

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 50 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ολαπαρίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό, αδιαφανές σκληρό καψάκιο μεγέθους 0, με σημειωμένη την ένδειξη "OLAPARIB 50 mg" και το λογότυπο της AstraZeneca με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA* (γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων), οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Lynparza πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθολογία ή υπόνοια παθολογίου μετάλλαξης σε ένα γονίδιο προδιάθεσης καρκίνου του μαστού (*BRCA*) (είτε στα γεννητικά είτε στα καρκινικά κύτταρα) πριν την έναρξη της θεραπείας με το Lynparza. Η κατάσταση των μεταλλάξεων του *BRCA* πρέπει να καθορισθεί από εξειδικευμένο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης μεθόδου (βλ. παράγραφο 5.1).

Πρέπει να πραγματοποιείται γενετική συμβουλευτική, στους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις του *BRCA1/2*, σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα νομοθεσία.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Lynparza είναι 400 mg (οκτώ καψάκια) δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 800 mg.

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με το Lynparza όχι αργότερα από διάστημα 8 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης τους με το σχήμα που περιελάμβανε πλατίνα.

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επανέναρξη της θεραπείας με το Lynparza κατόπιν επακόλουθης υποτροπής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σημαντικές διαφορές στη δοσολογία μεταξύ του σκευάσματος Lynparza καψάκια και του σκευάσματος δισκία
Τα καψάκια Lynparza (50 mg) δεν θα πρέπει να υποκατασταθούν από τα δισκία Lynparza (100 mg και 150 mg) σε βάση χιλιοστόγραμμα (mg) προς χιλιοστόγραμμα (mg) λόγω διαφορών στη δοσολογία και στη βιοδιαθεσιμότητα του κάθε σκευάσματος. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθούνται οι ειδικές συστάσεις δοσολογίας για το κάθε σκεύασμα.

Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Lynparza, η ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη τακτική της δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτία, εμέτου, διάρροιας και αναιμίας και μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συνιστώμενη μείωση της δόσης είναι σε 200 mg δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg).

Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης, στην περίπτωση αυτή συνιστάται μείωση σε 100 mg δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg).

Προσαρμογές της δόσης για συγχρόνηση με αναστολείς του CYP3A

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A και θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων. Εάν πρέπει να συγχρορηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg). Εάν πρέπει να συγχρορηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης Lynparza είναι στα 200 mg δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ηλικιωμένες ασθενείς. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του Lynparza είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως (που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 600 mg) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης \leq 30 ml/min), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Το Lynparza μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εάν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B

κατά Child-Pugh) χωρίς προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τους ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνοτική προέλευση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lynparza σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Lynparza προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Λόγω της επίδρασης της τροφής στην απορρόφηση της ολαπαρίμπης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν το Lynparza τουλάχιστον μια ώρα μετά από το γεύμα και στη συνέχεια να απέχουν από την κατανάλωση τροφής για διάστημα κατά προτίμηση 2 ωρών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza έχει αναφερθεί αιματολογική τοξικότητα, περιλαμβανομένων κλινικών διαγνώσεων και/ή εργαστηριακών ευρημάτων γενικά ήπιας ή μέτριας (Βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με το Lynparza μέχρις ότου ανακάμψουν από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων πρέπει να είναι \leq βαθμού 1 κατά CTCAE). Συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και εν συνεχεία κατά περιοδικά διαστήματα για την εμφάνιση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν κάποια ασθενής αναπτύξει αιματολογική τοξικότητα βαριάς μορφής ή εξάρτηση από μεταγγίσεις αίματος, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινούν κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν οι αιματολογικές παράμετροι παραμείνουν κλινικά μη φυσιολογικές μετά από τη διακοπή της δόσης του Lynparza για 4 εβδομάδες, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών και/ή κυτταρογενετική ανάλυση αίματος.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η συνολική επίπτωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο κλινικών μελετών με μονοθεραπεία Lynparza, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μακροχρόνιας επιβίωσης, ήταν $<1,5\%$ και η πλειοψηφία των συμβάντων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Η διάρκεια της θεραπείας με την ολαπαρίμπη σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από <6 μήνες έως >2 χρόνια. Όλοι οι ασθενείς είχαν δυνητικά επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, έχοντας λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με παράγοντες πλατίνας. Αρκετοί είχαν λάβει επιπλέον άλλους παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA και είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Η πλειοψηφία των αναφορών ήταν μεταξύ γονιδίων 1 ή 2

προδιάθεσης καρκίνου του μαστού (gBRCA1/2). Η συχνότητα εμφάνισης περιπτώσεων ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις gBRCA1m και gBRCA2m (1,7 και 1,4%, αντίστοιχα). Ορισμένοι από τους ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου ή δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία ΜΔΣ και/ή ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza, συνιστάται η διακοπή του Lynparza και η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας στον ασθενή.

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό <1,0% των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες. Οι αναφορές πνευμονίτιδας δεν είχαν σταθερή κλινική εικόνα και περιπλέκονταν από μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (καρκίνου και/ή μεταστάσεων στους πνεύμονες, υποκείμενης πνευμονικής νόσου, ιστορικού καπνίσματος, και/ή προηγούμενης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, ή εάν παρατηρηθεί ένα παθολογικό θωρακικό ακτινολογικό εύρημα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεσα η διενέργεια εξετάσεων. Εάν επιβεβαιωθεί πνευμονίτιδα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης (αναστολή της PARP), το Lynparza θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Οι μη κλινικές μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει ότι η ολαπαρίμπη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή επιβίωση και επιφέρει μείζονες δυσπλασίες του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται με τη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως για τον άνθρωπο.

Εγκυμοσύνη/αντισύλληψη

Το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστώνται δύο ιδιαιτέρως αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης.

Αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει ήδη Lynparza απαιτεί θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A, ο συνταγογράφος θα πρέπει να γνωρίζει ότι η αποτελεσματικότητα του Lynparza μπορεί να μειωθεί σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες της ολαπαρίμπης σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένων παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο DNA, υποδεικνύουν ενίσχυση και παράταση της μυελοκατασταλτικής δράσης. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας του Lynparza δεν είναι κατάλληλη για συνδυασμό με μυελοκατασταλτικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο συνδυασμός της ολαπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται προσοχή εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχορηγηθούν με το Lynparza και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ολαπαρίμπη

Τα CYP3A4/5 αποτελούν τα ισοένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη μεταβολική κάθαρση της ολαπαρίμπης.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιτρακοναζόλης, γνωστού αναστολέα του CYP3A έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη αύξησε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 42% (90% CI: 33-52%) και τη μέση AUC κατά 170% (90% CI: 144-197%). Συνεπώς, γνωστοί ισχυροί (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριοι (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) αναστολείς αυτού του ισοενζύμου δεν συνιστώνται με Lynparza (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρέπει να συγχορηγηθούν ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί. Η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή 200 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg) με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν συνιστάται επίσης η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza καθώς είναι αναστολέας του CYP3A.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ριφαμικίνης, γνωστού επαγωγέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη μείωσε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 71% (90% CI: 76-67%) και τη μέση AUC κατά 87% (90% CI: 89-84%). Συνεπώς, οι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς αυτού του ισοενζύμου (π.χ. φαινοτοΐνη, ριφαμικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλσαμόχορτο) δεν συνιστώνται με Lynparza, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα του Lynparza. Το μέγεθος της επίδρασης των μέτριων έως ισχυρών επαγωγέων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) στην έκθεση της ολαπαρίμπης δεν έχει καθοριστεί, συνεπώς δεν συνιστάται επίσης η συγχορήγηση Lynparza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ολαπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολαπαρίμπη αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 *in vitro* και προβλέπεται ότι είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4 ή υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. σιμβαστατίνη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας, φαιτανύλη, πιμοζίδη, σιρόλιμους, τακρόλιμους και κουετιαπίνη) με την ολαπαρίμπη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος ταυτόχρονα με ολαπαρίμπη.

Η επαγωγή των CYP1A2, 2B6 και 3A4 έχει δειχθεί *in vitro* με το ισοένζυμο CYP2B6 να παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα επαγωγής σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πιθανότητα επαγωγής των CYP2C9, CYP2C19 και P-gp από την ολαπαρίμπη επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, η ολαπαρίμπη κατά τη συγχορήγηση μπορεί να επιφέρει μείωση της έκθεσης στα υποστρώματα αυτών των μεταβολικών ενζύμων καθώς και της μεταφορικής πρωτεΐνης. Η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηγηθούν με την ολαπαρίμπη (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.6).

In vitro, η ολαπαρίμπη αναστέλλει τον μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα της P-gp (π.χ. σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, δαβιγατράνη, διγοξίνη και κολχικίνη). Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτόν τον τύπο φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ολαπαρίμπη *in vitro* έχει δειχθεί ότι είναι αναστολέας των BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 και MATE2K. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε υποστρώματα των BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη), OATP1B1 (π.χ. βοσεντάνη, γλιβενκλαμίδα, ρεπαγλινίδα, στατίνες και βαλσαρτάνη), OCT1 (π.χ. μεφορμίνη), OCT2 (π.χ. κρεατινίνη ορού), OAT3 (π.χ. φουροσεμίδα και μεθοτρεξάτη), MATE1 (π.χ. μεφορμίνη) και MATE2K (π.χ. μεφορμίνη). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ολαπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε στατίνη.

Συνδυασμός με αναστροζόλη, λετροζόλη και ταμοξιφαίνη

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του συνδυασμού της ολαπαρίμπης με αναστροζόλη, λετροζόλη ή ταμοξιφαίνη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με την αναστροζόλη ή τη

λετροζόλη, ενώ η ταμοξιφαίνη μείωσε την έκθεση σε ολαπαρίμπη κατά 27%. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι γνωστή. Η ολαπαρίμπη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ταμοξιφαίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων ατόμων

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν το Lynparza και δεν πρέπει να βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη χορήγηση της θεραπείας και να εκτιμάται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza, εκτός εάν η αποχή είναι η επιλεγμένη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστώνται δύο ιδιαίτερες αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης.

Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να μειώσει την έκθεση στα υποστρώματα του CYP2C9 μέσω ενζυμικής επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχρηγηθούν με ολαπαρίμπη. Κατά συνέπεια, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής μιας επιπρόσθετης μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Για τις γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο, πρέπει να αξιολογείται η χρήση δύο μη ορμονικών αντισυλληπτικών μεθόδων.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα περιλαμβανομένων σοβαρών τερατογόνων επιδράσεων και επιδράσεων στην εμβρυϊκή επιβίωση του αρουραίου σε συστηματικές εκθέσεις της μητέρας χαμηλότερες από εκείνες του ανθρώπου σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ολαπαρίμπης σε έγκυες γυναίκες, ωστόσο με βάση τον μηχανισμό δράσης της ολαπαρίμπης, το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. (Βλέπε προηγούμενη παράγραφο "Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων ατόμων" για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη και τη διενέργεια εξέτασης εγκυμοσύνης).

Θηλασμός

Δεν διατίθενται μελέτες σε ζώα για την απέκκριση της ολαπαρίμπης στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ολαπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lynparza αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, δεδομένης της φαρμακολογικής ιδιότητας του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε μελέτες πειραματόζωων, δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στη σύλληψη ωστόσο υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες αναφορικά με την εμβρυϊκή επιβίωση (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lynparza έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παίρνουν Lynparza μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, εξασθένιση ή ζάλη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η μονοθεραπεία Lynparza έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) που δεν απαιτούν σε γενικές γραμμές διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερα

παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza ($\geq 10\%$) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κόπωση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, μειωμένη όρεξη, ζάλη, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, βήχας, δύσπνοια, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και λευκοπενία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $> 2\%$ των ασθενών ήταν αναιμία (16%), ουδετεροπενία (6%), κόπωση/εξασθένιση (6%), λευκοπενία (3%), θρομβοπενία (2%) και έμετος (2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινές διακοπές και/ή μειώσεις της δόσης ήταν αναιμία, (13,9%), έμετος (7,1%), ναυτία (6,6%), κόπωση/εξασθένιση (6,1%) και ουδετεροπενία (5,8%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναιμία (1,3%), η ναυτία (0,8%) και η θρομβοπενία (0,5%).

Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 1.826 ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολούθως ανά προτιμώμενο όρο κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολούθως κατά φθίνουσα σοβαρότητα.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Αναιμία ^a , Ουδετεροπενία ^a , Θρομβοπενία ^a , Λευκοπενία ^a Συχνές Λεμφοπενία ^a	Πολύ συχνές Αναιμία ^a Συχνές Ουδετεροπενία ^a , Θρομβοπενία ^a , Λευκοπενία ^a Όχι συχνές Λεμφοπενία ^a
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Εξάνθημα ^a Όχι συχνές Υπερευαισθησία ^a , Δερματίτιδα ^a	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	Όχι συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Βήχας ^α , Δύσπνοια ^α	Συχνές Δύσπνοια ^α Όχι συχνές Βήχας ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Συχνές Στοματίτιδα ^α	Συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία Όχι συχνές Στοματίτιδα ^α , Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)	Συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Όχι συχνές Αύξηση του μέσου όγκου ερυθρών	Όχι συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

^α Η αναιμία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αναιμίας, μακροκυτταρικής αναιμίας, ερυθροπενίας, μειωμένου αιματοκρίτη, μειωμένης αιμοσφαιρίνης, νορμόχρωμης αναιμίας, νορμόχρωμης νορμοκυτταρικής αναιμίας, νορμοκυτταρικής αναιμίας και μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων. Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους ακοκκιοκυτταραιμίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας, μειωμένου αριθμού κοκκιοκυττάρων, κοκκιοκυτταροπενίας, ιδιοπαθούς ουδετεροπενίας, ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής λοίμωξης, ουδετεροπενικής σήψης και μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων. Η θρομβοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένης παραγωγής των αιμοπεταλίων, μειωμένου αιματοπεταλιοκρίτη και θρομβοπενίας. Η λευκοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους λευκοπενίας και μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Η λεμφοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού Β-λεμφοκυττάρων, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων, λεμφοπενίας και μειωμένου αριθμού Τ-λεμφοκυττάρων. Ο βήχας περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους βήχα και παραγωγικού βήχα. Το εξάνθημα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αποφολιδωτικού εξανθήματος, γενικευμένου ερυθθήματος, εξανθήματος, εξανθήματος ερυθρηματώδους, εξανθήματος γενικευμένου, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους και εξανθήματος κνησμώδους. Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας σε φάρμακα και υπερευαισθησίας. Η δερματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δερματίτιδας, δερματίτιδας αλλεργικής και δερματίτιδας αποφολιδωτικής. Η δύσπνοια περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δύσπνοιας και δύσπνοιας κόπωσης. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αφθώδους έλκους, εξέλκωσης του στόματος και στοματίτιδας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Η αναιμία και οι άλλες αιματολογικές τοξικότητες ήταν γενικά χαμηλού βαθμού (βαθμός 1 ή 2 κατά CTCAE), ωστόσο υπήρχαν αναφορές συμβάντων βαθμού 3 κατά CTCAE και υψηλότερου. Η αναιμία ήταν η πιο συχνή βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες. Ο διάμεσος χρόνος της πρώτης εμφάνισης της αναιμίας ήταν περίπου 4 εβδομάδες (περίπου 7 εβδομάδες για συμβάντα βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE). Η αναιμία αντιμετωπίστηκε με διακοπές δόσεων και μειώσεις δόσεων (βλέπε παράγραφο 4.2) και όπου ενδείκνυται με μεταγγίσεις αίματος. Στη μελέτη 19, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν 22,8% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 7,4%) και οι συχνότητες των προσωρινών διακοπών, μειώσεων και διακοπών των δόσεων λόγω αναιμίας ήταν 2,9%, 5,1% και 0%, αντίστοιχα · το 16,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη χρειάστηκαν μια ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Καταδείχθηκε μία σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της ολαπαρίμπης και των μειώσεων στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (μειώσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 20%, των απόλυτων ουδετερόφιλων 20%, των αιμοπεταλίων 5% και των λεμφοκυττάρων 30% και των

λευκοκυττάρων 20% (όλοι % κατά προσέγγιση).

Η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων στον μέσο όγκο ερυθρών από χαμηλή ή φυσιολογική τιμή κατά την έναρξη έως πάνω από το ULN ήταν περίπου 55%. Τα επίπεδα φάνηκαν να επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν φάνηκε να έχουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις.

