäden aufweisen. Liegen keine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen vor, kann der HRR-Weg durch andere Mechanismen beeinträchtigt werden, die kausative Anomalie und Penetranz sind jedoch nicht vollständig geklärt. Das Fehlen eines vollständig funktionellen HRR-Wegs ist eines der Schlüsselmerkmale einer Platinsensitivität beim Ovarialkarzinom und anderen Krebsarten.

Im Rahmen von *BRCA1/2*-defizienten *in-vivo*-Modellen führte die Gabe von Olaparib nach einer Platin-Behandlung, verglichen mit einer Platin-Behandlung allein, zu einer Verzögerung der Tumorprogression und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die mit der Phase der Olaparib-Erhaltungstherapie korrelierte.

Nachweis der *BRCA1/2*-Mutation

Wenn der *BRCA1/2*-Mutationsstatus bestimmt wird, sollte dies von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode durchgeführt werden.

Für Patientinnen, die auf Mutationen der Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene 1/2 (*breast cancer susceptibility genes*, *BRCA1/2*) getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

SOLO2-Studie (D0816C00002)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Keimbahn-*BRCA1/2*-mutiertem Platin-sensitivem rezidivierendem (PSR) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Lynparza-Erhaltungstherapie (300 mg [2 x 150-mg-Tabletten] zweimal täglich), eingenommen bis zur Progression, mit einer Behandlung mit Placebo bei 295 Patientinnen mit *high-grade* serösem oder endometrioidem PSR-Ovarialkarzinom (2:1 Randomisierung: 196 Olaparib und 99 Placebo), die nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie immer noch auf die Behandlung ansprachen (CR [*complete response*, vollständiges Ansprechen] oder PR [*partial response*, teilweises Ansprechen]).

In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die zwei oder mehr Platin-basierte Behandlungen erhalten hatten und deren Krankheit > 6 Monate nach Abschluss der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie erneut aufgetreten war. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung.

Bei allen Patientinnen lag bei Baseline der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn (*gBRCA1/2m*) vor. Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen konnten entweder mittels eines Keimbahn-Tests im Blut über einen lokalen Test oder den Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*[®]-Test oder mittels einer Untersuchung einer Tumorprobe unter Verwendung eines lokalen Tests identifiziert werden. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 4,7 % (14/295) der randomisierten Patientinnen nachgewiesen.

Demografische und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Olaparib- und Placebo-Armen insgesamt ausgewogen. Das mediane Alter in beiden Armen betrug 56 Jahre. Bei > 80 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Seröse Histologie trat am häufigsten auf (> 90 %), eine endometrioiden Histologie wurde bei 6 % der Patientinnen berichtet. Im Olaparib-Arm hatten 55 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 45 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatten 61 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 39 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Die meisten Patientinnen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (81 %). Bei 60 % der Patientinnen betrug das Platin-freie Intervall > 12 Monate und bei 40 % der Patientinnen > 6-12 Monate. 47 % der Patientinnen hatten vollständig und 53 % partiell auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen. Im Olaparib- bzw. Placebo-Arm hatten 17 % bzw. 20 % der Patientinnen zuvor Bevacizumab erhalten.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (PFS2); OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungsabbruch oder Tod (*time from randomisation to discontinuation of treatment or death*, TDT), Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (*time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*, TFST), Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod (*time from randomisation to start of second subsequent anti-cancer therapy or death*, TSST) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, indem sie eine statistisch signifikante Verbesserung des durch den Prüfarzt festgestellten PFS für Olaparib im Vergleich zu Placebo zeigte mit einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,30 (95%-KI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; Median 19,1 Monate Olaparib versus 5,5 Monate Placebo). Die Beurteilung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten, unabhängigen, zentralen, radiologischen Kontrolle des PFS überein (HR 0,25; 95%-KI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; Median 30,2 Monate Olaparib und 5,5 Monate Placebo). Zum Zeitpunkt 2 Jahre waren 43 % der mit Olaparib behandelten Patientinnen progressionsfrei im Vergleich zu nur 15 % der mit Placebo behandelten Patientinnen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit *gBRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie ist in Tabelle 2 und Abbildung 1 aufgeführt.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit *gBRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie

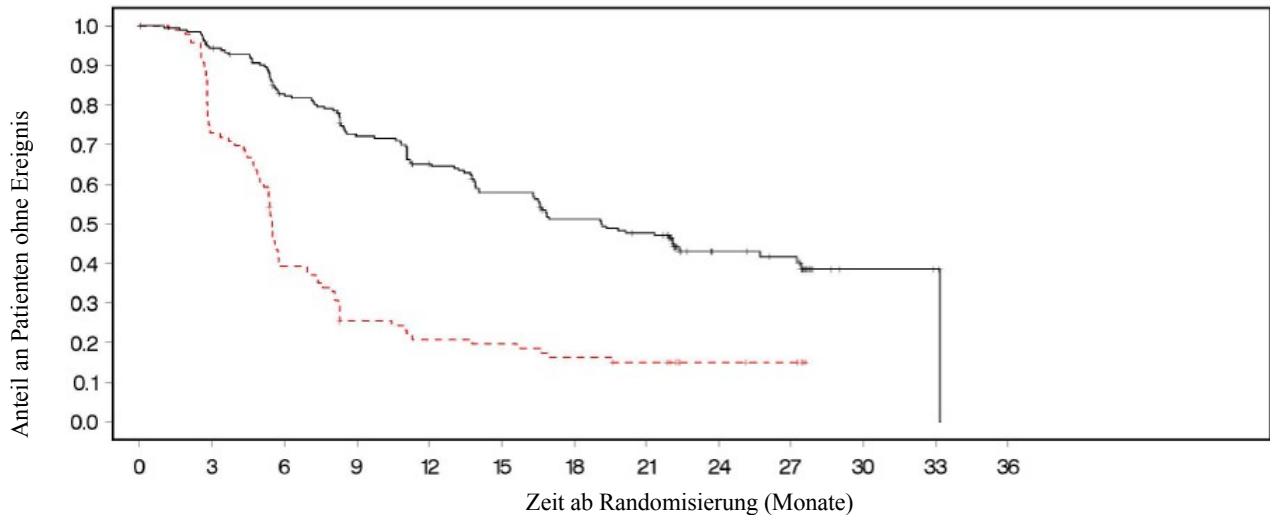
	Olaparib 300 mg Tablette bd	Placebo
PFS (63 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediane Zeit (Monate) (95%-KI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)

HR (95%-KI) ^a	0,30 (0,22-0,41)
p-Wert (zweiseitig)	p<0,0001

^a HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Log-Rank-Tests, die Stratifizierung erfolgte anhand des Ansprechens auf vorhergehende Platin-haltige Chemotherapie (CR oder PR) und Zeit bis zur Krankheitsprogression (>6-12 Monate und >12 Monate) nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie.

bd: zweimal täglich; PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall

Abbildung 1 SOLO2: Kaplan-Meier-Plot für PFS bei Patientinnen mit *gBRCA1/2m* PSR-Ovarialkarzinom (63 % Datenreife - Beurteilung durch den Prüfarzt)



----- Placebo bd ----- Olaparib 300 mg bd
Anzahl der Risiko-Patientinnen:

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

bd zweimal täglich; PFS: Progressionsfreies Überleben

Die sekundären Endpunkte TFST und PFS2 zeigten eine anhaltende und statistisch signifikante Verbesserung unter Olaparib im Vergleich zu Placebo (Tabelle 3).

