

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 50 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg olaparib kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Fehér, nem átlátszó, 0-ás méretű kemény kapszula, fekete tintával írt „OLAPARIB 50 mg” jelzéssel és AstraZeneca logóval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lynparza a platina-szenzitív, relapszáló, *BRCA*-mutációt (csíravonal és/vagy szomatikus) tartalmazó high-grade serosus epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes remisszió vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lynparza-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A betegeknél a Lynparza-kezelés elkezdése előtt igazolni kell az emlőrák fogékonysági gén (*BRCA*) mutációt (akár csíravonal, akár tumor). A *BRCA*-mutációs státuszt abban jártos laboratóriumban, validált vizsgálati módszerrel kell meghatározni (lásd 5.1 pont).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a szomatikus *BRCA* mutációt hordozó tumorokban szenvedő betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

A *BRCA* mutációkat hordozó betegeknél a helyi szabályozásnak megfelelően genetikai tanácsadást kell végezni.

Adagolás

A Lynparza javasolt adagja naponta kétszer 400 mg (nyolc kapszula), ami 800 mg-os napi összdózisnak felel meg.

A Lynparza-kezelést a betegeknek legkésőbb 8 héttel a platina-tartalmú rezsim utolsó dózisének befejezése után el kell kezdeniük.

A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig javasolt. Egy későbbi relapszust követő, ismételt Lynparza-kezeléssel kapcsolatban nincsenek adatok (lásd 5.1 pont).

Fontos különbségek a Lynparza kapszula és a tablettá adagolásában

Az egyes gyógyszerformák adagolása és biohasznosulása közti különbségek miatt, a Lynparza kapszula (50 mg) ugyanabban a dózisban nem helyettesíthető a Lynparza tablettával (100 mg és 150 mg). Ezért minden egyes gyógyszerforma esetén a megfelelő adagolási javaslatot kell követni.

Kihagyott adag

Ha egy beteg kihagy egy adag Lynparza-t, akkor a következő szokásos adagot annak tervezett időpontjában kell bevennie.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A kezelés a mellékhatások, mint például a hányinger, a hányás, a hasmenés és az anaemia kezelése érdekében megszakítható, és a dózis csökkentése mérlegelhető (lásd 4.8 pont).

A dózis csökkentése naponta kétszer 200 mg-ra javasolt (ami 400 mg-os napi összdózisnak felel meg).

Ha a dózis további csökkentése szükséges, akkor a naponta kétszer 100 mg-ra történő csökkentés javasolt (ami 200 mg-os napi összdózisnak felel meg).

Dózismódosítás CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem javasolt, és alternatív szerek adását kell mérlegelni. Ha egyidejűleg egy erős CYP3A-inhibitorra kell alkalmazni, akkor a Lynparza dózisének javasolt csökkentése naponta kétszer szedett 150 mg (ami 300 mg-os napi összdózisnak felel meg). Ha egyidejűleg egy közepesen erős CYP3A-inhibitorra kell alkalmazni, akkor a Lynparza dózisének javasolt csökkentése naponta kétszer szedett 200 mg (ami 400 mg-os napi összdózisnak felel meg) (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Speciális populációk

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A 75 éves és idősebb betegek esetében a klinikai adatok mennyisége korlátozott.

Beszűkült veseműködés

Közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 31 - 50 ml/perc) betegek esetén a javasolt adag 300 mg Lynparza naponta kétszer (ami 600 mg-os napi összdózisnak felel meg) (lásd 5.2 pont).

A Lynparza dózismódosítás nélkül alkalmazható az enyhén beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 51 -80 ml/perc) betegeknél.

A Lynparza alkalmazása nem javasolt súlyos mértékben beszűkült veseműködésű vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő (kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc) betegeknél, mivel a biztonságosságát és a farmakokinetikáját ezeknél a betegeknél nem vizsgálták. A Lynparza csak akkor alkalmazható a súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, ha az előny meghaladja a potenciális kockázatot. A betegnél gondosan monitorozni kell a veseműködést és a nemkívánatos eseményeket.

Beszűkült májműködés

Enyhén vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A vagy B stádium) a Lynparza dózismódosítás nélkül alkalmazható (lásd 5.2 pont). A Lynparza alkalmazása nem javasolt a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh C stádium), mivel a biztonságosságát és a farmakokinetikáját ezeknél a betegeknél nem vizsgálták.

Nem fehér bőrű betegek

A nem fehér bőrű betegekkel korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor a dózis módosítása az etnikai hovatartozás alapján nem szükséges (lásd 5.2 pont).