Συνιστάται ο έλεγχος κατά την έναρξη και ακολούθως μηνιαία παρακολούθηση μέσω γενικών εξετάσεων αίματος για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, καθώς και κατά διαστήματα στη συνέχεια για την παρακολούθηση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης και/ή περαιτέρω θεραπεία βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (αυξήσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της κρεατινίνης αίματος ήταν περίπου 10%. Δεδομένα από μία διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν διάμεση αύξηση έως και 23% από την αρχική τιμή, παραμένοντας σταθερή με τον χρόνο και επιστρέφοντας στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, χωρίς εμφανή κλινικά επακόλουθα. Το 90% των ασθενών είχε τιμές κρεατινίνης βαθμού 0 κατά CTCAE κατά την έναρξη και το 10% είχε βαθμού 1 κατά CTCAE κατά την έναρξη.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Ναυτία γενικά αναφέρθηκε πολύ νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Έμετος αναφέρθηκε νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Τόσο η ναυτία όσο και ο έμετος αναφερθήκαν ως διαλείποντα στην πλειοψηφία των ασθενών και μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης και/ή αντιεμετική θεραπεία. Αντιεμετική προφυλακτική θεραπεία δεν απαιτείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 75 ετών) και ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχει εξειδικευμένη θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Lynparza. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να πραγματοποιούν συμπτωματική αντιμετώπιση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX46

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολαπαρίμπη είναι ισχυρός αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP-1, PARP-2 και PARP-3), και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει *in vitro* την ανάπτυξη επιλεγμένων σειρών καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη του όγκου *in vivo* είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Τα ένζυμα PARP απαιτούνται για την αποτελεσματική επιδιόρθωση των απλών θραύσεων της αλύσου του DNA (μονόκλωνων θραύσεων) και ένα σημαντικό στάδιο της επιδιόρθωσης που επάγεται από το PARP- απαιτεί την αυτο-τροποποίηση και αποσύνδεση του PARP από το DNA μετά την τροποποίηση της χρωματίνης, για να διευκολυνθεί η πρόσβαση των ενζύμων επιδιόρθωσης μέσω εκτομής βάσης (BER). Όταν η ολαπαρίμπη συνδέεται στην ενεργό θέση του συνδεδεμένου με το DNA PARP, αποτρέπει την αποσύνδεση του PARP και το εγκλωβίζει στο DNA, αποτρέποντας την επιδιόρθωση. Σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται η δράση αυτή προκαλεί επίσης τον σχηματισμό θραύσεων της διπλής αλύσου (δίκλωνες θραύσεις) του DNA (DSB), όταν οι διγάλες αναδιπλασιασμού έρχονται σε επαφή με τις ενώσεις PARP-DNA. Σε φυσιολογικά κύτταρα, ο μηχανισμός επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR), που απαιτεί λειτουργικά γονίδια *BRC1* ή 2, είναι αποτελεσματικός στην επιδιόρθωση των θραύσεων αυτών της διπλής αλύσου του DNA. Απουσία λειτουργικού *BRC1* ή 2, οι DSB του DNA δεν μπορούν να επιδιορθωθούν μέσω HRR. Στη θέση του ενεργοποιούνται μηχανισμοί επιρρεπείς σε σφάλματα, όπως η μη ομόλογη επιδιόρθωση τελικής σύνδεσης (NHEJ), προκαλώντας αυξημένη γονιδιωματική αστάθεια. Μετά από έναν αριθμό κύκλων αναπαραγωγής, η γονιδιωματική αστάθεια ενδέχεται να φθάσει σε επίπεδα μη αντιστρεπτά και να επιφέρει θάνατο των καρκινικών κυττάρων, δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν υψηλό φορτίο βλαβών του DNA σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα.

Σε *in vivo* μοντέλα με απώλεια της λειτουργικότητας του γονιδίου *BRCA*, η ολαπαρίμπη χορηγούμενη μετά από θεραπεία με πλατίνα επέφερε καθυστέρηση στην εξέλιξη του όγκου και αύξηση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πλατίνα.

Ανίχνευση των μεταλλάξεων του *BRCA*

Σε διάφορες μελέτες πραγματοποιήθηκε τοπικός ή κεντρικός έλεγχος δειγμάτων αίματος ή όγκου για την ανίχνευση μεταλλάξεων *BRC1/2*. Ανάλογα με τη δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε και τη συμφωνία διεθνούς ταξινόμησης, οι μεταλλάξεις *BRC1/2* ταυτοποιήθηκαν ως επιβεβαιωμένη παθογόνος/ή ύποπτη ως παθογόνος μετάλλαξη ή παθογόνος/δυσνητικά παθογόνος. Πρέπει να διεξάγεται γενετικός έλεγχος από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση μίας πιστοποιημένης μεθόδου).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπείας συντήρησης στη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων καρκίνου των ωαγωγών ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου, μετά από θεραπεία με δύο ή περισσότερα σχήματα που περιελάμβαναν πλατίνα, μελετήθηκαν σε μια Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (μελέτη 19). Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με ολαπαρίμπη χορηγούμενη μέχρι την εξέλιξη της νόσου με τη μη χορήγηση θεραπείας συντήρησης σε 265 (136 σε ολαπαρίμπη και 129 σε εικονικό φάρμακο) ασθενείς με ορώδη καρκίνο των ωοθηκών PSR που πέτυχαν ανταπόκριση (CR [πλήρη ανταπόκριση] ή PR [μερική ανταπόκριση]) επιβεβαιωμένη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST και/ή CA-125 όπως καθορίζονται από το Διεθνές Δίκτυο Ομάδων Γυναικολογικού Καρκίνου (Gynecologic Cancer InterGroup, GCIg) (μείωση των επιπέδων CA-125 κατά 50% τουλάχιστον σε σχέση με το τελευταίο δείγμα προ της θεραπείας, επιβεβαιωμένη μετά από 28 ημέρες) μετά την ολοκλήρωση δύο ή περισσότερων σχημάτων χημειοθεραπείας που περιελάμβανε πλατίνα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.0. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την OS (συνολική επιβίωση), το DCR (ποσοστό ελέγχου της νόσου) οριζόμενο ως CR/PR + SD (σταθερή νόσος), την HRQoL (σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής), και τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα. Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις του χρόνου έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή το θάνατο (TFST) και του χρόνου έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή το θάνατο (TSST- μια προσεγγιστική μεταβλητή για την εκτίμηση της PFS2).

Εντάχθηκαν μόνο οι PSR ασθενείς με νόσο μερικώς ευαίσθητη στην πλατίνα (πλατίνα – ελεύθερο διάστημα από 6 έως με 12 μήνες) και ασθενείς με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα (πλατίνα – ελεύθερο διάστημα >12 μηνών) που είχαν ανταπόκριση μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση. Η επανέναρξη της θεραπείας με την ολαπαρίμπη δεν επιτράπη μετά από εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (77%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη σε διάμεσο χρόνο 40 ημερών μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας χημειοθεραπείας με πλατίνα. Έλαβαν κατά μέσο όρο 3 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας (εύρος 2-11) και 2,6 προηγούμενες χημειοθεραπείες που περιελάμβαναν πλατίνα (εύρος 2-8). Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας >12 μήνες στο 60% και >6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 45% και μερική στο 55% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 6% και το 5% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μπεβασιζουμάμπη.

Οι ασθενείς της ομάδας της ολαπαρίμπης συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με εκείνες της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 32 (23,5%) ασθενών έλαβαν θεραπεία για ≥ 2 χρόνια στην ομάδα της ολαπαρίμπης συγκριτικά με 5 (3,9%) ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 18 (13,2%) ασθενών έλαβαν θεραπεία για ≥ 5 χρόνια στην ομάδα της ολαπαρίμπης συγκριτικά με 1 (0,8%) ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον συνολικό πληθυσμό με αναλογία κινδύνου (HR) 0,35 (95% CI 0,25-0,49, $p < 0,00001$ διάμεσος χρόνος 8,4 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 4,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην τελική OS ανάλυση (αποκοπή δεδομένων (data cut off) [DCO] 9 Μαΐου 2016), με 79% ωρίμανση η αναλογία κινδύνου συγκρίνοντας την ολαπαρίμπη με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% CI 0,55-0,95, $p = 0,02138$ [δεν εκπληρώθηκε το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας του $< 0,0095$], διάμεσος χρόνος 29,8 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 27,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο).

Η προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων μέσω της κατάστασης μετάλλαξης του BRCA διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έφεραν μετάλλαξη του BRCA ($n = 136$, 51,3%) ήταν η υποομάδα που αποκόμισε το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη. Η ένταξη δεν απαιτούσε τεκμηριωμένη μετάλλαξη BRCA1/2 (για ορισμένους ασθενείς η κατάσταση μετάλλαξης του BRCA ανιχνεύθηκε αναδρομικά). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με όγκους που φέρουν σωματικές μεταλλάξεις BRCA · 10 ασθενείς στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 10 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ορίστηκαν ως έχοντες μετάλλαξη του BRCA1/2 σωματικών κυττάρων. Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας.

Στις ασθενείς με μεταλλαγμένο BRCA ($n = 136$) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των PFS, TFST και TSST. Ο διάμεσος χρόνος βελτίωσης της PFS ήταν 6,9 μήνες έναντι του εικονικού φαρμάκου για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,18, 95% CI 0,10-0,31, $p < 0,00001$, διάμεσος 11,2 μήνες έναντι 4,3 μηνών). Η εκτίμηση της PFS εκ μέρους των ερευνητών ήταν σύμφωνη με μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική εκτίμηση της PFS. Στην τελική ανάλυση (DCO 9 Μαΐου 2016), ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή του θανάτου (TFST) ήταν 9,4 μήνες μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,33, 95% CI 0,22-0,49, $p < 0,00001$, διάμεσος χρόνος 15,6 μήνες έναντι 6,2 μηνών). Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της δεύτερης επακόλουθης θεραπείας ή του θανάτου (TSST) ήταν 6,1 μήνες μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,43, 95% CI 0,29-0,64, $p = 0,00003$, διάμεσος χρόνος 21,4 μήνες έναντι 15,3 μηνών). Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της OS, η αναλογία κινδύνου για την ολαπαρίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,62 (95% CI 0,42-0,93, $p = 0,02140$, διάμεσος χρόνος 34,9 μήνες έναντι 30,2 μηνών) (Πίνακας 2). Στην ομάδα θεραπείας με ολαπαρίμπη το 28,4% των ασθενών παρέμεινε στη θεραπεία για ≥ 2 χρόνια και το 14,9% για ≥ 5 χρόνια. Στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο, το 8,1% των ασθενών παρέμεινε στη θεραπεία για ≥ 2 χρόνια και το 1,6% για ≥ 5 χρόνια. Εντός του πληθυσμού με μετάλλαξη του

BRCA, ο βαθμός ελέγχου της νόσου στις 24 εβδομάδες ήταν 57% και 24% για τους ασθενείς στις ομάδες της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου σχετικά με τα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα ή την HRQoL, όπως αυτή μετράται από τα ποσοστά βελτίωσης και επιδείνωσης του Δείκτη Συμπτωμάτων του Καρκίνου των Ωοθηκών FACT/NCCN FOSI [Functional Assessment of Cancer Therapy (Λειτουργική Αξιολόγηση της Αντικαρκινικής Θεραπείας)/ Εθνικό Εκτεταμένο Αντικαρκινικό Δίκτυο (NCCN) Ovarian Symptom Index, (FOSI)], του Δείκτη Εκβάσεων Μελέτης (Trial Outcome Index, TOI) και τη συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας-Καρκίνος Ωοθηκών (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O total).

Τα βασικά ευρήματα αποτελεσματικότητας από την Μελέτη 19 για ασθενείς με μεταλλαγμένο *BRCA* παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και τα Σχήματα 1 και 2.

Πίνακας 2 Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της Μελέτης 19

PFS (DCO 30 Ιουνίου 2010)	N (συμβάντα/α σθενείς) (%)	Διάμεση PFS (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p[*] (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Εικονικό φάρμακο	46/62 (74)	4,3			
TSST- μια προσέγγιση της PFS2 (DCO 09 Μαΐου 2016)	N	Διάμεση TSST (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p[*] (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Εικονικό φάρμακο	56/62 (90)	15,3			
OS (73% ωρίμανση δεδομένων) (DCO 09 Μαΐου 2016)	N	Διάμεση OS (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p[*] (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Εικονικό φάρμακο ^β	50/62 (81)	30,2			

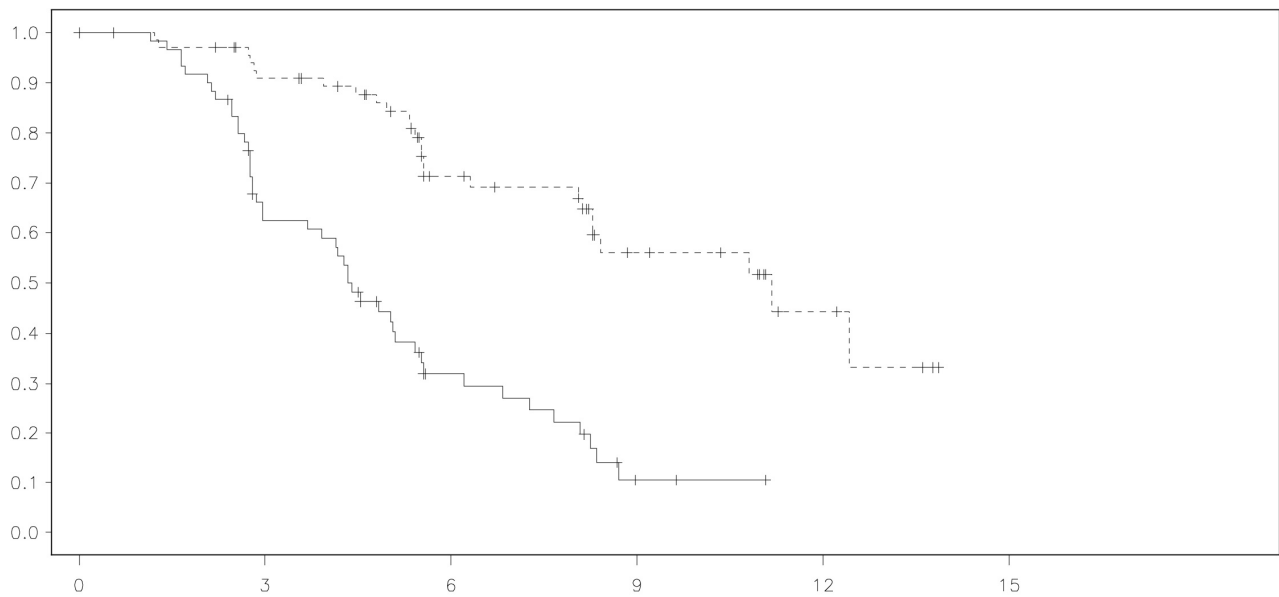
* Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας.

^a HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου υπό την αμέσως προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα, την αντικειμενική ανταπόκριση, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

^β Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα μεταλλαγμένου *BRCA* (14/62, 22,6%) έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με αναστολέα PARP.

^Ν Αριθμός συμβάντων/αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών, bd Δύο φορές ημερησίως, OS Συνολική επιβίωση, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, DCO Αποκοπή δεδομένων, TSST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της δεύτερης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

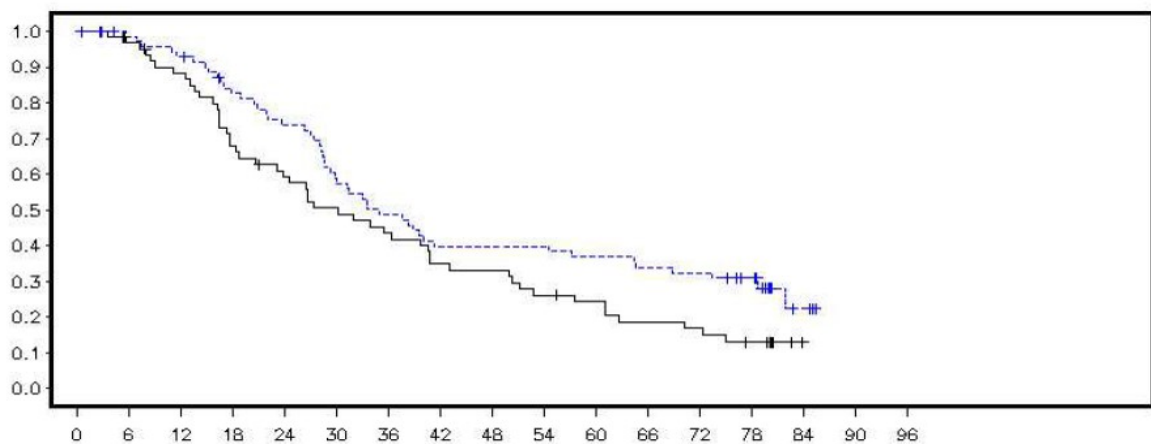
Σχήμα 1 Μελέτη 19: Διάγραμμα PFS Kaplan-Meier σε ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA* (53% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή)



μήνες	0	3	6	9	12	15
n-ολαπαρίμπη	74	59	34	15	5	0
n-εικονικό φάρμακο	62	35	13	2	0	0

----ολαπαρίμπη 400 mg bd δις ημερησίως, _____ εικονικό φάρμακο, άξονας x=χρόνος από την τυχαιοποίηση σε μήνες, άξονας y=PFS (ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση), n-ολαπαρίμπη= αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-ολαπαρίμπη, n-εικονικό φάρμακο=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-εικονικό φάρμακο

Σχήμα 2 Μελέτη 19: Διάγραμμα OS Kaplan-Meier σε ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA* (73% ωρίμανση δεδομένων)



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

----ολαπαρίμπη 400 mg bd δις ημερησίως, —εικονικό φάρμακο, άξονας x=χρόνος από την τυχαιοποίηση σε μήνες, άξονας y=PFS (ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση), n-ολαπαρίμπη= αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-ολαπαρίμπη, n-εικονικό φάρμακο=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-εικονικό φάρμακο

Στη Μελέτη 19, 20 ασθενείς ταυτοποιήθηκαν ως φορείς σωματικής μετάλλαξης *BRCA* του όγκου (μετάλλαξη στον όγκο, αλλά φυσικός τύπος στα γεννητικά κύτταρα). Τα περιορισμένα δεδομένα για τους ασθενείς εκείνους που έφεραν σωματικές μεταλλάξεις *BRCA* του όγκου (*sBRCA*), δείχνουν ότι το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη, για τους οποίους αναφέρθηκαν επεισόδια εξέλιξης της νόσου ή θάνατοι, ήταν μικρότερο έναντι εκείνου για το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Περίληψη επιβίωσης ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και συνολική επιβίωση: πληθυσμός που φέρει μετάλλαξη *sBRCA* της Μελέτης 19

	N συμβάντα/ασθενείς (%)
PFS	
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	3/10 (30%)
Εικονικό φάρμακο	8/10 (80%)
OS	
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	6/10 (60%)
Εικονικό φάρμακο	8/10 (80%)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lynparza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων από γεννητικά κύτταρα) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης στη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως υπό μορφή καψακίου χαρακτηρίζεται από φαινόμενη κάθαρση πλάσματος ~8,6 l/h, φαινόμενο όγκο κατανομής ~167 l και χρόνο ημίσειας ζωής 11,9 ωρών.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολαπαρίμπης υπό μορφή καψακίου, η απορρόφηση είναι ταχεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως σε 1 έως 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά την πολλαπλή χορήγηση δεν παρατηρείται σημαντική συσσώρευση και οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός ~3 έως 4 ημερών.