Tabelle 3 Zusammenfassung von Ergebnissen wichtiger sekundärer Endpunkte bei Patientinnen mit *gBRCA1/2m*-PSR-Ovarialkarzinom der SOLO2-Studie

	Olaparib 300 mg Tablette bd	Placebo
TFST (58 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediane Zeit (Monate) (95%-KI)	27,9 (22,6-NE)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95%-KI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
p-Wert* (zweiseitig)	p<0,0001	
PFS2 (40 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediane Zeit (Monate) (95%-KI)	NE (24,1-NE)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95%-KI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
p-Wert (zweiseitig)	p=0,0002	

* Nicht kontrolliert für Multiplizität

^a HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines Log-Rank-Tests, die Stratifizierung erfolgte anhand des Ansprechens auf die vorhergehende Platin-haltige Chemotherapie (CR oder PR) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression (>6-12 Monate und >12 Monate) nach der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie.

bd zweimal täglich; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; PFS2: *time from randomisation to second progression or death* (Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod); TFST: *Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod).

Bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei Studieneinschluss (Zielläsionen bei Behandlungsbeginn) wurde eine objektive Ansprechrate von 41 % im Lynparza-Behandlungsarm versus 17 % unter Placebo erreicht. Von den mit Lynparza behandelten Patientinnen mit einer nachweisbaren Erkrankung bei Studienbeginn (Ziel- oder Nicht-Zielläsionen bei Behandlungsbeginn) zeigten 15,0 % ein vollständiges Ansprechen im Vergleich zu 9,1 % der Patientinnen unter Placebo.

Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer mit Olaparib 19,4 Monate und 5,6 Monate unter Placebo. Die Mehrzahl der Patientinnen behielt die Anfangsdosierung von Olaparib von 300 mg zweimal täglich bei. Die Inzidenz von Unterbrechungen, Reduktionen oder Beendigungen der Dosierung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrug 45,1 %, 25,1 % bzw. 10,8 %. Dosisunterbrechungen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten der Therapie auf und Dosisreduktionen in den ersten 3-6 Monaten der Therapie. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechung oder Dosisreduzierung führten, waren Anämie, Übelkeit und Erbrechen.

Patienten-berichtete Ergebnisse (*patient-reported outcome*, PRO) zeigten keinen Unterschied für mit Olaparib behandelte Patientinnen verglichen mit Placebo, festgestellt anhand der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im *Trial Outcome Index* (TOI) des *Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian* (FACT-O).

Studie 19 (D0810C00019)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie zur Behandlung des PSR-Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms nach einer Behandlung mit zwei oder mehr Platin-haltigen Therapien wurden in einer großen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19) untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Lynparza-Kapseln (400 mg [8 x 50-mg-Kapseln] zweimal täglich), eingenommen bis zur Progression, mit einer Behandlung mit Placebo bei 265 Patientinnen (136 Olaparib und 129 Placebo) mit PSR *high-grade* serösem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss einer Platin-haltigen Chemotherapie noch auf die Behandlung ansprachen (CR oder PR). Der primäre Endpunkt war PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüferarzt unter Verwendung von RECIST 1.0. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten OS, Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR), definiert als bestätigte CR/PR + SD (stabile Erkrankung), HRQoL und krankheitsbezogene Symptome. Exploratorische Analysen von TFST und TSST wurden ebenfalls durchgeführt.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen, deren Krankheit > 6 Monate nach Abschluss der vorletzten Platin-basierten Chemotherapie erneut aufgetreten war. Für den Einschluss in die Studie war der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation nicht erforderlich (der *BRCA*-Mutationsstatus wurde bei einigen Patientinnen retrospektiv bestimmt). Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung. Nach einer Progression während der Behandlung mit Olaparib war eine erneute Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt.

Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen wurden entweder mittels eines Keimbahn-Tests im Blut über einen lokalen Test oder den *Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis*[®]-Test oder mittels einer Untersuchung einer Tumorprobe unter Verwendung eines von *Foundation Medicine* durchgeführten Tests identifiziert. *Large Rearrangements* in den *BRCA1/2*-Genen wurden bei 7,4 % (10/136) der randomisierten Patientinnen nachgewiesen.

Demografische- und Baseline-Charakteristika zwischen den Olaparib- und Placebo-Armen waren insgesamt ausgewogen. Das mediane Alter in beiden Armen betrug 59 Jahre. Bei > 86 % der Patientinnen war das Ovarialkarzinom der primäre Tumor. Im Olaparib-Arm hatten 44 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 56 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatten 49 % der Patientinnen nur 2 vorangegangene Therapielinien, während 51 % der Patientinnen 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten hatten. Die meisten Patientinnen hatten den ECOG-*Performance*-Status 0 (77 %). Bei 60 % der Patientinnen betrug das Platin-freie Intervall > 12 Monate und bei 40 % der

Patientinnen > 6-12 Monate. 45 % der Patientinnen hatten vollständig und 55 % partiell auf die vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie angesprochen. Im Olaparib- bzw. Placebo-Arm hatten 6 % bzw. 5 % der Patientinnen zuvor Bevacizumab erhalten.

Die Studie erreichte ihr Primärziel, indem sie in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo zeigte mit einer HR von 0,35 (95%-KI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; Median 8,4 Monate Olaparib versus 4,8 Monate Placebo). Bei der finalen OS-Analyse (Datenschnitt [*Data cut off*, DCO] 9. Mai 2016) bei 79 % Datenreife betrug die Hazard Ratio für den Vergleich von Olaparib mit Placebo 0,73 (95%-KI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [erreichte nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau von $< 0,0095$]; Median 29,8 Monate Olaparib versus 27,8 Monate Placebo). In der mit Olaparib behandelten Gruppe setzten 23,5 % ($n=32/136$) der Patientinnen die Therapie über ≥ 2 Jahre fort, verglichen mit 3,9 % ($n=5/128$) der Patientinnen in der Placebogruppe. Wenngleich die Patientenzahlen begrenzt waren, setzten 13,2 % ($n=18/136$) der Patientinnen in der mit Olaparib behandelten Gruppe die Therapie über ≥ 5 Jahre fort, verglichen mit 0,8 % ($n=1/128$) in der Placebogruppe.