Η συγχορήγηση με την τροφή επιβράδυνε το ρυθμό (καθυστέρηση t_{max} κατά 2 ώρες) και αύξησε ελάχιστα την έκταση της απορρόφησης της ολαπαρίμπης (αύξηση της AUC κατά περίπου 20%). Επομένως, συνιστάται να λαμβάνουν οι ασθενείς το Lynparza τουλάχιστον μια ώρα μετά από το γεύμα και στη συνέχεια να απέχουν από την κατανάλωση τροφής, για διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 82% στις κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις των 10 µg/ml.

In vitro, η δέσμευση της ολαπαρίμπης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν δόσοεξαρτώμενη, το δεσμευμένο κλάσμα ήταν περίπου 91% στο 1 µg/ml, μειούμενο στο 82% στα 10 µg/ml και στο 70% στα 40 µg/ml. Σε διαλύματα κεκαθαρωμένων πρωτεϊνών, το κλάσμα της δεσμευμένης με τη λευκοματίνη ολαπαρίμπης ήταν περίπου 56%, το οποίο ήταν ανεξάρτητο από τις συγκεντρώσεις της ολαπαρίμπης. Χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού, το δεσμευμένο με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη κλάσμα ήταν 29% στα 10 µg/ml με μία τάση μειωμένης δέσμευσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, τα CYP3A4/5 αποδείχθηκαν ότι είναι τα ένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τον μεταβολισμό της ολαπαρίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από του στόματος χορήγησης ^{14}C -ολαπαρίμπης σε θήλεις ασθενείς, η αμετάβλητη ολαπαρίμπη αποτέλεσε το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα (70%) και ήταν το κύριο συστατικό που ανευρέθηκε στα ούρα και τα κόπρανα (15% και 6% της δόσης, αντίστοιχα). Ο μεταβολισμός της ολαπαρίμπης είναι εκτεταμένος. Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού αποδόθηκε σε οξειδωτικές αντιδράσεις με μια σειρά συστατικών να υπόκεινται σε επακόλουθη γλυκουρονική ή θειική σύζευξη. Έως και 20, 37 και 20 μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, η πλειονότητα των οποίων αντιπροσωπεύουν <1% του χορηγούμενου υλικού. Ένα τμήμα ανοικτού πιπεραζιν-3-ολικού δακτυλίου και δύο μονο-οξυγονωμένοι μεταβολίτες (κάθε ένας ~10%) ήταν τα μείζονα κυκλοφορούντα συστατικά, με τον ένα από τους δύο μονο-οξυγονωμένους μεταβολίτες να είναι επίσης ο κύριος μεταβολίτης στα απεκκρίματα (6% και 5% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα).

In vitro, η ολαπαρίμπη προκάλεσε χαμηλού βαθμού/καμία αναστολή των UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ή CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 και δεν αναμένεται να αποτελεί κλινικά σημαντικό χρονοεξαρτώμενο αναστολέα κάποιου από τα συγκεκριμένα ένζυμα CYP. Η ολαπαρίμπη ανέστειλε το UGT1A1 *in vitro*, ωστόσο, φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις φυσιολογικών μοντέλων δείχνουν ότι αυτό δεν έχει κλινική σημασία. *In vitro*, η ολαπαρίμπη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα απομάκρυνσης P-gr, ωστόσο, αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η ολαπαρίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ή του MRP2 και δεν αποτελεί αναστολέα των OATP1B3, OAT1 ή MRP2.

Αποβολή

Ακολούθως της χορήγησης εφάπαξ δόσης ^{14}C -ολαπαρίμπης ~86% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός μια περιόδου συλλογής 7-ημερών, ~44% στα ούρα και ~42% στα κόπρανα. Η πλειονότητα του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση βάσει του πληθυσμού, η ηλικία της ασθενούς, το σωματικό βάρος ή η εθνοτική προέλευση (συμπεριλαμβανομένων Λευκών και Ιαπώνων ασθενών) δεν ήταν σημαντικές συμμεταβλητές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 24% και η C_{\max} κατά 15% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 44% και η C_{\max} κατά 26% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 15% και η C_{\max} κατά 13% και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 8% και η C_{\max} μειώθηκε κατά 13% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ολαπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η ολαπαρίμπη δεν επέδειξε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, είχε ωστόσο κλαστογόνο δράση σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε επίμυες, η ολαπαρίμπη προκάλεσε την εμφάνιση μικροπυρήνων στο μυελό των οστών. Η κλαστογόνος αυτή δράση συνάδει με το γνωστό φαρμακολογικό προφίλ της ολαπαρίμπης και υποδηλώνει δυναμικό πρόκλησης γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 6 μηνών σε επίμυες και σκύλους, οι ημερήσιες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ολαπαρίμπης ήταν καλώς ανεκτές. Το πρωταρχικό όργανο-στόχος για την εμφάνιση τοξικότητας και στα δύο είδη ήταν ο μυελός των οστών, με συσχετιζόμενες μεταβολές στις περιφερικές αιματολογικές παραμέτρους. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επίσης ελάχιστες εκφυλιστικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες εκείνων που παρατηρούνται κλινικά. Μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα κύτταρα του μυελού των οστών έδειξαν επίσης ότι η άμεση έκθεση σε ολαπαρίμπη μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα σε κύτταρα του μυελού των οστών σε *ex vivo* δοκιμασίες.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μια μελέτη γονιμότητας, όπου επίμυες δοσολογήθηκαν μέχρι την εμφύτευση, παρότι παρατηρήθηκε παρατεταμένη περίοδος οίστρου σε ορισμένα ζώα, δεν επηρεάστηκαν η ικανότητα ζευγαρώματος και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ωστόσο, υπήρξε ελαφρά μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης επίμυων και σε επίπεδα δόσεων που δεν προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, η ολαπαρίμπη προκάλεσε μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης, μείωση του βάρους του εμβρύου και αναπτυξιακές ανωμαλίες του εμβρύου, περιλαμβανομένων μειζόνων δυσπλασιών του οφθαλμού (π.χ. ανοφθαλμία, μικροφθαλμία), ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης/πλευρών και σπλαχνικών και σκελετικών ανωμαλιών.

Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με την ολαπαρίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Γλυκερίδια λαουρικής πολυαιθυλενογλυκόλης-32

Περίβλημα καψακίου

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κόμμις τζελάν (E418)

Οξικό κάλιο

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Οξειδίο του σιδήρου μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Τα καψάκια που έχουν καταψυχθεί πρέπει να απορρίπτονται.

Τα καψάκια Lynparza μπορούν να φυλάσσονται για διάστημα έως 3 μηνών κάτω από τους 30°C. Τα καψάκια πρέπει να απορρίπτονται μετά από το χρονικό αυτό διάστημα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστική φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχει 112 σκληρά καψάκια.

Συσκευασία των 448 καψακίων (4 φιάλες των 112 καψακίων).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,24 mg νατρίου ανά δισκίο 100 mg και 0,35 mg νατρίου ανά δισκίο 150 mg, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο έως σκούρο κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP100' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινο έως πράσινο/γκρι, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP150' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος των ωοθηκών

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη:

- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1/2 (γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων) και οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Καρκίνος του μαστού

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις του *BRCA1/2*, και των οποίων ο όγκος είναι αρνητικός για τον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη και μία ταξάνη είτε για εντοπισμένη είτε για μεταστατική νόσο εκτός εάν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) καρκίνο του μαστού πρέπει επίσης να παρουσιάζουν εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία, ή να θεωρούνται ακατάλληλοι για ενδοκρινική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Lynparza πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ανίχνευση των μεταλλάξεων *BRCA1/2*

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza για την πρώτη γραμμής θεραπεία συντήρησης του υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών (EOC), του καρκίνου των ωαγωγών (FTC) ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου (PPC), οι ασθενείς πρέπει να έχει ταυτοποιηθεί ως φορέας παθογόνων μεταλλάξεων ή δυνητικά παθογόνων μεταλλάξεων γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων στα γονίδια προδιάθεσης για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (*BRCA*) 1 ή 2 με τη χρήση μιας πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου.

Δεν απαιτείται έλεγχος των *BRCA1/2* πριν τη χρήση του Lynparza για τη θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος EOC, FTC ή PPC, οι οποίοι παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με βάση την πλατίνα.

Για τον αρνητικό στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) μεταστατικό καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο του μαστού (*gBRCA1/2*), οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθογόνο ή πιθανά παθογόνο μετάλλαξη *gBRCA1/2* πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza. Η κατάσταση μετάλλαξης *gBRCA1/2* πρέπει να προσδιοριστεί από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου. Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την κλινική επικύρωση της ταυτοποίησης *BRCA1/2* στον όγκο στον καρκίνο του μαστού δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμα.

Πρέπει να πραγματοποιείται γενετική συμβουλευτική στους ασθενείς που εξετάζονται για μεταλλάξεις στα γονίδια προδιάθεσης για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού 1/2 (*BRCA1/2*), σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα νομοθεσία.

Δοσολογία

Το Lynparza είναι διαθέσιμο σε δισκία 100 mg και 150 mg.

Η συνιστώμενη δόση του Lynparza είναι 300 mg (δύο δισκία 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600 mg. Το δισκίο 100 mg είναι διαθέσιμο για τη μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα (PSR) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με το Lynparza όχι αργότερα από διάστημα 8 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης τους με το σχήμα που

περιελάμβανε πλατίνα.

Διάρκεια της θεραπείας

Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA:

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια, εάν δεν υπάρχει καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας. Οι ασθενείς με ένδειξη της νόσου στα 2 χρόνια, οι οποίοι κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού μπορούν να επωφεληθούν περαιτέρω από τη συνέχιση της θεραπείας, μπορούν να λάβουν θεραπεία πέραν των 2 ετών.

Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνα υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών:

Για ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας,

HER- 2 αρνητικός, μεταστατικός καρκίνος του μαστού με μετάλλαξη gBRCA1/2:

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας για την επανέναρξη της θεραπείας συντήρησης με το Lynparza κατόπιν πρώτης ή επακόλουθης υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή για την επανέναρξη της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Σημαντικές διαφορές στη δοσολογία μεταξύ του σκευάσματος Lynparza δισκία και του σκευάσματος καψάκια

Τα δισκία Lynparza (100 mg και 150 mg) δεν θα πρέπει να υποκατασταθούν από τα καψάκια Lynparza (50 mg) σε βάση χιλιοστόγραμμα (mg) προς χιλιοστόγραμμα (mg) λόγω διαφορών στη δοσολογία και στη βιοδιαθεσιμότητα του κάθε σκευάσματος. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθούνται οι ειδικές συστάσεις δοσολογίας για το κάθε σκεύασμα.

Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Lynparza, ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη τακτική της δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και αναιμίας και μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συνιστώμενη μείωση της δόσης είναι σε 250 mg (ένα δισκίο 150 mg και ένα δισκίο 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 500 mg).

Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης, στην περίπτωση αυτή συνιστάται μείωση σε 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg).

Προσαρμογές της δόσης για συγχρόνηση με αναστολείς του CYP3A

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A και θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων. Εάν πρέπει να συγχρονισθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 100 mg (ένα δισκίο 100 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg). Εάν πρέπει να συγχρονισθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 150 mg (ένα δισκίο 150 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ηλικιωμένες ασθενείς. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του Lynparza είναι 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 400 mg) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Το Lynparza μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εάν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) χωρίς προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τους ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνοτική προέλευση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lynparza σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Lynparza προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα δισκία Lynparza πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, συνθλίβονται, διαλύονται ή τέμνονται. Τα δισκία Lynparza μπορεί να ληφθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza έχει αναφερθεί αιματολογική τοξικότητα, περιλαμβανομένων κλινικών διαγνώσεων και/ή εργαστηριακών ευρημάτων γενικά ήπιας ή μέτριας (Βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με το Lynparza μέχρις ότου ανακάμψουν από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και

ουδετερόφιλων πρέπει να είναι \leq βαθμού 1 κατά CTCAE). Συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και εν συνεχεία κατά περιοδικά διαστήματα για την εμφάνιση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει αιματολογική τοξικότητα βαριάς μορφής ή εξάρτηση από μεταγγίσεις αίματος, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινούν κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν οι αιματολογικές παράμετροι παραμείνουν κλινικά μη φυσιολογικές μετά από τη διακοπή της δόσης του Lynparza για 4 εβδομάδες, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών και/ή κυτταρογενετική ανάλυση αίματος.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η συνολική επίπτωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο κλινικών μελετών με μονοθεραπεία Lynparza, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μακροχρόνιας επιβίωσης, ήταν $<1,5\%$ και η πλειοψηφία των συμβάντων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Η διάρκεια της θεραπείας με την ολαπαρίμπη σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από < 6 μήνες έως > 2 χρόνια · δεδομένα με μεγαλύτερες διάρκειες έκθεσης είναι περιορισμένα. Όλοι οι ασθενείς είχαν δυνητικά επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, έχοντας λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με παράγοντες πλατίνας. Αρκετοί είχαν λάβει επιπλέον άλλους παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA και είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Η πλειοψηφία των αναφορών ήταν μεταξύ γονιδίων 1 ή 2 προδιάθεσης καρκίνου του μαστού (gBRCA1/2). Η συχνότητα εμφάνισης περιπτώσεων ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις gBRCA1m και gBRCA2m (1,7% και 1,4%, αντίστοιχα). Ορισμένοι από τους ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου ή δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία ΜΔΣ και/ή ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza, συνιστάται η διακοπή του Lynparza και η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας στον ασθενή.

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό $<1,0\%$ των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση. Οι αναφορές πνευμονίτιδας δεν είχαν σταθερή κλινική εικόνα και περιπλέκονταν από μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (καρκίνου και/ή μεταστάσεων στους πνεύμονες, υποκείμενης πνευμονικής νόσου, ιστορικού καπνίσματος, και/ή προηγούμενης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, ή εάν παρατηρηθεί ένα παθολογικό θωρακικό ακτινολογικό εύρημα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεσα η διενέργεια εξετάσεων. Εάν επιβεβαιωθεί πνευμονίτιδα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης (αναστολή της PARP), το Lynparza θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Οι μη κλινικές μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει ότι η ολαπαρίμπη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή επιβίωση και επιφέρει μείζονες δυσπλασίες του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται με τη συνιστώμενη δόση των 300 mg δις ημερησίως για τον άνθρωπο.

Εγκυμοσύνη/αντισύλληψη

Το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστώνται δύο ιδιαίτερες αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης. Οι άρρενες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοι τους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6).

Αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει ήδη Lynparza απαιτεί θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A, ο συνταγογράφον θα πρέπει να γνωρίζει ότι η αποτελεσματικότητα του Lynparza μπορεί να μειωθεί σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες της ολαπαρίμπης σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένων παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο DNA, υποδεικνύουν ενίσχυση και παράταση της μυελοκατασταλτικής δράσης. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας του Lynparza δεν είναι κατάλληλη για συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο συνδυασμός της ολαπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται προσοχή εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχορηγηθούν με το Lynparza και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ολαπαρίμπη

Τα CYP3A4/5 αποτελούν τα ισοένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη μεταβολική κάθαρση της ολαπαρίμπης.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιτρακοναζόλης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη αύξησε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 42% (90% CI: 33-52%) και τη μέση AUC κατά 170% (90% CI: 144-197%). Συνεπώς, γνωστοί ισχυροί (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριοι (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) αναστολείς αυτού του ισοενζύμου δεν συνιστώνται με Lynparza (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρέπει να συγχορηγηθούν ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί. Η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 100 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg) με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν συνιστάται επίσης η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza καθώς είναι αναστολέας του CYP3A.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ριφαμπικίνης, γνωστού επαγωγέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη μείωσε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 71% (90% CI: 76-67%) και τη μέση AUC κατά 87% (90% CI: 89-84%). Συνεπώς, οι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς αυτού του ισοενζύμου (π.χ. φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλσαμόχορτο) δεν συνιστώνται με Lynparza, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα του Lynparza. Το μέγεθος της επίδρασης των μέτριων έως ισχυρών επαγωγέων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) στην έκθεση της ολαπαρίμπης δεν έχει καθοριστεί, συνεπώς δεν συνιστάται η συγχορήγηση Lynparza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ολαπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολαπαρίμπη αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 *in vitro* και προβλέπεται ότι είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4 ή υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. σιμβαστατίνη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας, φαιτανύλη, πιμοζίδη, σιρόλιμους, τακρόλιμους και κουετιαπίνη) με την ολαπαρίμπη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος ταυτόχρονα με ολαπαρίμπη.

Η επαγωγή των CYP1A2, 2B6 και 3A4 έχειδειχθεί *in vitro* με το ισοένζυμο CYP2B6 να παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα επαγωγής σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πιθανότητα επαγωγής των CYP2C9, CYP2C19 και P-gp από την ολαπαρίμπη επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, η ολαπαρίμπη κατά τη συγχορήγηση μπορεί να επιφέρει μείωση της έκθεσης στα υποστρώματα αυτών των μεταβολικών ενζύμων καθώς και της μεταφορικής πρωτεΐνης. Η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηγηθούν με την ολαπαρίμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

In vitro, η ολαπαρίμπη αναστέλλει τον μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp (IC₅₀=76μM), συνεπώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα της P-gp (π.χ. σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, δαβιγατράνη, διγοξίνη και κολχικίνη). Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτόν τον τύπο φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ολαπαρίμπη *in vitro* έχειδειχθεί ότι είναι αναστολέας των BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 και MATE2K. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε υποστρώματα των BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη), OATP1B1 (π.χ. βοσεντάνη, γλιβενκλαμίδη, ρεπαγλινίδη, στατίνες και βαλσαρτάνη), OCT1 (π.χ. μετφορμίνη), OCT2 (π.χ. κρεατινίνη ορού), OAT3 (π.χ. φουροσεμίδη και μεθοτρεξάτη), MATE1 (π.χ. μετφορμίνη) και MATE2K (π.χ. μετφορμίνη). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ολαπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε στατίνη.

Συνδυασμός με αναστροζόλη, λετροζόλη και ταμοξιφαίνη

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του συνδυασμού της ολαπαρίμπης με αναστροζόλη, λετροζόλη ή ταμοξιφαίνη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με την αναστροζόλη ή τη λετροζόλη, ενώ η ταμοξιφαίνη μείωσε την έκθεση σε ολαπαρίμπη κατά 27%. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι γνωστή. Η ολαπαρίμπη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ταμοξιφαίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων ατόμων

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν το Lynparza και δεν πρέπει να βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη χορήγηση της θεραπείας και να εκτιμάται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza, εκτός εάν η αποχή είναι η επιλεγμένη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστώνται δύο ιδιαίτερες αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης.

Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να μειώσει την έκθεση στα υποστρώματα του CYP2C9 μέσω ενζυμικής επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηγηθούν με ολαπαρίμπη. Κατά συνέπεια, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής μιας επιπρόσθετης μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Για τις γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο, πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο χρήση δύο μη ορμονικών αντισυλληπτικών μεθόδων.

Αντισύλληψη στους άρρενες

Δεν είναι γνωστό εάν η ολαπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπερματικό υγρό. Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza, όταν έχουν σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα ή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι θήλεις σύντροφοι άρρενων ασθενών πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν ιδιαίτερες αποτελεσματική αντισύλληψη, εάν είναι σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άρρενες ασθενείς δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα περιλαμβανομένων σοβαρών τερατογόνων επιδράσεων και επιδράσεων στην εμβρυική επιβίωση του αρουραίου σε συστηματικές εκθέσεις της μητέρας χαμηλότερες από εκείνες του ανθρώπου σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ολαπαρίμπης σε έγκυες γυναίκες, ωστόσο με βάση τον μηχανισμό δράσης της ολαπαρίμπης, το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. (Βλέπε προηγούμενη παράγραφο "Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων απόμων" για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη και τη διενέργεια εξέτασης εγκυμοσύνης).

Θηλασμός

Δεν διατίθενται μελέτες σε ζώα για την απέκκριση της ολαπαρίμπης στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ολαπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lynparza αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, δεδομένης της φαρμακολογικής ιδιότητας του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε μελέτες πειραματόζωων, δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στη σύλληψη ωστόσο υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες αναφορικά με την εμβρυϊκή επιβίωση (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lynparza έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παίρνουν Lynparza μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, εξασθένιση ή ζάλη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η μονοθεραπεία Lynparza έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) που δεν απαιτούν σε γενικές γραμμές διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza ($\geq 10\%$) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κόπωση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, μειωμένη όρεξη, ζάλη, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, βήχας, δύσπνοια, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και λευκοπενία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $> 2\%$ των ασθενών ήταν αναιμία (16%), ουδετεροπενία (6%), κόπωση/εξασθένιση (6%), λευκοπενία (3%), θρομβοπενία (2%) και έμετος (2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινές διακοπές και/ή μειώσεις της δόσης ήταν αναιμία (13,9%), έμετος (7,1%), ναυτία (6,6%), κόπωση/εξασθένιση (6,1%) και ουδετεροπενία (5,8%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναιμία (1,3%), η ναυτία (0,8%) και η θρομβοπενία (0,5%).

Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 1.826 ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza, όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολούθως ανά προτιμώμενο όρο κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολούθως κατά φθίνουσα σοβαρότητα.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Αναιμία ^α , Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία ^α , Λευκοπενία ^α Συχνές Λεμφοπενία ^α	Πολύ συχνές Αναιμία ^α Συχνές Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία ^α , Λευκοπενία ^α Όχι συχνές Λεμφοπενία ^α
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Εξάνθημα ^α Όχι συχνές Υπερευαισθησία ^α , Δερματίτιδα ^α	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	Όχι συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Βήχας ^α , Δύσπνοια ^α	Συχνές Δύσπνοια ^α Όχι συχνές Βήχας ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Συχνές Στοματίτιδα ^α	Συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία Όχι συχνές Στοματίτιδα ^α , Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)	Συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Όχι συχνές Αύξηση του μέσου όγκου ερυθρών	Όχι συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

^α Η αναιμία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αναιμίας, μακροκυτταρικής αναιμίας, ερυθροπενίας, μειωμένου αιματοκρίτη, μειωμένης αιμοσφαιρίνης, νορμόχρωμης αναιμίας, νορμόχρωμης νορμοκυτταρικής αναιμίας, νορμοκυτταρικής αναιμίας και μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων· Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους ακοκκιοκυτταραιμίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας, μειωμένου αριθμού κοκκιοκυττάρων, κοκκιοκυτταροπενίας, ιδιοπαθούς ουδετεροπενίας, ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής λοίμωξης, ουδετεροπενικής σήψης και μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων· Η

θρομβοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένης παραγωγής των αιμοπεταλίων, μειωμένου αιματοπεταλιοκρίτη και θρομβοπενίας. Η λευκοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους λευκοπενίας και μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Η λεμφοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους μειωμένου αριθμού Β-λεμφοκυττάρων, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων, λεμφοπενίας και μειωμένου αριθμού Τ-λεμφοκυττάρων. Ο βήχας περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους βήχα και παραγωγικού βήχα. Το εξάνθημα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αποφολιδωτικού εξανθήματος, γενικευμένου ερυθήματος, εξανθήματος, εξανθήματος ερυθματώδους, εξανθήματος γενικευμένου, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους και εξανθήματος κνησμώδους. Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας σε φάρμακα και υπερευαισθησίας. Η δερματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δερματίτιδας, δερματίτιδας αλλεργικής και δερματίτιδας αποφολιδωτικής. Η δύσπνοια περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δύσπνοιας και δύσπνοιας κόπωσης. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αφθώδους έλκους, εξέλκωσης του στόματος και στοματίτιδας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Η αναιμία και οι άλλες αιματολογικές τοξικότητες ήταν γενικά χαμηλού βαθμού (βαθμός 1 ή 2 κατά CTCAE), ωστόσο υπήρχαν αναφορές συμβάντων βαθμού 3 κατά CTCAE και υψηλότερου. Η αναιμία ήταν η πιο συχνή βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες. Ο διάμεσος χρόνος της πρώτης εμφάνισης της αναιμίας ήταν περίπου 4 εβδομάδες (περίπου 7 εβδομάδες για συμβάντα βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE). Η αναιμία αντιμετωπίστηκε με διακοπές δόσεων και μειώσεις δόσεων (βλέπε παράγραφο 4.2) και όπου ενδείκνυται με μεταγγίσεις αίματος. Στις κλινικές μελέτες με το σκεύασμα των δισκίων, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν 38,8% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 17,4%) και οι συχνότητες των προσωρινών διακοπών, μειώσεων και διακοπών των δόσεων λόγω αναιμίας ήταν 15,7%, 10,8% και 1,9%, αντίστοιχα. Το 20,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη χρειάστηκαν μια ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος. Καταδείχθηκε μία σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της ολαπαρίμπης και των μειώσεων στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (μειώσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 20%, των απόλυτων ουδετερόφιλων 20%, των αιμοπεταλίων 5%, των λεμφοκυττάρων 30% και των λευκοκυττάρων 20% (όλοι % κατά προσέγγιση).

Η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων στον μέσο όγκο ερυθρών από χαμηλή ή φυσιολογική τιμή κατά την έναρξη σε πάνω από το ULN ήταν περίπου 55%. Τα επίπεδα φάνηκαν να επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν φάνηκε να έχουν οποιοσδήποτε κλινικές επιπτώσεις.

Συνιστάται ο έλεγχος κατά την έναρξη και ακολούθως μηνιαία παρακολούθηση μέσω γενικών εξετάσεων αίματος για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, καθώς και κατά διαστήματα στη συνέχεια για την παρακολούθηση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης και/ή περαιτέρω θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (αυξήσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της κρεατινίνης αίματος ήταν περίπου 10%. Δεδομένα από μία διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν διάμεση αύξηση έως και 23% από την αρχική τιμή, παραμένοντας σταθερή με τον χρόνο και επιστρέφοντας στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, χωρίς εμφανή κλινικά επακόλουθα. Το 90% των ασθενών είχε τιμές κρεατινίνης βαθμού 0 κατά CTCAE κατά την έναρξη και 10% είχε βαθμού 1 κατά CTCAE κατά την έναρξη.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Ναυτία γενικά αναφέρθηκε πολύ νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Έμετος αναφέρθηκε νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Τόσο η ναυτία όσο και ο έμετος αναφερθήκαν ως διαλείποντα στην πλειοψηφία των ασθενών και μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης και/ή αντιεμετική θεραπεία. Αντιεμετική προφυλακτική θεραπεία δεν απαιτείται.

Στην πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του καρκίνου των ωοθηκών, οι ασθενείς εμφάνισαν συμβάντα ναυτίας (77% υπό ολαπαρίμπη, 38% υπό εικονικό φάρμακο), εμέτου (40% υπό ολαπαρίμπη, 15% υπό εικονικό φάρμακο), διάρροιας (34% υπό ολαπαρίμπη, 25% υπό εικονικό φάρμακο) και δυσπεψίας (17% υπό

ολαπαρίμπη, 12% υπό εικονικό φάρμακο). Τα συμβάντα ναυτίας οδήγησαν σε διακοπή στο 2,3% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη (βαθμού 2 κατά CTCAE) και στο 0,8% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (βαθμού 1 κατά CTCAE)· το 0,8% και το 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη διέκοψε τη θεραπεία λόγω χαμηλού βαθμού (βαθμού 2 κατά CTCAE) εμέτου και δυσπεψίας, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη ή εικονικό φάρμακο δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω διάρροιας. Κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω εμέτου ή δυσπεψίας. Τα συμβάντα ναυτίας οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης και σε μειώσεις της δόσης στο 14% και 4%, αντίστοιχα, των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη. Τα συμβάντα εμέτου οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή στο 10% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη· κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη δεν εμφάνισε κάποιο συμβάν εμέτου που να οδηγήσει σε μείωση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 75 ετών) και ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με ολαπαρίμπη. Δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι έλαβαν ημερήσια δόση δισκίων ολαπαρίμπης έως 900 mg σε διάστημα δύο ημερών. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Lynparza. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να πραγματοποιούν συμπτωματική αντιμετώπιση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX46

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολαπαρίμπη είναι ισχυρός αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP-1, PARP-2 και PARP-3), και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει *in vitro* την ανάπτυξη επιλεγμένων σειρών καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη του όγκου *in vivo* είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Τα ένζυμα PARP απαιτούνται για την αποτελεσματική επιδιόρθωση των απλών θραύσεων της αλύσου του DNA (μονόκλωνων θραύσεων) και ένα σημαντικό στάδιο της επιδιόρθωσης που επάγεται από το PARP-απαιτεί την αυτο-τροποποίηση και αποσύνδεση του PARP από το DNA μετά την τροποποίηση της χρωματίνης, για να διευκολυνθεί η πρόσβαση των ενζύμων επιδιόρθωσης μέσω εκτομής βάσης (BER). Όταν η ολαπαρίμπη συνδέεται στην ενεργό θέση του συνδεδεμένου με το DNA PARP, αποτρέπει την αποσύνδεση του PARP και το εγκλωβίζει στο DNA, αποτρέποντας την επιδιόρθωση. Σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται η δράση αυτή προκαλεί επίσης τον σχηματισμό θραύσεων της διπλής αλύσου (δίκλωνες θραύσεις) του DNA

(DSB), όταν οι διχάλες αναδιπλασιασμού έρχονται σε επαφή με τις ενώσεις PARP-DNA. Σε φυσιολογικά κύτταρα, ο μηχανισμός επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR) είναι αποτελεσματικός στην επιδιόρθωση των θραύσεων αυτών της διπλής αλύσου του DNA. Σε καρκίνους με έλλειψη λειτουργικών στοιχείων HRR, όπως *BRCA1* ή *2*, οι DSB του DNA δεν μπορούν να επιδιορθωθούν επακριβώς ή αποτελεσματικά. Στη θέση του ενεργοποιούνται μηχανισμοί επιρρεπείς σε σφάλματα, όπως η κλασσική μη ομόλογη επιδιόρθωση τελικής σύνδεσης (NHEJ), προκαλώντας αυξημένη γονιδιωματική αστάθεια. Μετά από έναν αριθμό κύκλων αναπαραγωγής, η γονιδιωματική αστάθεια ενδέχεται να φθάσει σε επίπεδα μη αντιστρεπτά και να επιφέρει θάνατο των καρκινικών κυττάρων, δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα ήδη έχουν υψηλό φορτίο βλαβών του DNA σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Σε περίπτωση απουσίας μεταλλάξεων του *BRCA1* ή *BRCA2*, ο μηχανισμός μέσω HRR μπορεί να κατασταλεί από άλλους μηχανισμούς, αν και η αιτιολογική αποκλίνουσα συμπεριφορά και διεισδυτικότητα δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η απουσία πλήρως λειτουργικού μηχανισμού μέσω HRR είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία στην πλατίνα στον καρκίνο των ωοθηκών και σε άλλους καρκίνους.

Σε *in vivo* μοντέλα με απώλεια της λειτουργικότητας του γονιδίου *BRCA1/2*, η ολαπαρίμπη χορηγούμενη μετά από θεραπεία με πλατίνα επέφερε καθυστέρηση στην εξέλιξη του όγκου και αύξηση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πλατίνα που σχετίστηκε με την περίοδο θεραπείας συντήρησης με ολαπαρίμπη.

Ανίχνευση των μεταλλάξεων *BRCA1/2*

Σε διάφορες μελέτες πραγματοποιήθηκε τοπικός ή κεντρικός έλεγχος δειγμάτων αίματος ή όγκου για την ανίχνευση μεταλλάξεων *BRCA1/2*. Ανάλογα με τη δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε και τη συμφωνία διεθνούς ταξινόμησης, οι μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν ως επιβεβαιωμένη παθογόνος/ύποπτη ως παθογόνος μετάλλαξη ή παθογόνος/δυσνητικά παθογόνος. Πρέπει να διεξάγεται γενετικός έλεγχος από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση μίας πιστοποιημένης μεθόδου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με μεταλλάξεις BRCA: Μελέτη SOLO1

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο προχωρημένο (σταδίου III-IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη ή ενδομητριάδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*), έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, μελετήθηκαν σε μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη. Στη μελέτη αυτή, 391 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1, ώστε να λάβουν είτε Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR). Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της υποκείμενης νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια. Για τους ασθενείς που παρέμειναν σε πλήρη κλινική ανταπόκριση (δηλαδή καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου), η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας ήταν 2 χρόνια· ωστόσο, οι ασθενείς με ένδειξη της νόσου που παρέμενε σταθερή (δηλ. καμία ένδειξη εξέλιξης της νόσου) μπορούσαν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το Lynparza πέραν των 2 ετών.