Eine vorab geplante Subgruppenanalyse identifizierte Patientinnen mit *BRCAl/2*-mutiertem-Ovarialkarzinom ($n=136$, 51,3 %; einschließlich 20 Patientinnen, bei denen eine somatische Tumor-*BRCAl/2*-Mutation identifiziert wurde) als die Subgruppe, die den größten klinischen Nutzen aus der Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie zog. Ein Nutzen wurde auch bei Patientinnen mit *BRCAl/2*-Wildtyp/Varianten mit unklarer Signifikanz (*BRCAl/2 wt/VUS*) beobachtet, wenn auch in geringerem Ausmaß. Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt bei Patientinnen mit *BRCAl/2*-mutiertem und *BRCAl/2 wt/VUS*-PSR-Ovarialkarzinom in Studie 19 ist in Tabelle 4 aufgeführt und für alle Patientinnen der Studie 19 in Tabelle 4 und der Abbildung 2.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt für alle Patientinnen und für Patientinnen mit *BRCAl/2*-mutiertem und *BRCAl/2 wt/VUS*-PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19

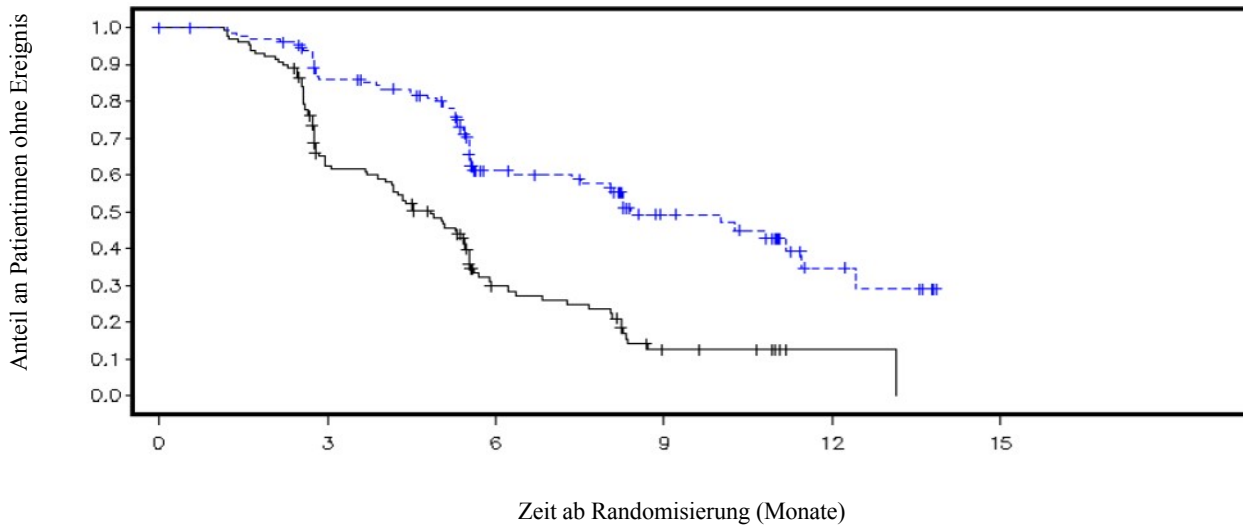
	Alle Patientinnen ^a		<i>BRCAl/2</i> -mutiert		<i>BRCAl/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo
PFS – DCO 30. Juni 2010						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediane Zeit (Monate) (95%- KI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NE)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95%-KI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
p-Wert (zweiseitig)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Alle Patientinnen umfasst die folgenden Subgruppen: *BRCAl/2*-mutiert, *BRCAl/2 wt/VUS* und *BRCAl/2*-Status unbekannt (11 Patientinnen mit unbekanntem Status, nicht als separate Subgruppe dargestellt in der Tabelle)

^b HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 favorisiert Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines *Cox-Proportional-Hazards*-Modells mit Faktoren für die Behandlung, ethnische Herkunft, Sensitivität gegenüber Platin und Ansprechen auf die letzte Platintherapie.

bd: zweimal täglich; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); DCO: Data cut off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht.

Abbildung 2 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für PFS im FAS (58 % Datenreife - Beurteilung durch den Prüfarzt) DCO 30. Juni 2010



Anzahl Risiko-Patientinnen:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd: zweimal täglich; DCO: *Data cut off* (Datenschnitt); FAS: *Full analysis set* (Komplettes Auswertungskollektiv) PFS: *Progression-free survival* (Progressionsfreies Überleben)

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger sekundärer Endpunkte für Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt/VUS* PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19 ist in Tabelle 5 und für alle Patientinnen der Studie 19 in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt.

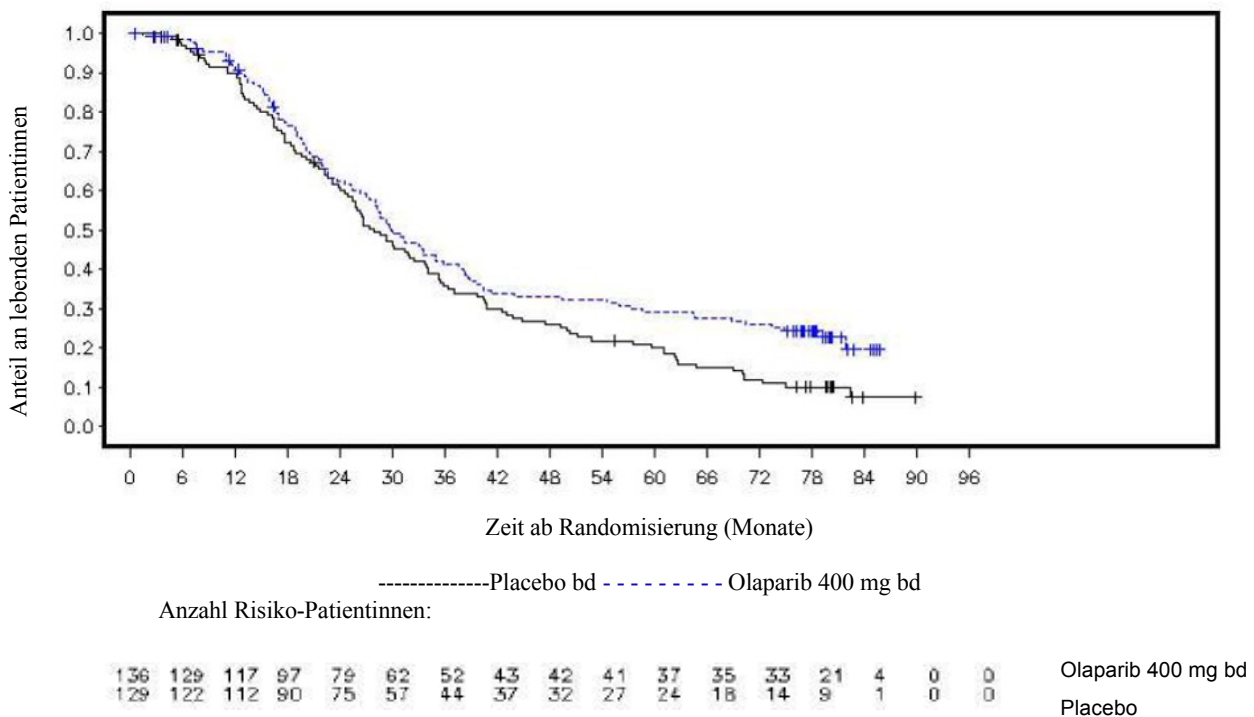
Tabelle 5 Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger sekundärer Endpunkte für alle Patientinnen und für Patientinnen mit *BRCA1/2*-mutiertem und *BRCA1/2 wt/VUS*-PSR-Ovarialkarzinom der Studie 19