Οι ασθενείς με γαμετικές ή σωματικές μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν προοπτικά είτε μέσω δοκιμασίας ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο (n=208) είτε μέσω κεντρικής δοκιμασίας (n=181) είτε και μέσω δοκιμασίας δείγματος όγκου σε τοπικό εργαστήριο (n=2). Μέσω κεντρικού ελέγχου ταυτοποιήθηκαν παθογόνες ή δυσνητικά παθογόνες μεταλλάξεις στο 95,3% (365/383) και 4,7% (18/383) των ασθενών αντίστοιχα. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 5,5% (21/383) των τυχαιοποιημένων ασθενών. Η κατάσταση γαμετικής μετάλλαξης *gBRCAm* των ασθενών που εντάχθηκαν μέσω ελέγχου με τοπική δοκιμασία επιβεβαιώθηκε εκ των υστέρων από κεντρική δοκιμασία. Η αναδρομική εξέταση των ασθενών με διαθέσιμα δείγματα όγκων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας κεντρική δοκιμασία και παρείχε επιτυχή αποτελέσματα σε 341 ασθενείς, εκ των οποίων το 95% είχε μία επιλέξιμη μετάλλαξη (γνωστή [n=47] ή δυσνητικά παθογόνα [n=277]), και 2 ασθενείς με άγριου

τύπου *gBRCA* γονίδιο (*gBRCAwt*) επιβεβαιώθηκε ότι έφεραν μόνο σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου *BRCA* (*sBRCAm*). Υπήρχαν 389 ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCA1/2m* και 2 ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις *BRCA1/2m* στη μελέτη SOLO1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 53 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 85% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ορώδης (96%), ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (78%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το εξήντα τρία (63%) των ασθενών είχαν υποβληθεί σε αρχική ογκομειωτική χειρουργική επέμβαση και εξ αυτών η πλειοψηφία (75%) δεν παρουσίαζε υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Ενδιάμεση χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου διεξήχθη στο 35% των ασθενών και εξ αυτών το 82% δεν παρουσίαζε υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Επτά ασθενείς, όλοι σταδίου IV, δεν υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Δεν υπήρχαν ενδείξεις νόσου κατά την ένταξη στην μελέτη (CR), όπως καθορίζονται από τον ερευνητή χωρίς καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου και καρκινικό αντιγόνο 125 (CA-125) εντός φυσιολογικών ορίων, στο 73% και 77% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η PR που ορίζεται ως η παρουσία οποιονδήποτε μετρήσιμων ή μη μετρήσιμων αλλοιώσεων κατά την αρχική εκτίμηση ή αυξημένου CA-125, αναφέρθηκε στο 27% και 23% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το ενενήντα τρία τοις εκατό (93%) των ασθενών τυχαιοποιήθηκαν εντός 8 εβδομάδων από την τελευταία δόση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με μεβασισζουμάμπη αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στους ασθενείς υπό ολαπαρίμπη, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με μεβασισζουμάμπη. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις *BRCA*.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS) που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη, η οποία καθορίζεται από την αξιολόγηση του ερευνητή, με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1, ή τον θάνατο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τη συνολική επιβίωση (OS), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη διακοπή της θεραπείας ή τον θάνατο (TDT), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL). Οι όγκοι των ασθενών αξιολογούνταν κατά την ένταξη και κάθε 12 εβδομάδες για 3 χρόνια, και στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες σε σχέση με την ημερομηνία τυχαιοποίησης, μέχρι την αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

Η μελέτη κατέδειξε μία κλινικά σημαίνουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον ερευνητή για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση του ερευνητή για την PFS τεκμηριώθηκε και με αξιολόγηση από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση (BICR) της PFS. Κατά την ανάλυση της PFS, τα προσωρινά δεδομένα της OS δεν ήταν ώριμα (21%), με αναλογία κινδύνου HR 0,95 (95% CI 0,60, 1,53· τιμή $p=0.9$). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1.

Πίνακας 2. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο *BRCA1/2m* καρκίνο των ωοθηκών στη μελέτη SOLO1

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd	Εικονικό φάρμακο
PFS (51% ωρίμανση)^α		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	13,8
HR (95% CI) ^γ	0,30 (0,23-0,41)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p<0,0001	
PFS2 (31% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	41,9
HR (95% CI) ^γ	0,50 (0,35-0,72)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0002	
TFST (49% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	51,8	15,1
HR (95% CI) ^γ	0,30 (0,22-0,40)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,0001	

^α Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan –Meier, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι εξέλιξης στους 24 και 36 μήνες ήταν 74% και 60% για την ολαπαρίμπη έναντι 35% και 27% για το εικονικό φάρμακο· ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 41 μήνες για αμφότερα τα σκέλη της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου.

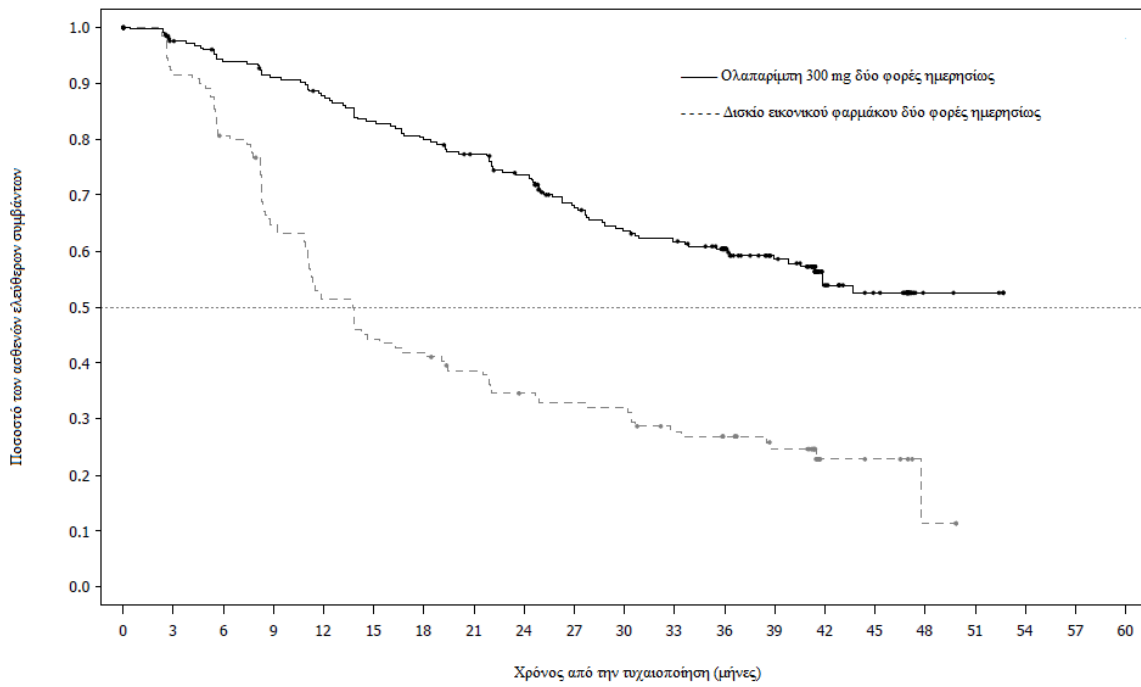
^β Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) ως συμμεταβλητή.

^γ Από τους 94 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, οι οποίοι έλαβαν επακόλουθη θεραπεία, οι 49 (52%) έλαβαν έναν PARP αναστολέα.

* Δεν ελέγχθηκε για πολλαπλότητα.

bd Δύο φορές ημερησίως, NR Δεν επιτεύχθηκε, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, PFS2 Χρόνος από την τυχαίοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, OS Συνολική επιβίωση, TFST Χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας ή τον θάνατο.

Σχήμα 1 SOLO1: Kaplan Meier Διάγραμμα για την PFS σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο *BRCAl/2m* καρκίνο των ωθηκών (51% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση από τον ερευνητή)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Δισκίο ολαπαρίμητης 300 mg δύο φορές ημερησίως

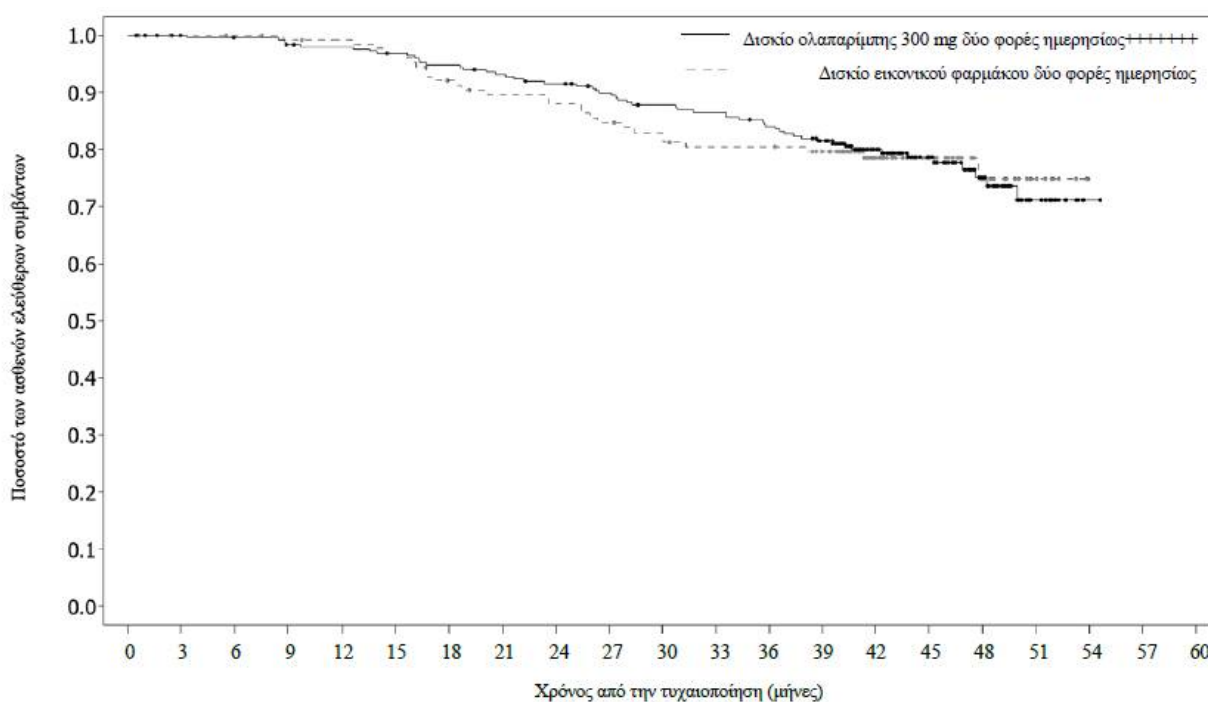
260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Δισκίο εικονικού φαρμάκου δύο φορές ημερησίως

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Σχήμα 2

SOLO1: Kaplan Meier Διάγραμμα για την OS σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο *BRCA1/2m* καρκίνο των ωθηκών (21% ωρίμανση)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Δισκίο ολαπαρίμπης 300 mg δύο φορές ημερησίως

260 252 250 246 243 239 234 229 224 216 210 207 200 189 131 84 51 17 1 0 0

Δισκίο εικονικού φαρμάκου δύο φορές ημερησίως

131 129 128 126 125 121 113 109 107 103 99 96 96 91 58 36 18 9 0 0 0

Τα αποτελέσματα παρουσίαζαν συνέπεια και στις υποομάδες ασθενών με παρουσία της νόσου κατά την ένταξή τους στην μελέτη. Οι ασθενείς με CR καθορισμένη από τον ερευνητή είχαν HR 0,34 (95% CI 0,24–0,47), η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση δεν επιτεύχθηκε για την ολαπαρίμπη έναντι 15,3 μηνών για το εικονικό φάρμακο. Στους 24 και 36 μήνες, αντίστοιχα, το 68% και το 45% των ασθενών παρέμειναν σε πλήρη ανταπόκριση CR στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 34% και το 22% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς με PR κατά την ένταξη στη μελέτη παρουσίασαν HR 0,31 για την PFS (95% CI 0,18, 0,52, διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου 30,9 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 8,4 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς με PR κατά την ένταξη στη μελέτη είτε πέτυχαν CR (15% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 4% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε 24 μήνες, παρέμειναν σε CR στους 36 μήνες) είτε παρουσίασαν περαιτέρω PR/σταθερή νόσο (43% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 15% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στους 24 μήνες, το 17% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 15% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στους 36 μήνες). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν πρόοδο εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ήταν 3,5% για την ολαπαρίμπη και 8,4% για το εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνου των ωθηκών Μελέτη SOLO2

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης, μελετήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με PSR καρκίνο των ωθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA1/2*. Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) λαμβανόμενο μέχρι την εξέλιξη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε 295 ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη ή ενδομητριάδη PSR καρκίνο των ωθηκών (2: 1 τυχαιοποίηση: 196 ολαπαρίμπη και 99 εικονικό φάρμακο), οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση (CR ή PR) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα.

Εντάχθηκαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερα σχήματα που περιείχαν πλατίνα και των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει >6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεβεσισιζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μετάλλαξη gBRCA1/2m κατά την αρχική εκτίμηση. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2 ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad είτε από τη δοκιμασία δείγματος όγκου χρησιμοποιώντας τοπική δοκιμασία. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια BRCA1/2 στο 4,7% (14/295) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη σε amφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος σε >80% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ορώδης (>90%), ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 55% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το 45% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 61% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 39% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (81%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας >12 μήνες στο 60% και >6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 47% και μερική στο 53% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 17% και το 20% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μεβεσισιζουμάμπη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS που καθορίζεται από την αξιολόγηση του ερευνητή, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την PFS2, τη OS, τον TDT, τον TFST, τον TSST και τη HRQoL.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με HR 0,30 (95% CI 0,22-0,41, p <0,0001, διάμεσος χρόνος 19,1 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 5,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Η αξιολόγηση του ερευνητή για την PFS τεκμηριώθηκε με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση της PFS (HR 0,25, 95% CI 0,18-0,35, p<0,0001, διάμεσος χρόνος 30,2 μήνες για την ολαπαρίμπη και 5,5 μήνες για το εικονικό φάρμακο). Στα 2 χρόνια, το 43% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε ελεύθερο εξέλιξης σε σύγκριση με το 15% ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2 παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 και το Σχήμα 3.

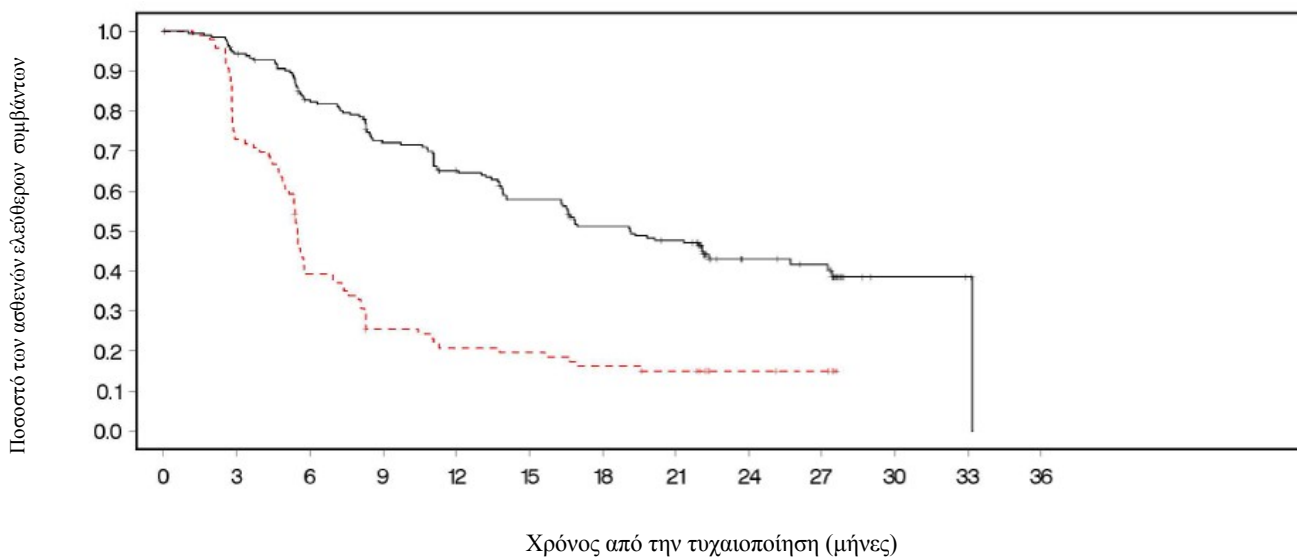
Πίνακας 3 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2

	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
PFS (63% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p<0,0001	

^a HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (> 6-12 μήνες και > 12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ως συμμεταβλητές.

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, CI Διάστημα εμπιστοσύνης

Σχήμα 3 SOLO2: Kaplan Meier Διάγραμμα για την PFS σε ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR (63% ωρίμανσης δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή)



----- Εικονικό φάρμακο bd -----Ολαπαρίμπη 300 mg bd

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

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

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία TFST και PSF2 κατέδειξαν μια παραμένουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4)

Πίνακας 4 Σύνοψη των βασικών εκβάσεων των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2

	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
TFST (58% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,0001	
PFS2 (40% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0002	

* Δεν ελέγχθηκε για πολλαπλότητα

^a HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (> 6-12 μήνες και > 12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ως συμμεταβλητές.

bd Δύο φορές ημερησίως, NR Δεν επιτεύχθηκε, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, PFS2 Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη με μετρήσιμη νόσο (βλάβες στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), επιτεύχθηκε ένα ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του 41% στο σκέλος του Lynparza έναντι 17% για το εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν Lynparza, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη με ενδείξεις παρουσίας της νόσου (βλάβες στόχος ή μη στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), το 15,0% παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση σε σύγκριση με το 9,1% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,4 μήνες για την ολαπαρίμπη και 5,6 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπης των 300 mg bd. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων, των διακοπών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος της δόσης ήταν 45,1%, 25,1% και 10,8% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές της δόσης ανέκυψαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες και οι μειώσεις των δόσεων μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν αναιμία, ναυτία και έμετος.

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως εκτιμάται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον TOI της FACT-O.

Μελέτη 19 (D0810C00019)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης στη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων των ωαγωγών ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου μετά από θεραπεία με δύο ή περισσότερα σχήματα που περιελάμβαναν πλατίνα μελετήθηκαν σε μία Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 19). Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza καψάκια (400 mg [8 × 50 mg καψάκια] δύο φορές ημερησίως) χορηγούμενη μέχρι την εξέλιξη της νόσου με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε 265 (136 σε ολαπαρίμπη και 129 σε εικονικό φάρμακο) PSR ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που πέτυχαν ανταπόκριση (CR ή PR) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.0. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την OS (συνολική επιβίωση), το DCR (ποσοστό ελέγχου της νόσου) οριζόμενο ως CR/PR + SD (σταθερή νόσος), την HRQoL (σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής) και τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα. Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις TFST και TSST.

Εντάχθηκαν ασθενείς, των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει >6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Η ένταξη δεν απαιτούσε τεκμηριωμένη μετάλλαξη *BRCA1/2* (για ορισμένους ασθενείς η κατάσταση μετάλλαξης του *BRCA* ανιχνεύθηκε αναδρομικά). Οι ασθενείς δεν έπρεπε να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση. Η επανέναρξη της θεραπείας με την ολαπαρίμπη δεν επιτράπη μετά από εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad είτε από τη δοκιμασία δείγματος όγκου της σε Foundation Medicine. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 7,4% (10/136) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 86% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 44% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το

56% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 49% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 51% να έχει λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (77%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας >12 μήνες στο 60% και 6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 45% και μερική στο 55% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 6% και το 5% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μπεβασιζουμάμπη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον συνολικό πληθυσμό με αναλογία κινδύνου 0,35 (95% CI 0,25-0,49, $p < 0,00001$ διάμεσος χρόνος 8,4 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 4,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην τελική ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων (data cut off) [DCO] 9 Μαΐου 2016), για την OS με 79% ωρίμανση η αναλογία κινδύνου συγκρίνοντας την ολαπαρίμπη με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% CI 0,55-0,95, $p = 0,02138$ [δεν εκπληρώθηκε το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας του $< 0,0095$], διάμεσος χρόνος 29,8 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 27,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη, το 23,5% ($n = 32/16$) των ασθενών παρέμεινε σε θεραπεία για ≥ 2 χρόνια σε σύγκριση με το 3,9% ($n = 5/128$) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αν και οι αριθμοί των ασθενών ήταν περιορισμένοι, το 13,2% ($n = 18/136$) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε υπό θεραπεία για ≥ 5 χρόνια σε σύγκριση με το 0,8% ($n = 1/128$) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας ταυτοποίησε τις ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCAl/2* ($n = 136$, 51,3%, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών που ταυτοποιήθηκαν με σωματική μετάλλαξη *BRCAl/2* του όγκου) ως την υποομάδα που είχε το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη. Όφελος παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με αγρίου τύπου/παραλλαγές *BRCAl/2* αβέβαιης σημασίας (*BRCAl/2wt/VUS*), αν και σε μικρότερο βαθμό. Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCAl/2* και *BRCAl/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 5 και το Σχήμα 4.

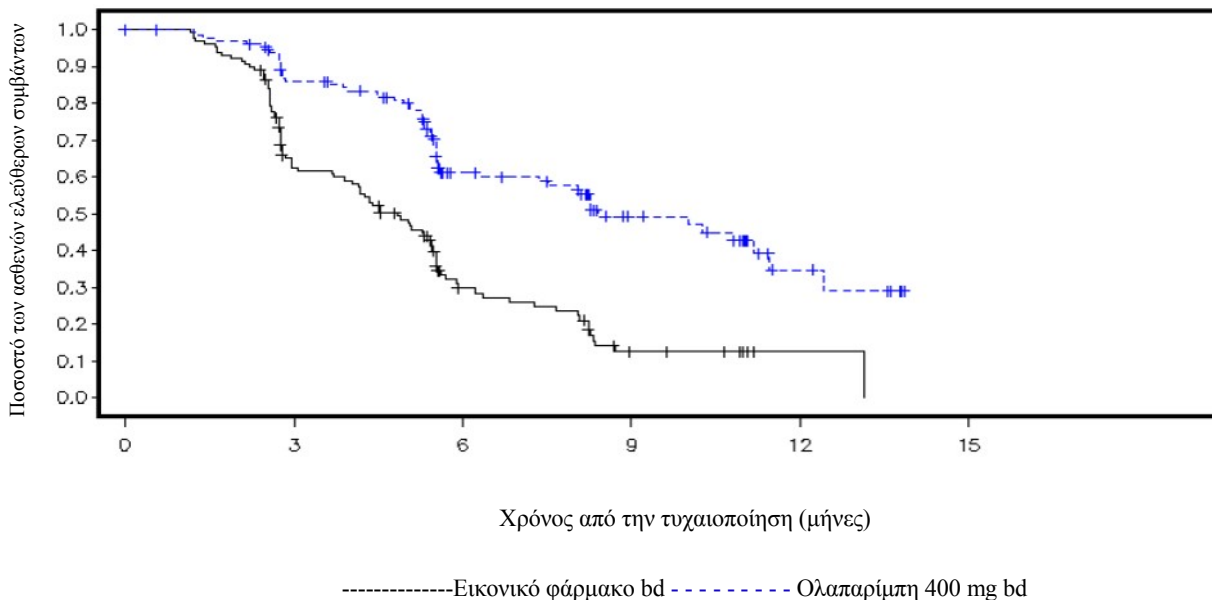
Πίνακας 5 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCAl/2* και *BRCAl/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της Μελέτης 19

	Όλες οι ασθενείς ^α		<i>BRCAl/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCAl/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
PFS – DCO 30 Ιουνίου 2010						
Αριθμός συμβάντων:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)						
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) ^β	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^α Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη του *BRCAl/2*, *BRCAl/2wt/VUS* και *BRCAl/2*

- κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, δεν φαίνεται στον πίνακα).
- β HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.
- bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, NR Δεν επιτεύχθηκε.

Σχήμα 4 Μελέτη 19: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS στην πλήρη ανάλυση συνόλου (58% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή) DCO 30 Ιουνίου 2010



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

136	106	53	24	7	0	Ολαπαρίμπη 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Εικονικό φάρμακο

bd Δύο φορές ημερησίως, DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση

Μία σύνοψη των βασικών εκβάσεων του δευτερεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 6 και το Σχήμα 5.

Πίνακας 6 Σύνοψη των βασικών εκβάσεων των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της Μελέτης 19

	Όλες οι ασθενείς ^α		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
OS - DCO 09 Μαΐου 2016						
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^γ	45:57 (79)	57:61 (93)

	Όλες οι ασθενείς ^α		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
Διάρκεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^β	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 Μαΐου 2016						
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Διάρκεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) ^β	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας ή για τους TFST όλων των ασθενών.

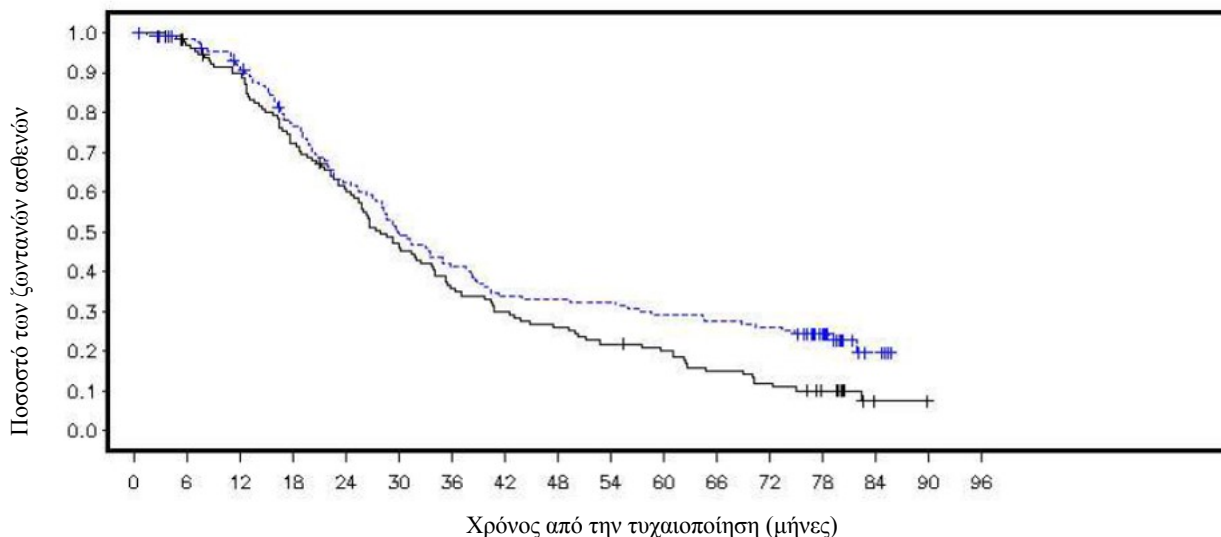
^α Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη του *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* και *BRCA1/2* κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, ως ξεχωριστή υποομάδα στον πίνακα).

^β HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

^γ Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα μεταλλαγμένου *BRCA* (14/62, 22,6%) έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με αναστολέα PARP.

bd Δύο φορές ημερησίως, OS Συνολική επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

Σχήμα 5 Μελέτη 19: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την OS στην πλήρη ανάλυση συνόλου (79% ωρίμανση) DCO 09 Μαΐου 2016



-----Εικονικό φάρμακο bd - - - - - Ολαπαρίμπη 400 mg bd

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

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

Ολαπαρίμπη

400 mg bd

Εικονικό φάρμακο

bd Δύο φορές ημερησίως, DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, OS Συνολική επιβίωση

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 8 μήνες για την ολαπαρίμπη και 4 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπης των 400 mg bd. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων και των διακοπών της δόσης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν 34,6%, 25,7% και 5,9% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές και οι μειώσεις της δόσης ανέκυψαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν ναυτία, αναιμία, έμετος, ουδετεροπενία και κόπωση. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της αναιμίας ήταν 22,8% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 7,4%).

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως μετρείται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον TOI της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας – Καρκίνος Ωοθηκών (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O).

HER- 2 αρνητικός, μεταστατικός καρκίνος του μαστού με μετάλλαξη gBRCA1/2 OlympiAD (Μελέτη D0819C00003)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης σε ασθενείς με αρνητικό στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο του μαστού (gBRCA1/2) μελετήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη μελέτη (OlympiAD). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 302 ασθενείς με επιβεβαιωμένη παθολόγο ή υπόνοια παθολόγου μετάλλαξης gBRCA, 2:1 για να λάβουν είτε Lynparza (300 mg [2×150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) είτε χημειοθεραπευτικό σκεύασμα επιλογής του ιατρού (καπεσιταμπίνη 42%, εριβουλίνη 35% ή βινορελμπίνη 17%) μέχρι την εξέλιξη ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2 ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση: τη λήψη προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ναι/όχι), τον ιστολογικό υπότυπο θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) έναντι τριπλά αρνητικού (TNBC), προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα για καρκίνο του μαστού (ναι/όχι). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) που εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει θεραπεία με μία ανθρακυκλίνη εκτός αν υπήρχε αντένδειξη και μια ταξάνη είτε για εντοπισμένη είτε για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς με όγκους HR+ (θετικούς για ER και/ή PgR υποδοχείς) έπρεπε να έχουν λάβει και να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη σε τουλάχιστον μία ενδοκρινική θεραπεία (για εντοπισμένη ή για μεταστατική νόσο) ή να έχουν νόσο για την οποία ο θεράπων ιατρός θεωρούσε ότι είναι ακατάλληλη για ενδοκρινική θεραπεία. Προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα επιτρεπόταν στη μεταστατική νόσο υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπήρχε ένδειξη εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πλατίνα και στην εντοπισμένη νόσο υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση είχε ληφθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση. Δεν επιτρεπόταν προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς PARP, συμπεριλαμβανομένης της ολαπαρίμπης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του συγκριτικού φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7
OlympriAD

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd n=205	Χημειοθεραπεία n=97
Ηλικία - έτη (διάμεση)	44	45
Φύλο (%)		
Θήλυ	200 (98)	95 (98)
Άρρεν	5 (2)	2 (2)
Εθνοτική προέλευση (%)		
Λευκοί	134 (65)	63 (65)
Ασιάτες	66 (33)	28 (29)
Άλλο	5 (2)	6 (6)
Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Συνολική ταξινόμηση των νόσων		
Μεταστατικός	205 (100)	97 (100)
Τοπικά προχωρημένος	0	0
Νέος μεταστατικός καρκίνος του μαστού (%)	26 (13)	12 (12)
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Τύπος μετάλλαξης gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 και gBRCA2	4 (2)	0
≥2 Σημεία μετάστασης (%)	159 (78)	72 (74)
Περιοχή μετάστασης (%)		
Οστά μόνο	16 (8)	6 (6)
Άλλο	189 (92)	91 (94)
Μετρήσιμη νόσος (%)	167 (82)	66 (68)
Εξελίξιμη νόσος κατά την τυχαιοποίηση (%)	159 (78)	73 (75)
Βαθμός όγκου κατά τη διάγνωση		
Καλώς διαφοροποιημένος (G1)	5 (2)	2 (2)
Μετρίως διαφοροποιημένος (G2)	52 (25)	23 (24)
Ανεπαρκώς διαφοροποιημένος (G3)	108 (53)	55 (57)
Μη διαφοροποιημένος (G4)	4 (2)	0
Μη εκτιμημένος (GX)	27 (13)	15 (16)
Δεν υπάρχει	9 (4)	2 (2)

Αριθμός προηγούμενων γραμμών χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο του μαστού (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Προηγούμενη θεραπεία με βάση την πλατίνα (%)		
στην εντοπισμένη νόσο	15 (7)	7 (7)
μεταστατική νόσο	43 (21)	14 (14)
στην εντοπισμένη και μεταστατική νόσο	3 (1)	1 (1)
Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη		
στην εντοπισμένη νόσο	169 (82)	76 (78)
μεταστατική νόσο	41 (20)	16 (17)
Προηγούμενη θεραπεία με ταξάνη		
στην εντοπισμένη νόσο	146 (71)	66 (68)
μεταστατική νόσο	107 (52)	41 (42)
Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ταξάνη		
	204 (99,5)	96 (99)

Ως επακόλουθη θεραπεία, το 0,5% και το 8% των ασθενών έλαβε έναν αναστολέα PARP στο σκέλος της θεραπείας και στο συγκριτικό σκέλος, αντίστοιχα· το 29% και το 42% των ασθενών, αντίστοιχα, έλαβε ακόλουθη θεραπεία με πλατίνα.

Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, την πρωτεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας, αποδείχθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη, σε σύγκριση με τους ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος (βλέπε Πίνακα 8 και Σχήμα 6).

Πίνακας 8 Σύνοψη των βασικών δεδομένων αποτελεσματικότητας για ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη *gBRCA1/2* στη μελέτη OlympiAD

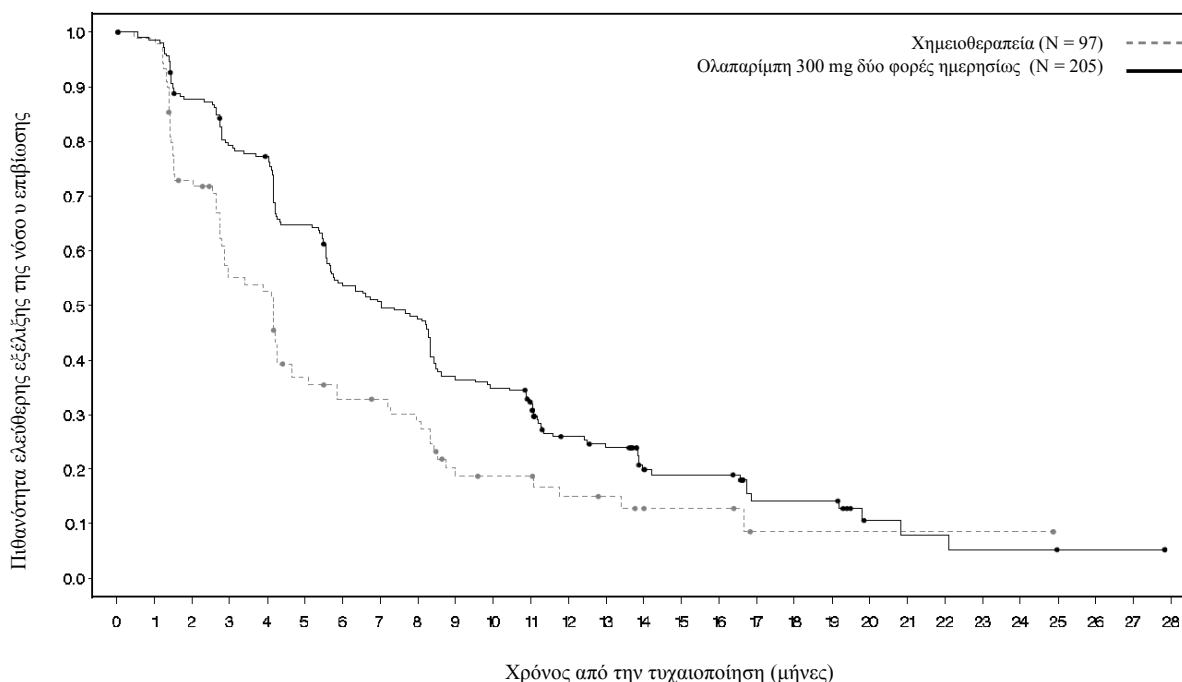
	Ολαπαρίμπη 300 mg bd	Χημειοθεραπεία
PFS (77% ωρίμανση) – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95% CI)	0,58 (0,43-0,80)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p=0,0009	
PFS2 (65% ωρίμανση) - DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017^B		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
P τιμή* (αμφίπλευρη) ^a	p=0,0005	
OS (64% ωρίμανση) – DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,3 (17,2-21,6)	17,1 (13,9-21,9)
HR (95% CI)	0,90 (0,66-1,23)	
P τιμή* (αμφίπλευρη) ^a	p=0,5131	

Επιβεβαιωμένο ORR – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016		
Αριθμός ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση: Συνολικός αριθμός των ασθενών με μετρήσιμη νόσο (%)	87: 167 (52) ^δ	15:66 (23)
95% CI	44,2-59,9	13,3-34,7

DOR – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016		
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

- ^α Με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής παλινδρόμησης.
^β Εκ των υστέρων ανάλυση.
^γ Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης σε ασθενείς που είχαν αποκοπεί ήταν 25,3 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 26,3 μηνών για το συγκριτικό σκέλος.
^δ Οι επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις (μέσω BICR) καθορίστηκαν ως μία καταγεγραμμένη ανταπόκριση είτε CR/PR, επιβεβαιωμένη από επαναληπτική απεικόνιση σε όχι λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη κατά την οποία καταγράφηκε αρχικά η ανταπόκριση. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης το 8% με μετρήσιμη νόσο είχε πλήρη ανταπόκριση έναντι του 1,5% των ασθενών στο συγκριτικό σκέλος. Ποσοστό 74/167 (44%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης είχε μερική ανταπόκριση έναντι του ποσοστού 14/66 (21%) των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Στην υποομάδα των ασθενών με TNBC, το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 48% (41/86) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 12% (4/33) στο συγκριτικό σκέλος. Στην υποομάδα των ασθενών με όγκους HR+ το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 57% (46/81) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 33% (11/33) στο συγκριτικό σκέλος.
bd Δύο φορές ημερησίως, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, DOR Διάρκεια ανταπόκρισης, DCO Αποκοπή δεδομένων, HR Αναλογία κινδύνου, HR+ Θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς, ORR Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS συνολική επιβίωση, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, PFS2 Χρόνος έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, TNBC Τριπλά αρνητικός καρκίνος.