	Alle Patientinnen ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutiert		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo
OS - DCO 09. Mai 2016						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediane Zeit (Monate) (95%-KI)	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%-KI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
p-Wert* (zweiseitig)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST - DCO 09. Mai 2016						
Anzahl Ereignisse: Gesamtanzahl Patientinnen (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Alle Patientinnen ^a		BRCA1/2-mutiert		BRCA1/2 wt/VUS	
	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg Kapsel bd	Placebo
Mediane Zeit (Monate) (95%- KI)	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%-KI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
p-Wert* (zweiseitig)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

- * Es gab keine Strategie für multiples Testen für die Subgruppenanalysen oder für TFST aller Patientinnen.
- ^a Alle Patientinnen umfasst die folgenden Subgruppen: BRCA1/2-mutiert, BRCA1/2 wt/VUS und BRCA1/2-Status unbekannt (11 Patientinnen mit unbekanntem Status, nicht als separate Subgruppe dargestellt in der Tabelle)
- ^b HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 favorisiert Olaparib. Die Analyse wurde durchgeführt unter Verwendung eines *Cox-Proportional-Hazards-Modells* mit Faktoren für die Behandlung, ethnische Herkunft, Sensitivität gegenüber Platin und Ansprechen auf die letzte Platintherapie.
- ^c Ungefähr ein Viertel der mit Placebo behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit BRCA-Mutation (14/62; 22,6%) erhielt einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.
- bd: zweimal täglich; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); DCO: Data cut off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; TFST: Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod).

Abbildung 3 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für OS im FAS (79 % Datenreife) DCO 9. Mai 2016



bd (zweimal täglich); DCO Data cut off (Datenschnitt); FAS Full analysis set (Komplettes Auswertungskollektiv); OS: Overall survival (Gesamtüberleben);

Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse betrug die mediane Behandlungsdauer mit Olaparib 8 Monate und 4 Monate mit Placebo. Die Mehrzahl der Patientinnen behielt die Anfangsdosierung von 400 mg Olaparib zweimal täglich bei. Die Inzidenz von Unterbrechungen, Reduktionen oder Beendigungen der Dosierung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrug 34,6 %, 25,7 % bzw. 5,9 %. Dosisunterbrechungen und Reduktionen traten am häufigsten in den ersten 3 Monaten der Therapie auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Therapieunterbrechung oder Dosisreduzierung führten, waren Übelkeit, Anämie, Erbrechen, Neutropenie und Fatigue. Die Inzidenz der Nebenwirkung Anämie betrug 22,8 % (7,4 % mit CTCAE Grad ≥ 3).

Patienten-berichtete Ergebnisse (*patient-reported outcome*, PRO) zeigten keinen Unterschied für mit Olaparib behandelte Patientinnen verglichen mit Placebo, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim *Trial Outcome Index* (TOI) und des *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score* (FACT O total).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lynparza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olaparib bei der 300-mg-Dosierung in Tablettenform wird durch eine apparente Plasma-Clearance von ~ 7 l/h charakterisiert, ein apparentes Verteilungsvolumen von ~ 158 l und eine terminale Halbwertszeit von 15 Stunden. Bei Mehrfachdosierung wurde eine AUC-Anreicherung von 1,8 beobachtet und die PK schien in einem geringen Ausmaß zeitabhängig zu sein.

Resorption

Nach einer oralen Anwendung von Olaparib in Tablettenform (2 x 150 mg) vollzieht sich die Resorption rasch mit mittleren Spitzenplasmakonzentrationen, die typischerweise 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamte die Rate (t_{\max} verzögert um 2,5 Stunden und C_{\max} reduziert um ca. 21 %), beeinträchtigte das Ausmaß der Resorption von Olaparib jedoch nicht signifikant (AUC erhöhte sich um 8 %). Demzufolge kann Lynparza unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die *in vitro*-Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 82 % bei 10 $\mu\text{g/ml}$, was ungefähr C_{\max} entspricht.

In vitro war die humane Plasmaproteinbindung von Olaparib dosisabhängig; die gebundene Fraktion betrug ungefähr 91 % bei 1 $\mu\text{g/ml}$ und reduzierte sich auf 82 % bei 10 $\mu\text{g/ml}$ und auf 70 % bei 40 $\mu\text{g/ml}$. In Lösungen von gereinigtem Eiweiß betrug die an Albumin gebundene Olaparib-Fraktion unabhängig von den Olaparib-Konzentrationen ca. 56 %. Bei Verwendung des gleichen Assays betrug die an saures Alpha-1-Glykoprotein gebundene Fraktion 29 % bei 10 $\mu\text{g/ml}$ mit der Tendenz einer abnehmenden Bindung bei höheren Konzentrationen.

Biotransformation

In vitro waren CYP3A4/5 nachweislich die Enzyme, die hauptsächlich für den Metabolismus von Olaparib verantwortlich sind (siehe Abschnitt 4.5).

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Olaparib an Patientinnen machte unverändertes Olaparib den Hauptanteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus (70 %). Dies war auch die Hauptkomponente, die sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden wurde (15 % bzw. 6 % der Dosis). Olaparib wird extensiv verstoffwechselt. Die Verstoffwechslung war hauptsächlich auf Oxidationsreaktionen zurückzuführen, wobei eine Anzahl der entstandenen Komponenten danach einer Glukuronid- bzw. Sulfatkonjugation ausgesetzt waren. Im Plasma, im Urin und in den Fäzes wurden jeweils bis zu 20, 37 und 20 Metaboliten nachgewiesen, wobei deren Hauptanteil < 1 % der dosierten Substanz repräsentierte. Ein Piperazin-3-ol-Anteil mit geöffnetem Ring und zwei monooxygenierte Metaboliten (jeder ~ 10 %) waren die beiden hauptsächlich zirkulierenden Komponenten, wobei einer der monooxygenierten Metaboliten auch der Hauptmetabolit in den Exkrementen war (6 % bzw. 5 % der Radioaktivität im Urin und in den Fäzes).