Σχήμα 6 OlympiAD: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS που εκτιμήθηκε μέσω BICR σε ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη gBRCA1/2 (77% ωρίμανση) DCO 09 Δεκεμβρίου 2016

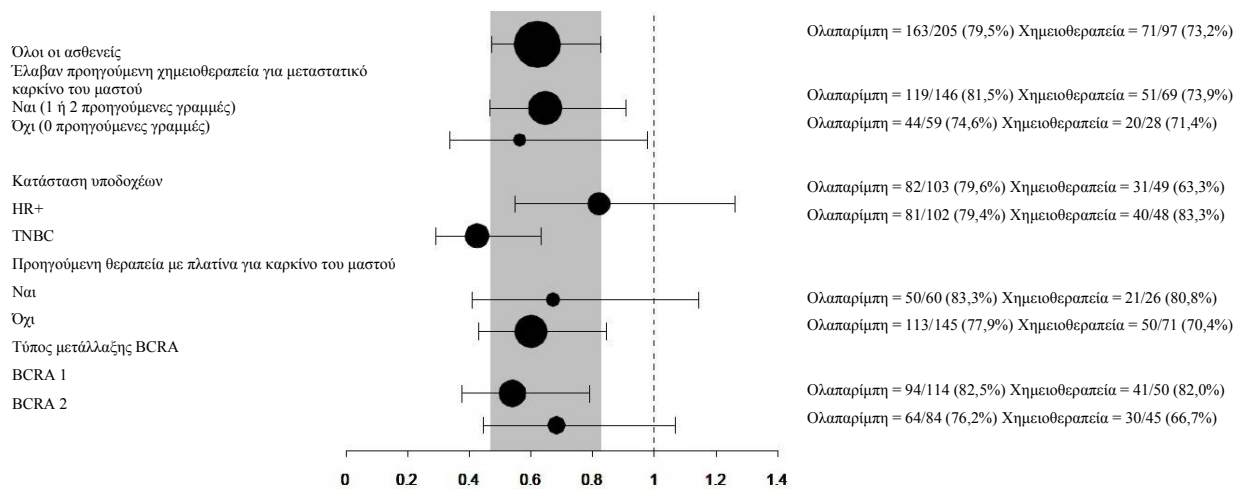


Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο	
Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο δύο φορές ημερησίως	205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0
Χημειοθεραπεία	97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Τα αποτελέσματα παρουσίαζαν συνέπεια σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (βλέπε Σχήμα 7). Η ανάλυση της υποομάδας υπέδειξε όφελος στην PFS για την ολαπαρίμπη έναντι του συγκριτικού

παράγοντα στις υποομάδες ασθενών με TNBC (HR 0,43, 95% CI: 0,29-0,63, n=152) και HR+ (HR 0,82, 95% CI: 0,55-1,26, n=150).

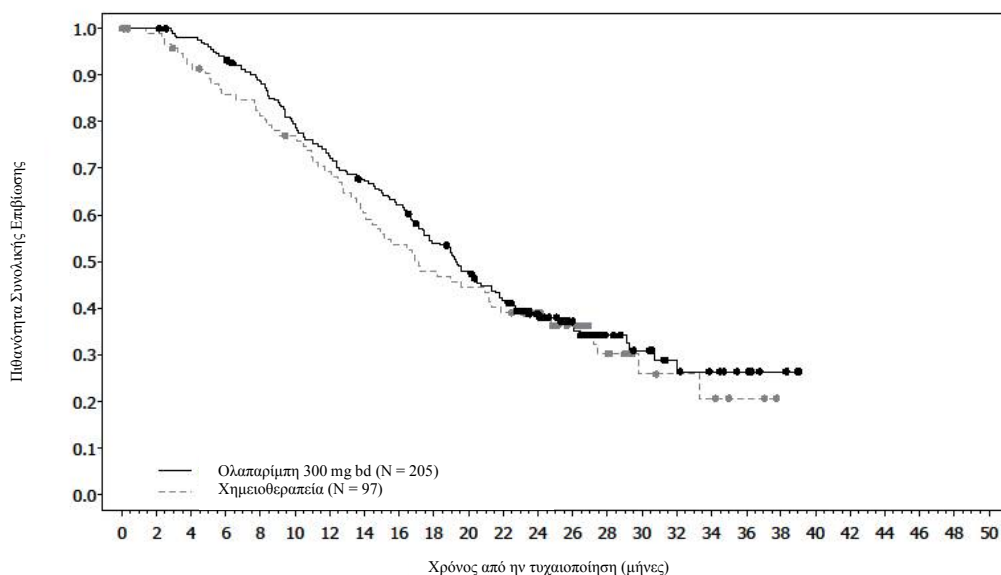
Σχήμα 7 PFS (μέσω BICR), Δενδρόγραμμα ανά προκαθορισμένη υποομάδα



Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της υποομάδας ασθενών των οποίων η νόσος δεν είχε εξελιχθεί υπό χημειοθεραπεία εκτός της πλατίνας, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση στο σκέλος της ολαπαρίμπης (n=22) ήταν 8,3 μήνες (95% CI 3,1-16,7) και 2,8 μήνες (95% CI 1,4-4,2) στο σκέλος της χημειοθεραπείας (n=6) με αναλογία κινδύνου 0,54 (95% CI 0,24-1,23). Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών είναι πολύ περιορισμένος ώστε να προκύψουν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα.

Επτά άρρενες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (5 στην ολαπαρίμπη και 2 στο συγκριτικό σκέλος). Κατά το χρονικό σημείο της ανάλυσης της PFS, 1 ασθενής είχε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση με διάρκεια ανταπόκρισης 9,7 μήνες στο σκέλος της ολαπαρίμπης. Δεν υπήρξαν επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα.

Σχήμα 8 OlympriAD: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την OS σε ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη gBRCA1/2 (64% ωρίμανση) DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Χημειοθεραπεία

Η ανάλυση της OS σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπέδειξε όφελος σε αυτούς τους ασθενείς με αναλογία κινδύνου 0,45 (95% CI 0,27-0,77), ενώ για άλλες γραμμές θεραπείας η αναλογία κινδύνου ξεπέρασε το 1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων όλων των μελετών για το Lynparza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων από γεννητικά κύτταρα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης στη δόση δισκίου 300 mg χαρακτηρίζεται από φαινόμενη κάθαρση πλάσματος ~7 l/h, φαινόμενο όγκο κατανομής ~158 l και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 15 ωρών. Στη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, παρατηρήθηκε αναλογία συσσώρευσης AUC 1,8 και η φαρμακοκινητική φάνηκε να είναι εξαρτώμενη από τον χρόνο σε μικρό βαθμό.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολαπαρίμπης υπό μορφή δισκίου (2 × 150 mg), η απορρόφηση είναι ταχεία με τις διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται συνήθως σε 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η συγχορήγηση με την τροφή επιβράδυνε το ρυθμό (καθυστέρηση t_{max} κατά 2,5 ώρες και μείωση C_{max} κατά περίπου 21%) αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την έκταση της απορρόφησης της ολαπαρίμπης (αύξηση της AUC 8%). Συνεπώς, το Lynparza μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως του γεύματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 82% στα 10 µg/mL που είναι κατά προσέγγιση η C_{max} .

In vitro, η δέσμευση της ολαπαρίμπης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν δόσοεξαρτώμενη, το δεσμευμένο κλάσμα ήταν περίπου 91% στο 1 μg/ml, μειούμενο στο 82% στα 10 μg/ml και στο 70% στα 40 μg/ml. Σε διαλύματα κεκαθαρωμένων πρωτεϊνών, το κλάσμα της δεσμευμένης με τη λευκοματίνη ολαπαρίμπης ήταν περίπου 56%, το οποίο ήταν ανεξάρτητο από τις συγκεντρώσεις της ολαπαρίμπης. Χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού, το δεσμευμένο με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη κλάσμα ήταν 29% στα 10 μg/ml με μία τάση μειωμένης δέσμευσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, τα CYP3A4/5 αποδείχθηκαν ότι είναι τα ένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τον μεταβολισμό της ολαπαρίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από του στόματος χορήγησης ¹⁴C-ολαπαρίμπης σε θήλιες ασθενείς, η αμετάβλητη ολαπαρίμπη αποτέλεσε το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα (70%) και ήταν το κύριο συστατικό που ανευρέθηκε στα ούρα και τα κόπρανα (15% και 6% της δόσης αντίστοιχα). Ο μεταβολισμός της ολαπαρίμπης είναι εκτεταμένος. Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού αποδόθηκε σε οξειδωτικές αντιδράσεις με μια σειρά συστατικών να υπόκεινται σε επακόλουθη γλυκουρονική ή θειική σύζευξη. Έως και 20, 37 και 20 μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, η πλειονότητα των οποίων αντιπροσωπεύουν < 1% του χορηγούμενου υλικού. Ένα τμήμα ανοικτού πιπεραζιν-3-ολικού δακτυλίου και δύο μονο-οξυγονωμένοι μεταβολίτες (κάθε ένας ~10%) ήταν τα μείζονα κυκλοφορούντα συστατικά, με τον ένα από τους δύο μονο-οξυγονωμένους μεταβολίτες να είναι επίσης ο κύριος μεταβολίτης στα απεκκρίματα (6% και 5% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα).

In vitro, η ολαπαρίμπη προκάλεσε χαμηλού βαθμού/καμία αναστολή των UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ή CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 και δεν αναμένεται να αποτελεί κλινικά σημαντικό χρονοεξαρτώμενο αναστολέα κάποιου από τα συγκεκριμένα ένζυμα CYP. Η ολαπαρίμπη ανέστειλε το UGT1A1 *in vitro*, ωστόσο, φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις φυσιολογικών μοντέλων δείχνουν ότι αυτό δεν έχει κλινική σημασία. *In vitro*, η ολαπαρίμπη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp, ωστόσο, αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro, τα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η ολαπαρίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ή του MRP2 και δεν αποτελεί αναστολέα των OATP1B3, OAT1 ή MRP2.

Αποβολή

Ακολούθως της χορήγησης εφάπαξ δόσης ¹⁴C-ολαπαρίμπης ~86% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός μια περιόδου συλλογής 7-ημερών, ~44% στα ούρα και ~42% στα κόπρανα. Η πλειονότητα του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση βάσει του πληθυσμού, η ηλικία του ασθενούς, το φύλο, το σωματικό βάρος ή η εθνοτική προέλευση (συμπεριλαμβανομένων Λευκών και Ιαπώνων ασθενών) δεν ήταν σημαντικές συμμεταβλητές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 24% και η C_{max} κατά 15% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 44% και η C_{max} κατά 26% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 15% και η C_{max} κατά 13% και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 8% και η C_{max} μειώθηκε κατά 13% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ολαπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η ολαπαρίμπη δεν επέδειξε μεταλλαξιγόνο δυναμικό, είχε ωστόσο κλαστογόνο δράση σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε επίμυες, η ολαπαρίμπη προκάλεσε την εμφάνιση μικροπυρήνων στο μυελό των οστών. Η κλαστογόνος αυτή δράση συνάδει με το γνωστό φαρμακολογικό προφίλ της ολαπαρίμπης και υποδηλώνει δυναμικό πρόκλησης γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 6 μηνών σε επίμυες και σκύλους, οι ημερήσιες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ολαπαρίμπης ήταν καλώς ανεκτές. Το πρωταρχικό όργανο-στόχος για την εμφάνιση τοξικότητας και στα δύο είδη ήταν ο μυελός των οστών, με συσχετιζόμενες μεταβολές στις περιφερικές αιματολογικές παραμέτρους. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επίσης ελάχιστες εκφυλιστικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες εκείνων που παρατηρούνται κλινικά. Μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα κύτταρα του μυελού των οστών έδειξαν επίσης ότι η άμεση έκθεση σε ολαπαρίμπη μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα σε κύτταρα του μυελού των οστών σε *ex vivo* δοκιμασίες.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μια μελέτη γονιμότητας, όπου επίμυες δοσολογήθηκαν μέχρι την εμφύτευση, παρότι παρατηρήθηκε παρατεταμένη περίοδος οίστρου σε ορισμένα ζώα, δεν επηρεάστηκαν η ικανότητα ζευγαρώματος και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ωστόσο, υπήρξε ελαφρά μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης επίμυων και σε επίπεδα δόσεων που δεν προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, η ολαπαρίμπη προκάλεσε μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης, μείωση του βάρους του εμβρύου και αναπτυξιακές ανωμαλίες του εμβρύου, περιλαμβανομένων μειζόνων δυσπλασιών του οφθαλμού (π.χ. ανοφθαλμία, μικροφθαλμία), ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης/πλευρών και σπλαχνικών και σκελετικών ανωμαλιών.

Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με την ολαπαρίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο

Μαννιτόλη

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία 150 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μη διάτρητη κυψέλη από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο που περιέχει 8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας:

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΛΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- ### **• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>PAES: Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i>, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει τα αποτελέσματα της μελέτης D0816C00002, μίας φάσης III τυχαιοποιημένης διπλά-τυφλής ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρικής μελέτης.</p> <p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως τον:</p>	<p>Ιούνιο 2020</p>
<p>PAES: Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i> σωματικών κυττάρων, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας φάσης IV, ανοιχτής, ενός σκέλους, μη τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής μελέτης σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ευαίσθητο στην πλατίνα καρκίνο των ωοθηκών οι οποίοι παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και οι οποίοι φέρουν μετάλλαξη(εις) απώλειας της λειτουργίας γονιδίων <i>BRCA</i> γεννητικών ή σωματικών κυττάρων.</p> <p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως τον:</p>	<p>Ιούνιο 2020</p>
<p>PAES: Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i> μη γεννητικών κυττάρων στο πλαίσιο συντήρησης και να διερευνηθούν οι προγνωστικοί βιοδείκτες εντός αυτής της ομάδας ασθενών, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει τα αποτελέσματα της μελέτης D0816C00020 (OPINION), μίας φάσης IIIβ, ενός σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικής μελέτης της θεραπείας συντήρησης σε ασθενείς με PSR καρκίνο των ωοθηκών, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i> μη γεννητικών κυττάρων οι οποίοι παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.</p> <p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως τον:</p>	<p>Ιούνιο 2021</p>
<p>PAES: Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής που περιέχει πλατίνα σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i>, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει επικαιροποιημένα αποτελέσματα της PFS2, επικαιροποιημένα αποτελέσματα της OS και τελικά αποτελέσματα της OS της μελέτης D0816C00001 (SOLO1), μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη.</p> <p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως τον:</p>	<p>Δεκέμβριο 2023</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 50 mg σκληρά καψάκια
ολοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ολοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
448 καψάκια (4 φιάλες των 112 καψακίων)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza δισκία εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ/ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 50 mg σκληρά καψάκια
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
112 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza δισκία εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ - συμπεριλαμβανομένου του blue box**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολοπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολοπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – συμπεριλαμβανομένου του blue box**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην αλλάζετε σε Lynparza καψάκια εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/959/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

lynparza 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 150 mg δισκία
ολαπαρίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lynparza 50 mg σκληρά καψάκια ολαπαρίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza
3. Πώς να πάρετε το Lynparza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η δράση του

Το Lynparza περιέχει τη δραστική ουσία ολαπαρίμπη. Η ολαπαρίμπη είναι είδος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP (αναστολέας της poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase, πολυμεράση της πολυ-διφωσφορικής ριβοαδενοσίνης).

Σε ασθενείς με μεταλλάξεις (μεταβολές) σε ορισμένα γονίδια που ονομάζονται *BRCA* (γονίδιο του καρκίνου του μαστού), οι οποίοι διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων μορφών καρκίνου, οι αναστολείς της PARP είναι σε θέση να προκαλέσουν τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων αναστέλλοντας ένα ένζυμο που βοηθά στην επιδιόρθωση του DNA.