In vitro führte Olaparib zu einer geringen/keiner Hemmung von UGT2B7 oder der CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Es ist nicht davon auszugehen, dass es ein klinisch

signifikanter zeitabhängiger Inhibitor eines dieser CYP-Enzyme ist. Olaparib inhibierte UGT1A1 *in vitro*, PBPK-Simulationen lassen jedoch darauf schließen, dass dies keine klinische Bedeutung hat. *In vitro* ist Olaparib ein Substrat für den Effluxtransporter P-gp, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies eine klinische Bedeutung hat (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro-Daten zeigen außerdem, dass Olaparib kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP oder MRP2 ist, und dass es kein Inhibitor von OATP1B3, OAT1 oder MRP2 ist.

Elimination

Nach einer Einmalgabe von ¹⁴C-Olaparib wurden ~ 86 % der dosierten Radioaktivität innerhalb einer 7-tägigen Sammelperiode zurückgewonnen, davon ~ 44 % im Urin und ~ 42 % in den Fäzes. Der Hauptanteil des Materials wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

In populationsbasierten PK-Analysen waren Patientenalter, Körpergewicht oder ethnische Herkunft (einschließlich weißer und japanischer Patientinnen) keine signifikanten Kovariaten.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) war, verglichen mit Patientinnen mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 24 % und die C_{max} um 15 % erhöht. Bei Patientinnen mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosis-Anpassung von Lynparza erforderlich.

Bei Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) war, verglichen mit Patientinnen mit normaler Nierenfunktion, die AUC um 44 % und die C_{max} um 26 % erhöht. Für Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Anpassung der Lynparza-Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) liegen keine Daten vor.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Verglichen mit Patientinnen mit normaler Leberfunktion ist bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A) die AUC um 15 % und C_{max} um 13 % erhöht und bei Patientinnen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation B) ist die AUC um 8 % erhöht und C_{max} um 13 % verringert. Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Anpassung der Lynparza-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Olaparib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Olaparib zeigte kein mutagenes Potenzial, war aber *in vitro* in Säugetierzellen klastogen. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Olaparib Mikronuclei im Knochenmark. Diese Klastogenität ist konsistent mit der bekannten Pharmakologie von Olaparib und weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Mehrfachdosen-Toxizität

Im Rahmen von Mehrfachdosen-Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden von bis zu 6 Monaten Dauer wurden tägliche orale Olaparib-Dosen gut vertragen. Das hauptsächliche Zielorgan in Bezug auf Toxizität war bei beiden Spezies das Knochenmark mit damit verbundenen Veränderungen der peripheren hämatologischen Parameter. Diese Veränderungen waren innerhalb von 4 Wochen nach

Beendigung der Behandlung reversibel. Bei Ratten wurden auch minimale degenerative Effekte auf den Gastrointestinaltrakt beobachtet. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Exposition auf. Studien mit humanen Knochenmarkszellen zeigten in *ex-vivo-Assays* ebenfalls, dass die direkte Exposition gegenüber Olaparib zur Toxizität in Knochenmarkszellen führen kann.

Reproduktionstoxizität

Im Rahmen einer Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten, bei der Ratten den Wirkstoff bis zur Implantation erhielten, wurde zwar bei einigen Tieren ein verlängerter Sexualzyklus beobachtet, das Paarungsverhalten und die Trächtigkeitsrate waren aber nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine leichte Reduktion des embryo-fetalen Überlebens.

Im Rahmen von Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und in Dosen, die keine signifikante Toxizität beim Muttertier induzierten, führte Olaparib zu einem reduzierten embryo-fetalen Überleben, zu einem reduzierten fetalen Gewicht und zu fetalen Entwicklungsanomalien, einschließlich schwerer Fehlbildungen der Augen (z. B. Anophthalmus, Mikrophthalmus), Fehlbildungen der Wirbelsäule/Rippen sowie viszeraler und skelettaler Anomalien.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden mit Olaparib nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

Hypromellose
Macrogol (400)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150-mg-Tableten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu unperforierte Blisterpackung mit 8 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

56 Filmtabletten (7 Blisterpackungen).

Bündelpackung, die 112 (2 Packungen mit 56) Filmtabletten enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Vereinigtes
Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
-
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>PAES: Um die Wirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms zusätzlich zu bestätigen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie D0816C00002, einer randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie, vorzulegen.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>June 2020</p>
<p>PAES: Um die Wirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines somatisch <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms weiter zu bestimmen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine offene, einarmige, nicht-randomisierte, multizentrische Phase-IV-Studie durchzuführen und die Ergebnisse vorzulegen. In die Phase-IV-Studie sollen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, die vollständig oder teilweise auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen und funktionslose <i>BRCA</i>-Mutation(en) der Keimbahn oder des Tumors (somatische <i>BRCA</i>-Mutation) tragen, eingeschlossen werden.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>September 2018</p>
<p>PAES: Um die Wirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines nicht Keimbahn-<i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms als Erhaltungstherapie weiter zu bestimmen und prädiktive Biomarker innerhalb dieser Patientengruppe zu untersuchen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie D0816C00020 (OPINION), einer einarmigen, nicht verblindeten, multizentrischen Phase-IIIb-Studie zur Erhaltungstherapie bei PSR nicht Keimbahn-<i>BRCA</i>-mutierten Ovarialkarzinom Patientinnen, die nach einer Platin-haltigen Chemotherapie vollständig oder partiell ansprechen, vorzulegen.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>Juni 2021</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND
UMKARTON**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Tabletten um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE/ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
112 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Tabletten um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 100 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 150 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG – einschließlich der Blue box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 100 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Bündelpackung mit 112 (2 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG – einschließlich der Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 150 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Bündelpackung mit 112 (2 Packungen zu je 56) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

INNERER UMKARTON - ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 100 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

56 Filmtabletten

Bestandteil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

INNERER UMKARTON - ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 150 mg Filmtabletten
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

56 Filmtabletten

Bestandteil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Stellen Sie nicht auf Lynparza-Kapseln um, es sei denn, es ist eine Anweisung Ihres Arztes.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN, FALLS ZUTREFFEND

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 100 mg Tabletten
Olaparib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 150 mg Tabletten
Olaparib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lynparza 50 mg Hartkapseln Olaparib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?
3. Wie ist Lynparza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?

Was Lynparza ist und wie es wirkt

Lynparza enthält den Wirkstoff Olaparib. Olaparib ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen, das PARP-Hemmer (Poly[Adenosindiphosphat-Ribose]-Polymerase-Hemmer) genannt wird.

PARP-Hemmer können bei Patientinnen mit Mutationen (Veränderungen) von bestimmten Genen, *BRCA* (*breast cancer gene* = Brustkrebs-Gen) genannt, bei denen das Risiko besteht, an bestimmten Arten von Krebs zu erkranken, das Absterben von Krebszellen hervorrufen, indem sie ein Enzym blockieren, das dabei hilft, die DNA zu reparieren.

Wofür Lynparza angewendet wird

Lynparza wird angewendet zur Behandlung einer bestimmten Art von Eierstockkrebs, die als „*BRCA*-mutierter Eierstockkrebs“ bezeichnet wird. Es wird angewendet, nachdem der Krebs auf eine vorherige Behandlung mit einer Platin-basierten Standard-Chemotherapie angesprochen hat. Anhand eines Tests wird festgestellt, ob Sie *BRCA*-mutierten Krebs haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?

Lynparza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Olaparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

- wenn Sie stillen (siehe weiter unten im Abschnitt 2 für weitere Informationen).

Nehmen Sie Lynparza nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Lynparza mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor oder während der Behandlung mit Lynparza:

- wenn bei Ihnen in Blutuntersuchungen eine niedrige Anzahl von Blutzellen festgestellt wurde. Dabei kann es sich um eine niedrige Anzahl roter oder weißer Blutkörperchen oder eine niedrige Anzahl Blutplättchen handeln. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen über diese Nebenwirkungen, einschließlich der Anzeichen und Symptome, auf die Sie achten müssen (z. B. Fieber oder Infektionen, blaue Flecken oder Blutungen). In seltenen Fällen können diese ein Anzeichen für schwerwiegende Einschränkungen der Knochenmarksfunktion sein, wie das „myelodysplastische Syndrom“ (MDS) oder „akute myeloische Leukämie“ (AML).
- wenn die Beschwerden Atemnot, Husten oder keuchende Atmung bei Ihnen neu auftreten oder sich verschlimmern. Eine geringe Anzahl der mit Lynparza behandelten Patientinnen berichtete über eine Lungenentzündung (Pneumonitis). Eine Pneumonitis ist eine ernste Erkrankung, die häufig eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich machen kann.

Wenn Sie denken, dass eine dieser Angaben möglicherweise auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor oder während der Behandlung mit Lynparza.

Tests und Untersuchungen

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Lynparza Blutuntersuchungen durchführen.

Ein Bluttest wird durchgeführt:

- vor der Behandlung
- monatlich während des ersten Behandlungsjahres
- nach dem ersten Jahr der Behandlung in regelmäßigen Abständen, die von Ihrem Arzt festgelegt werden.

Wenn die Anzahl Ihrer Blutzellen auf einen niedrigen Wert absinkt, benötigen Sie möglicherweise eine Bluttransfusion (bei der Sie neues Blut oder Blutprodukte von einem Spender erhalten).

Einnahme von Lynparza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Dies ist notwendig, da Lynparza die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andere Arzneimittel können ebenfalls die Wirkweise von Lynparza beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder eine Einnahme beabsichtigen:

- andere Arzneimittel gegen Krebserkrankungen
- eine Impfung oder ein Arzneimittel, das das Immunsystem unterdrückt, da Sie möglicherweise engmaschig überwacht werden müssen
- Itraconazol, Fluconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Proteaseinhibitoren, verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir, Nevirapin, Efavirenz – zur Behandlung von viralen Infektionen, einschließlich HIV
- Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TBC)

- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital – als Schlafmittel oder zur Behandlung von Krampfanfällen und Epilepsie
- pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*) – diese werden hauptsächlich bei Depressionen eingesetzt
- Digoxin, Diltiazem, Furosemid, Verapamil, Valsartan – zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Bluthochdruck
- Bosentan – zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lunge
- Statine, z. B. Simvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin – zur Senkung der Cholesterinspiegel im Blut
- Dabigatran – zur Blutverdünnung
- Glibenclamid, Metformin, Repaglinid – zur Behandlung von Diabetes
- Mutterkornalkaloide – zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung von krebserkrankten Schmerzen
- Pimozid, Quetiapin – zur Behandlung von mentalen Gesundheitsproblemen
- Cisaprid – zur Behandlung von Magenproblemen
- Colchicin – zur Behandlung von Gicht
- Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus – zur Unterdrückung des Immunsystems
- Methotrexat – zur Behandlung von Krebs, rheumatoider Arthritis und Schuppenflechte (Psoriasis)

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der oben genannten oder andere Arzneimittel einnehmen. Die hier aufgelisteten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die die Wirkung von Lynparza beeinflussen können.

Einnahme von Lynparza zusammen mit Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie mit Lynparza behandelt werden. Dieser kann die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.

Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten Lynparza nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, da dieses Arzneimittel einem ungeborenen Baby schaden kann.
- Sie sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden. Während der Einnahme dieses Arzneimittels und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Lynparza möglicherweise die Wirksamkeit von einigen hormonhaltigen Verhütungsmitteln beeinflusst. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein hormonhaltiges Verhütungsmittel einnehmen, weil Ihr Arzt möglicherweise zusätzlich eine nicht hormonelle Verhütungsmethode empfehlen wird.
- Vor Beginn der Therapie mit Lynparza, in regelmäßigen Abständen während der Therapie sowie 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Wenn Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie umgehend mit Ihrem Arzt sprechen.
- Es ist nicht bekannt, ob Lynparza in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit Lynparza und 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza nicht stillen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beabsichtigen, zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich schwindelig, schwach oder müde während der Einnahme von Lynparza fühlen.

3. Wie ist Lynparza einzunehmen?

Ihr Arzt hat Ihnen Lynparza-**Kapseln** verschrieben. Bitte beachten Sie, dass Lynparza ebenfalls als 100-mg- und 150-mg-**Tablette** erhältlich ist.

- Die Dosierungen der Lynparza-Kapseln und -Tabletten sind nicht gleich. Die Einnahme einer falschen Dosis oder einer Tablette anstatt einer Kapsel könnte dazu führen, dass Lynparza nicht richtig wirkt oder mehr Nebenwirkungen hervorruft. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Lynparza einzunehmen?

- Nehmen Sie je eine Dosis (8 Kapseln) von Lynparza mit Wasser einmal am Morgen und einmal am Abend ein.
- Nehmen Sie Lynparza frühestens eine Stunde nach einer Mahlzeit ein. Essen Sie nach der Einnahme von Lynparza möglichst 2 Stunden lang nicht.

Wie viel ist einzunehmen?

- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Lynparza-Kapseln Sie nehmen sollen. Es ist wichtig, dass Sie die gesamte empfohlene Tagesdosis jeden Tag einnehmen. Setzen Sie die Einnahme so lange fort, wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Die übliche empfohlene Dosis beträgt 8 Kapseln (400 mg), zweimal täglich eingenommen (insgesamt 16 Kapseln pro Tag).