Για ποια πάθηση χρησιμοποιείται το Lynparza

Το Lynparza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός είδους καρκίνου των ωοθηκών που ονομάζεται "καρκίνος των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA*". Χρησιμοποιείται αφού ο καρκίνος έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία μέσω συνήθους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Πραγματοποιείται εξέταση για να προσδιοριστεί εάν έχετε καρκίνο με μετάλλαξη *BRCA*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza

Μην πάρετε το Lynparza:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ολαπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε παράγραφο 2 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες).

Μην πάρετε το Lynparza εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουρη, απευθυνθείτε στον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Lynparza.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza:

- σε περίπτωση που έχετε χαμηλές τιμές κυττάρων του αίματος. Αυτές μπορεί να είναι χαμηλές τιμές για τα ερυθροκύτταρα ή τα λευκοκύτταρα ή χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων που πρέπει να διαπιστώνετε (για παράδειγμα πυρετός ή λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία). Σπάνια μπορεί να αποτελούν σημεία πιο σοβαρών προβλημάτων του μυελού των οστών όπως "μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο" (ΜΔΣ) ή "οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ).
- σε περίπτωση που έχετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα δυσκολίας στην αναπνοή, βήχα ή συριγμού. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν Lynparza ανέφερε φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Η πνευμονίτιδα αποτελεί σοβαρή πάθηση που μπορεί συχνά να απαιτεί φροντίδα στο νοσοκομείο.

Εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά ενδέχεται να ισχύει στην περιπτώσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza.

Θα κάνετε εξέταση αίματος:

- πριν από τη θεραπεία
- κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας
- σε τακτικά μεσοδιαστήματα που θα αποφασίζει ο γιατρός σας μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εάν η γενική εξέταση αίματος είναι πτωτική σε μειωμένα επίπεδα, μπορεί να είναι χρειαστεί να κάνετε μεταγγιση αίματος (όπου σας χορηγείται νέο αίμα ή προϊόντα αίματος από έναν δότη).

Άλλα φάρμακα και Lynparza

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Περιλαμβάνονται φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ο λόγος είναι ότι το Lynparza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Lynparza.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες
- ένα εμβόλιο ή ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα, διότι μπορεί να απαιτηθεί η στενή σας παρακολούθηση.
- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων
- τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μοσοεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεβιραπίνη, εφαβιρένζη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων, περιλαμβανομένου του HIV

- ριφαμικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της φυματίωσης (TB)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή για τη θεραπεία κρίσεων (σπασμών) και επιληψίας
- φυτικής προέλευσης θεραπείες που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort, *Hypericum perforatum*) - χρησιμοποιείται κυρίως στην κατάθλιψη
- διγοξίνη, διλτιαζέμη, φουροσεμίδη, βεραπαμίλη, βαλσαρτάνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης
- βοσεντάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- στατίνες, για παράδειγμα σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη - χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- δαβιγατράνη - χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος
- γλιβενκλαμίδη, μετφορμίνη, ρεπαγλινίδη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη
- αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών και των πονοκεφάλων
- φαιντανύλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκινικού πόνου
- πιμοζΐδη, κουετιαπίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ψυχικών προβλημάτων υγείας
- σιζαπρίδη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κολχικίνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους - χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
- μεθοτρεξάτη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε κάποια από τα παραπάνω ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Τα φάρμακα που αναγράφονται εδώ ενδέχεται να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το Lynparza.

Το Lynparza με ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ είστε υπό θεραπεία με Lynparza. Μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

- Μην παίρνετε το Lynparza εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ένα αγέννητο μωρό.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλικές επαφές, πρέπει να χρησιμοποιείτε δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο ορμονικό αντισυλληπτικό, διότι ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου.
- Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του Lynparza, σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως.
- Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza περνά στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 1 μηνός μετά την λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Σε περίπτωση που σχεδιάζετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη, αδυναμία ή κούραση ενώ παίρνετε το Lynparza, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Lynparza

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε τα **καψάκια** Lynparza για εσάς. Παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη ότι το Lynparza είναι επίσης διαθέσιμο σε **δισκία** 100 mg και 150 mg.

- Οι δόσεις των καψακίων και των δισκίων Lynparza δεν είναι ίδιες.
- Η λήψη λανθασμένης δόσης ή ενός δισκίου αντί ενός καψακίου μπορεί να οδηγήσει στη μη σωστή δράση του Lynparza ή σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πώς να το πάρετε

- Να παίρνετε μια δόση (8 καψάκια) Lynparza από το στόμα με νερό, μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ.
- Να παίρνετε το Lynparza τουλάχιστον μια ώρα μετά από την κατανάλωση τροφής. Μην καταναλώσετε τροφή για διάστημα έως 2 ωρών αφού πάρετε το Lynparza.

Ποια ποσότητα να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με το πόσα καψάκια Lynparza να πάρετε. Είναι σημαντικό να παίρνετε το σύνολο της συνιστώμενης δόσης κάθε ημέρα. Συνεχίστε με τον ίδιο τρόπο για όσο καιρό σας έχει πει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.
- Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 8 καψάκια (400 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως λαμβανόμενα από το στόμα (συνολικά 16 καψάκια ημερησίως).

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν:

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας. Θα σας ζητηθεί να πάρετε 6 καψάκια (300 mg) δυο φορές την ημέρα) – συνολικά 12 καψάκια κάθε ημέρα.
- παίρνετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το Lynparza (βλ. παράγραφο 2).
- έχετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Lynparza (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία, είτε για ένα σύντομο χρονικό διάστημα είτε μόνιμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lynparza από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Lynparza από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lynparza

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Lynparza, πάρτε την επόμενη κανονική σας δόση στον προγραμματισμένο της χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση (δυο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα υπερβολικής κούρασης, ωχρό δέρμα ή ταχύς καρδιακός παλμός – μπορεί να αποτελούν συμπτώματα χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων (αναιμία).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη, οι οποίες είναι σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- δυσπεψία ή οπισθοστερνικός καύσος (δυσπεψία)
- πόνος στην περιοχή του στομάχου κάτω από τα πλευρά (άλγος άνω κοιλιακής χώρας)
- απώλεια όρεξης
- πονοκέφαλος
- μεταβολές της αίσθησης γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- αίσθημα ζάλης
- βήχας
- δύσπνοια
- διάρροια - εάν αυξηθεί η βαρύτητά της, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) - μπορεί να παρατηρήσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - ο μώλωπες ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό,τι συνήθως σε περίπτωση που τραυματιστείτε
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λευκοπενία ή ουδετεροπενία) που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίζετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εξάνθημα ή κνησμάδες εξάνθημα σε διογκωμένο, ερυθρό δέρμα (δερματίτιδα)
- πόνος στο στόμα (στοματίτιδα)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λεμφοπενία), που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίζετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό
- αύξηση στην κρεατινίνη αίματος - αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (που δεν σχετίζεται με οποιαδήποτε συμπτώματα).

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν υπάρχουν οποιεσδήποτε μεταβολές στην εξέταση αίματος σας που ενδέχεται να χρήζουν θεραπείας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Πετάξτε τα καψάκια Lynparza που έχουν καταψυχθεί.

Εάν προτιμάτε, μπορείτε να κρατήσετε τα καψάκια Lynparza εκτός ψυγείου (κάτω από τους 30°C) για διάστημα έως 3 μηνών. Μετά από το χρονικό αυτό διάστημα, πετάξτε τα καψάκια που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία αφαιρούνται τα καψάκια από το ψυγείο και την ημερομηνία μετά από την οποία θα πρέπει να απορρίπτονται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lynparza

Η δραστική ουσία είναι ολαπαρίμπη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg ολαπαρίμπης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

- Περιεχόμενο καψακίου: γλυκερίδια λαουρικής πολυαιθυλενογλυκόλης-32.
- Περίβλημα καψακίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), κόμμης τζελάν (E418), οξικό κάλιο.
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Lynparza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Lynparza είναι λευκό, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, σημειωμένο με "OLAPARIB 50 mg" και το λογότυπο της AstraZeneca με μαύρο μελάνι.

Το Lynparza διατίθεται σε πλαστικές φιάλες HDPE (υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο) που περιέχουν 112 σκληρά καψάκια. Μια συσκευασία περιέχει 448 καψάκια (4 φιάλες των 112 καψακίων).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Σίμι: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza
3. Πώς να πάρετε το Lynparza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η δράση του

Το Lynparza περιέχει τη δραστική ουσία ολαπαρίμπη. Η ολαπαρίμπη είναι είδος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP (αναστολέας της poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase, πολυμεράση της πολυ-διφωσφορικής ριβοαδενοσίνης).

Οι αναστολείς της PARP μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία δεν είναι καλά στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA. Τα συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν από:

- την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με πλατίνα ή
- την αναζήτηση ελαττωματικών γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA, όπως τα γονίδια *BRCA* (γονίδια του καρκίνου του μαστού).

Για ποια πάθηση χρησιμοποιείται το Lynparza

Το Lynparza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου των ωοθηκών (με μετάλλαξη *BRCA*) που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία τυπικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.
 - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA*.

- **του καρκίνου των ωοθηκών που επανεμφανίστηκε (υποτροπιάζον).** Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αφού ο καρκίνος έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία μέσω συνήθους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.
- **ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του μαστού (με μετάλλαξη *BRCA*, *HER2*-αρνητικός), ο οποίος έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου.** Θα πρέπει να έχετε λάβει χημειοθεραπευτικά φάρμακα είτε πριν είτε μετά την εξάπλωση του καρκίνου.
 - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη *BRCA*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza

Μην πάρετε το Lynparza:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ολαπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε παράγραφο 2 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες).

Μην πάρετε το Lynparza εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουρη, απευθυνθείτε στον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Lynparza.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza:

- σε περίπτωση που έχετε χαμηλές τιμές κυττάρων του αίματος. Αυτές μπορεί να είναι χαμηλές τιμές για τα ερυθροκύτταρα ή τα λευκοκύτταρα ή χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων που πρέπει να διαπιστώνετε (για παράδειγμα πυρετός ή λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία). Σπάνια μπορεί να αποτελούν σημεία πιο σοβαρών προβλημάτων του μυελού των οστών όπως "μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο" (ΜΔΣ) ή "οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ).
- σε περίπτωση που έχετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα δυσκολίας στην αναπνοή, βήχα ή συριγμού. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν Lynparza ανέφερε φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Η πνευμονίτιδα αποτελεί σοβαρή πάθηση που μπορεί συχνά να απαιτεί φροντίδα στο νοσοκομείο.

Εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά ενδέχεται να ισχύει στην περιπτώσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza.

Θα κάνετε εξέταση αίματος:

- πριν από τη θεραπεία
- κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας
- σε τακτικά μεσοδιαστήματα που θα αποφασίζει ο γιατρός σας μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εάν η γενική εξέταση αίματος είναι πτωχική σε μειωμένα επίπεδα, μπορεί να είναι χρειαστεί να κάνετε μετάγγιση αίματος (όπου σας χορηγείται νέο αίμα ή προϊόντα αίματος από έναν δότη).

Άλλα φάρμακα και Lynparza

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Περιλαμβάνονται φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ο λόγος είναι ότι το Lynparza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν

ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Lynparza.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες
- ένα εμβόλιο ή ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα, διότι μπορεί να απαιτηθεί η στενή σας παρακολούθηση
- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων
- τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεβιραπίνη, εφαβιρένζη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων, περιλαμβανομένου του HIV
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της φυματίωσης (TB)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή για τη θεραπεία κρίσεων (σπασμών) και επιληψίας
- φυτικής προέλευσης θεραπείες που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort, *Hypericum perforatum*) - χρησιμοποιείται κυρίως στην κατάθλιψη
- διγοξίνη, διλτιαζέμη, φουροσεμίδη, βεραπαμίλη, βαλσαρτάνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης
- βοσεντάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- στατίνες, για παράδειγμα σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη - χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- δαβιγατράνη - χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος
- γλιβενκλαμίδη, μετφορμίνη, ρεπαγλινίδη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη
- αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών και των πονοκεφάλων
- φαιντανύλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκινικού πόνου
- πιμοζίδη, κουετιαπίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ψυχικών προβλημάτων υγείας
- σιζαπρίδη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κολχικίνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους - χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
- μεθοτρεξάτη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε κάποια από τα παραπάνω ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Τα φάρμακα που αναγράφονται εδώ ενδέχεται να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το Lynparza.

Το Lynparza με ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ είστε υπό θεραπεία με Lynparza. Μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

Γυναίκες ασθενείς:

- Μην παίρνετε το Lynparza εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ένα αγέννητο μωρό.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλικές επαφές, πρέπει να χρησιμοποιείτε δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο ορμονικό αντισυλληπτικό, διότι ο

γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου.

- Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του Lynparza και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως.
- Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza περνά στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Σε περίπτωση που σχεδιάζετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Άνδρες ασθενείς:

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό όταν έχετε σεξουαλικές επαφές με μία θήλυ σύντροφο, ακόμα και αν είναι έγκυος, ενώ παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν το Lynparza περνά στο σπέρμα.
- Η θήλυ σύντροφος σας πρέπει επίσης να χρησιμοποιήσει μια κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης.
- Δεν πρέπει να δωρίζετε σπέρμα ενώ παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη, αδυναμία ή κούραση ενώ παίρνετε το Lynparza, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά σε αυτό το φάρμακο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 100 mg ή 150 mg, είναι πρακτικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Lynparza

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε τα **επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Lynparza για εσάς.

Παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη ότι το Lynparza είναι επίσης διαθέσιμο σε **καψάκιο** 50 mg.

- Οι δόσεις των δισκίων και των καψακίων Lynparza δεν είναι ίδιες.
- Η λήψη λανθασμένης δόσης ή ενός καψακίου αντί ενός δισκίου μπορεί να οδηγήσει στη μη σωστή δράση του Lynparza ή σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πώς να το πάρετε

- Να καταπίνετε τα δισκία Lynparza ολόκληρα, με ή χωρίς τροφή.
- Να παίρνετε το Lynparza μία φορά το πρωί και μία φορά το απόγευμα.
- Μη μασάτε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή τέμνετε τα δισκία καθώς αυτό ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο γρήγορα το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα σας.

Ποια ποσότητα να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με το πόσα δισκία Lynparza να πάρετε. Είναι σημαντικό να παίρνετε το σύνολο της συνιστώμενης δόσης κάθε ημέρα. Συνεχίστε με τον ίδιο τρόπο για όσο καιρό σας έχει πει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.
- Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 300 mg (2 δισκία × 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως - συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν:

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας. Θα σας ζητηθεί να πάρετε 200 mg (2 δισκία × 100 mg) δυο φορές την ημέρα) – συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.
- παίρνετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το Lynparza (βλ. παράγραφο 2).
- έχετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Lynparza (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός

σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία, είτε για ένα σύντομο χρονικό διάστημα είτε μόνιμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lynparza από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Lynparza από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lynparza

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Lynparza, πάρτε την επόμενη κανονική σας δόση στον προγραμματισμένο της χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση (δυο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα υπερβολικής κούρασης, ωχροό δέρμα ή ταχύς καρδιακός παλμός – μπορεί να αποτελούν συμπτώματα χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων (αναιμίας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη, οι οποίες είναι σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- δυσπεψία ή οπισθοστερνικός καύσος (δυσπεψία)
- πόνος στην περιοχή του στομάχου κάτω από τα πλευρά (άλγος άνω κοιλιακής χώρας)
- απώλεια όρεξης
- πονοκέφαλος
- μεταβολές της αίσθησης γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- αίσθημα ζάλης
- βήχας
- δύσπνοια
- διάρροια - εάν αυξηθεί η βαρύτητά της, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) - μπορεί να παρατηρήσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - ο μώλωπες ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό,τι συνήθως σε περίπτωση που τραυματιστείτε
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λευκοπενία ή ουδετεροπενία) που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίσετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εξάνθημα ή κνησμώδες εξάνθημα σε διογκωμένο, ερυθρό δέρμα (δερματίτιδα)
- πόνος στο στόμα (στοματίτιδα)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λεμφοπενία), που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίζετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό
- αύξηση στην κρεατινίνη αίματος - αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (που δεν σχετίζεται με οποιαδήποτε συμπτώματα).

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν υπάρχουν οποιεσδήποτε μεταβολές στην εξέταση αίματος σας που ενδέχεται να χρήζουν θεραπείας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lynparza

Η δραστική ουσία είναι ολαπαρίμπη.

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 100 mg περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 150 mg περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

- Πυρήνας δισκίου: κοποβιδόνη, πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο, μαννιτόλη, νάτριο

στεατυλοφουμαρικό.

- Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, τιτανίου διοξείδιο (E171), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία των 150 mg).

Βλέπε παράγραφο 2 «Πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά σε αυτό το φάρμακο».

Εμφάνιση του Lynparza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Lynparza 100 mg είναι κίτρινα έως σκούρα κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «OP100» στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Lynparza 150 mg είναι πράσινα έως πράσινα/γκρι, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «OP150» στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Το Lynparza διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες των 8 δισκίων η καθεμία) ή σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Παράρτημα IV

Πορίσματα σχετικά με το αίτημα για ενός έτους προστασία εμπορίας που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.