Ihr Arzt kann eine andere Dosis verschreiben, wenn:

- Sie Probleme mit Ihren Nieren haben. Sie werden aufgefordert werden, 6 Kapseln (300 mg) zweimal täglich zu nehmen – insgesamt 12 Kapseln täglich.
- Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen, die die Wirkung von Lynparza beeinflussen können (siehe Abschnitt 2).
- bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, während Sie Lynparza einnehmen (siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt kann Ihre Dosis reduzieren oder die Behandlung beenden, entweder für einen kurzen Zeitraum oder dauerhaft.

Wenn Sie eine größere Menge von Lynparza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die normale Dosis eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis (zwei Dosen gleichzeitig) ein, um die Einnahme der vergessenen Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kurzatmigkeit, starke Müdigkeit, blasse Haut oder schneller Herzschlag – dies können Anzeichen für eine Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen sein (Anämie).

Gelegentlich (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen (z. B. Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel als Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen).

Weitere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeit oder Schwäche
- Verdauungsprobleme oder Sodbrennen (Dyspepsie)
- Appetitverlust
- Kopfschmerzen
- Veränderung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Schwindelgefühl
- Husten
- Durchfall – wenn es zu schwerem Durchfall kommt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag oder juckender Ausschlag auf geschwollener, geröteter Haut (Dermatitis)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Schmerzen im Bauchraum unterhalb der Rippen (Oberbauchschmerzen)

Häufige Nebenwirkungen, die bei Blutuntersuchungen zutage treten können:

- Abnahme der Blutplättchenanzahl (Thrombozytopenie) – Sie bemerken möglicherweise die folgenden Symptome:
 - Blutergüsse oder Blutungen, die länger als normal andauern, wenn Sie sich verletzen
- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie), die Ihre Fähigkeit zur Abwehr von Infektionen schwächen und mit Fieber verbunden sein kann.
- erhöhter Kreatinin-Wert im Blut – dieser Laborwert wird verwendet, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Bluttests zutage treten können:

- Größenzunahme der roten Blutzellen (nicht in Verbindung mit Symptomen)

Ihr Arzt wird Ihr Blut im ersten Behandlungsjahr jeden Monat untersuchen und anschließend in regelmäßigen Abständen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Ihre Bluttests Abweichungen zeigen, die möglicherweise einer Behandlung bedürfen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgelistet sind, informieren Sie Ihren Arzt bitte unverzüglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Entsorgen Sie Lynparza-Kapseln, die eingefroren waren.

Wenn Sie es bevorzugen, können Sie Lynparza-Kapseln bis zu 3 Monate lang außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie nach diesem Zeitraum alle Kapseln, die nicht eingenommen wurden. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum aufschreiben, an dem die Kapseln aus dem Kühlschrank genommen werden, sowie das Datum, ab dem die Kapseln entsorgt werden müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lynparza enthält

Der Wirkstoff ist: Olaparib. Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Kapselinhalt: Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.).
- Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Gellan Gummi (E418), Kaliumacetat.
- Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Lynparza aussieht und Inhalt der Packung

Lynparza ist eine weiße, undurchsichtige Hartkapsel, bedruckt mit „OLAPARIB 50 mg“ und dem AstraZeneca-Logo in schwarzer Tinte.

Lynparza ist in HDPE-Plastikflaschen mit 112 Hartkapseln erhältlich. Eine Packung enthält 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 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

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

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lynparza 100 mg Filmtabletten Lynparza 150 mg Filmtabletten Olaparib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?
3. Wie ist Lynparza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?

Was Lynparza ist und wie es wirkt

Lynparza enthält den Wirkstoff Olaparib. Olaparib ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen, das PARP-Hemmer (Poly[Adenosindiphosphat Ribose]-Polymerase-Hemmer) genannt wird.

PARP-Hemmer können Krebszellen zerstören, die DNA-Schäden nicht gut reparieren können. Diese spezifischen Krebszellen können identifiziert werden durch:

- ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie oder
- die Suche nach defekten DNA-Reparaturgenen, wie z. B. *BRCA*-(BR^east CAncer)-Genen.

Wofür Lynparza angewendet wird

Lynparza wird angewendet zur Behandlung von Eierstockkrebs, der erneut aufgetreten ist (Rezidiv). Es kann angewendet werden, nachdem der Krebs auf eine vorherige Behandlung mit einer Platin-basierten Standard-Chemotherapie angesprochen hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?

Lynparza darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Olaparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind

- wenn Sie stillen (siehe weiter unten im Abschnitt 2 für weitere Informationen).

Nehmen Sie Lynparza nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Lynparza mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor oder während der Behandlung mit Lynparza:

- wenn bei Ihnen in Blutuntersuchungen eine niedrige Anzahl von Blutzellen festgestellt wurde. Dabei kann es sich um eine niedrige Anzahl roter oder weißer Blutkörperchen oder eine niedrige Anzahl Blutplättchen handeln. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen über diese Nebenwirkungen, einschließlich der Anzeichen und Symptome, auf die Sie achten müssen (z. B. Fieber oder Infektionen, blaue Flecken oder Blutungen). In seltenen Fällen können diese ein Anzeichen für schwerwiegende Einschränkungen der Knochenmarksfunktion sein, wie das „myelodysplastische Syndrom“ (MDS) oder „akute myeloische Leukämie“ (AML).
- wenn die Beschwerden Atemnot, Husten oder keuchende Atmung bei Ihnen neu auftreten oder sich verschlimmern. Eine geringe Anzahl der mit Lynparza behandelten Patientinnen berichtete über eine Lungenentzündung (Pneumonitis). Eine Pneumonitis ist eine ernste Erkrankung, die häufig eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich machen kann.

Wenn Sie denken, dass eine dieser Angaben möglicherweise auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vor oder während der Behandlung mit Lynparza.

Tests und Untersuchungen

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Lynparza Blutuntersuchungen durchführen.

Ein Bluttest wird durchgeführt:

- vor der Behandlung
- monatlich während des ersten Behandlungsjahres
- nach dem ersten Jahr der Behandlung in regelmäßigen Abständen, die von Ihrem Arzt festgelegt werden.

Wenn die Anzahl Ihrer Blutzellen auf einen niedrigen Wert absinkt, benötigen Sie möglicherweise eine Bluttransfusion (bei der Sie neues Blut oder Blutprodukte von einem Spender erhalten).

Einnahme von Lynparza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Dies ist notwendig, da Lynparza die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andere Arzneimittel können ebenfalls die Wirkweise von Lynparza beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder eine Einnahme beabsichtigen:

- andere Arzneimittel gegen Krebserkrankungen
- eine Impfung oder ein Arzneimittel, das das Immunsystem unterdrückt, da Sie möglicherweise engmaschig überwacht werden müssen
- Itraconazol, Fluconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Proteaseinhibitoren, verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir, Nevirapin, Efavirenz – zur Behandlung von viralen Infektionen, einschließlich HIV
- Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TBC)

- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital – als Schlafmittel oder zur Behandlung von Krampfanfällen und Epilepsie
- pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*) – diese werden hauptsächlich bei Depressionen eingesetzt
- Digoxin, Diltiazem, Furosemid, Verapamil, Valsartan – zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Bluthochdruck
- Bosentan – zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lunge
- Statine, z. B. Simvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin – zur Senkung der Cholesterinspiegel im Blut
- Dabigatran – zur Blutverdünnung
- Glibenclamid, Metformin, Repaglinid – zur Behandlung von Diabetes
- Mutterkornalkaloide – zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen
- Fentanyl – zur Behandlung von krebserkrankten Schmerzen
- Pimozid, Quetiapin – zur Behandlung von mentalen Gesundheitsproblemen
- Cisaprid – zur Behandlung von Magenproblemen
- Colchicin – zur Behandlung von Gicht
- Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus – zur Unterdrückung des Immunsystems
- Methotrexat – zur Behandlung von Krebs, rheumatoider Arthritis und Schuppenflechte (Psoriasis).

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der oben genannten oder andere Arzneimittel einnehmen. Die hier aufgelisteten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die die Wirkung von Lynparza beeinflussen können.

Einnahme von Lynparza zusammen mit Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie mit Lynparza behandelt werden. Dieser kann die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.

Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten Lynparza nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, da dieses Arzneimittel einem ungeborenen Baby schaden kann.
- Sie sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden. Während der Einnahme dieses Arzneimittels und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Lynparza möglicherweise die Wirksamkeit von einigen hormonhaltigen Verhütungsmitteln beeinflusst. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein hormonhaltiges Verhütungsmittel einnehmen, weil Ihr Arzt möglicherweise zusätzlich eine nicht hormonelle Verhütungsmethode empfehlen wird.
- Vor Beginn der Therapie mit Lynparza, in regelmäßigen Abständen während der Therapie sowie 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Wenn Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie umgehend mit Ihrem Arzt sprechen.
- Es ist nicht bekannt, ob Lynparza in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit Lynparza und 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza nicht stillen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beabsichtigen, zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich schwindelig, schwach oder müde während der Einnahme von Lynparza fühlen.

3. Wie ist Lynparza einzunehmen?

Ihr Arzt hat Ihnen Lynparza-**Filmtabletten** verschrieben. Bitte beachten Sie, dass Lynparza ebenfalls als 50-mg-**Kapsel** erhältlich ist.

- Die Dosierungen der Lynparza-Tabletten und -Kapseln sind nicht gleich.
- Die Einnahme einer falschen Dosis oder einer Kapsel anstatt einer Tablette könnte dazu führen, dass Lynparza nicht richtig wirkt oder mehr Nebenwirkungen hervorruft.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Lynparza einzunehmen?

- Schlucken Sie Lynparza-Tabletten im Ganzen, mit oder ohne eine Mahlzeit.
- Nehmen Sie Lynparza einmal morgens und einmal abends ein.
- Kauen, zerbrechen, teilen oder lösen Sie die Tabletten nicht auf, da dies einen Einfluss darauf haben kann, wie schnell das Arzneimittel in Ihren Körper gelangt.

Wie viel ist einzunehmen?

- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Lynparza-Tabletten Sie nehmen sollen. Es ist wichtig, dass Sie die gesamte empfohlene Tagesdosis jeden Tag einnehmen. Setzen Sie die Einnahme so lange fort, wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Die übliche empfohlene Dosis beträgt 300 mg (2 x 150 mg Tabletten) zweimal täglich – insgesamt 4 Tabletten jeden Tag.

Ihr Arzt kann eine andere Dosis verschreiben, wenn:

- Sie Probleme mit Ihren Nieren haben. Sie werden aufgefordert werden, 200 mg zu nehmen (2 x 100 mg Tabletten) zweimal täglich – insgesamt 4 Tabletten täglich.
- Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen, die die Wirkung von Lynparza beeinflussen können (siehe Abschnitt 2).
- bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, während Sie Lynparza einnehmen (siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt kann Ihre Dosis reduzieren oder die Behandlung beenden, entweder für einen kurzen Zeitraum oder dauerhaft.

Wenn Sie eine größere Menge von Lynparza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die normale Dosis Lynparza eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis (zwei Dosen gleichzeitig) ein, um die Einnahme der vergessenen Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kurzatmigkeit, starke Müdigkeit, blasse Haut oder schneller Herzschlag – dies können Anzeichen für eine Abnahme der Anzahl von roten Blutkörperchen sein (Anämie).

Gelegentlich (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen (z. B. Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel als Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen).

Weitere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Müdigkeit oder Schwäche
- Verdauungsprobleme oder Sodbrennen (Dyspepsie)
- Appetitverlust
- Kopfschmerzen
- Veränderung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Schwindelgefühl
- Husten
- Durchfall – wenn es zu schwerem Durchfall kommt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag oder juckender Ausschlag auf geschwollener, geröteter Haut (Dermatitis)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Schmerzen im Bauchraum unterhalb der Rippen (Oberbauchschmerzen)

Häufige Nebenwirkungen, die bei Blutuntersuchungen zutage treten können:

- Abnahme der Blutplättchenanzahl (Thrombozytopenie) – Sie bemerken möglicherweise die folgenden Symptome:
 - Blutergüsse oder Blutungen, die länger als normal andauern, wenn Sie sich verletzen
- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie), die Ihre Fähigkeit zur Abwehr von Infektionen schwächen und mit Fieber verbunden sein kann.
- erhöhter Kreatinin-Wert im Blut – dieser Laborwert wird verwendet, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Bluttests zutage treten können:

- Größenzunahme der roten Blutzellen (nicht in Verbindung mit Symptomen)

Ihr Arzt wird Ihr Blut im ersten Behandlungsjahr jeden Monat untersuchen und anschließend in regelmäßigen Abständen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Ihre Bluttests Abweichungen zeigen, die möglicherweise einer Behandlung bedürfen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgelistet sind, informieren Sie Ihren Arzt bitte unverzüglich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Apotheker oder an dem medizinischen Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen ebenfalls direkt über das in [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegeben Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lynparza enthält

Der Wirkstoff ist Olaparib.

- Jede 100-mg-Filmtablette Lynparza enthält 100 mg Olaparib.
- Jede 150-mg-Filmtablette Lynparza enthält 150 mg Olaparib.

Die sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe) sind:

- Tablettenkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.).
- Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150 mg Tabletten).

Wie Lynparza aussieht und Inhalt der Packung

Lynparza 100 mg Tabletten sind gelbe bis dunkelgelbe, ovale, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „OP100“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

Lynparza 150 mg Tabletten sind grüne bis grün/graue, ovale, beidseitig nach außen gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „OP150“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

Lynparza ist in Packungen erhältlich, die 56 Filmtabletten enthalten (7 Blisterpackungen mit jeweils 8 Tabletten) oder in Bündelpackungen mit 112 Filmtabletten (2 Packungen zu je 56 Filmtabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.