2 - 4 teljesítmény státuszú betegek

A 2 - 4 teljesítmény státuszú betegekkel szerzett klinikai adatok nagyon korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

A Lynparza biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Lynparza szájon át történő alkalmazásra való.

Az ételnek az olaparib abszorpcióra gyakorolt hatása miatt a betegeknek a Lynparza-t legalább egy órával az étkezés után kell bevenniük, és ez után lehetőleg 2 órán keresztül tartózkodniuk kell az étkezéstől.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás a kezelés alatt és az utolsó adag után 1 hónapig (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haematologiai toxicitás

A Lynparza-val kezelt betegeknél haematologiai toxicitásról számoltak be, beleértve a rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai - 1. vagy 2. fokozatú) anaemia, neutropenia, thrombocytopenia és lymphopenia klinikai diagnózisait és/vagy laboratóriumi leleteit is. A betegek nem kezdhetik el addig a Lynparza-kezelést, amíg nem rendeződött náluk a korábbi daganatellenes kezelés okozta haematologiai toxicitás (a haemoglobinszint, a vérlemezke- és neutrophilszám \leq CTCAE 1. fokozatú). A kezelés alatt bármelyik paraméterben bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében a teljes vérkép kiindulási vizsgálata, majd havonkénti ellenőrzése javasolt a kezelés első 12 hónapjában, majd azután rendszeres időközönként (lásd 4.8 pont).

Ha egy betegnél súlyos haematologiai toxicitás vagy transzfúzió-dependencia alakul ki, a Lynparza-kezelést meg kell szakítani, és megfelelő haematologiai kivizsgálást kell kezdeni. Ha a Lynparza abbahagyása után 4 héttel is klinikailag kóros szinten maradnak a vérkép paraméterei, csontvelővizsgálat és/vagy a vér citogenetikai elemzése javasolt.

Myelodysplasiás szindróma/Akut myeloid leukaemia

A myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukaemia (MDS/AML) előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban Lynparza monoterápiával kezelt betegeknél, a hosszú távú túlélési követést is beleértve $< 1,5\%$ volt, és az események többsége végzetes kimenetelű volt. Azoknál a betegeknél, akiknél MDS/AML alakult ki, az olaparib-kezelés időtartama < 6 hónap és > 2 év között változott. Minden betegnél voltak a MDS/AML kialakulását potenciálisan elősegítő tényezők, és korábban

platina-tartalmú szerekkel végzett kemoterápiában részesültek. Sokuk kapott még egyéb, DNS-t károsító szereket és sugárkezelést is. A jelentett esetek többsége az emlőrák fogékonysági gén 1 vagy 2 (germline *BRCA1/2* – *gBRCA1/2*) mutációt hordozóknál fordult elő. A betegek egy részének az anamnézisben korábbi rákos daganat vagy csontvelő dysplasia szerepelt. Amennyiben a Lynparza-kezelés ideje alatt MDS és/vagy AML igazolódik, a Lynparza-kezelést abba kell hagyni, és a beteget megfelelő módon kell kezelni.

Pneumonitis

A klinikai vizsgálatokban Lynparza-val kezelt betegek < 1,0%-ánál pneumonitisről számoltak be, a végzetes kimenetelű eseményeket is beleértve. A pneumonitisről szóló beszámolóknak nem volt következetes klinikai mintázata, és számos zavaró predisponáló tényező is fennállt (tüdőrák és/vagy metastasisok, pulmonalis alapbetegség, dohányzás a kórelőzményben és/vagy korábbi kemoterápia és sugárkezelés). Ha egy betegnél újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési tünetek jelentkeznek, például dyspnoe, köhögés és láz vagy kóros radiológiai eltérések figyelhetők meg a mellkasröntgenen, a Lynparza-kezelést meg kell szakítani, és azonnali kivizsgálást kell kezdeni. Ha a pneumonitis diagnózisa igazolódik, a Lynparza-kezelést abba kell hagyni, és a beteget a megfelelő módon kezelni kell.

Embryofoetalis toxicitás

Hatásmechanizmusa alapján (PARP-gátlás), a Lynparza terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. Patkányokkal végzett nem klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az olaparib az embryofoetalis túlélésre gyakorolt mellékhatásokat idéz elő, és jelentős magzati fejlődési rendellenességeket okoz a javasolt, naponta kétszer 400 mg-os humán dózis mellett várható expozíciónál alacsonyabb expozíciók mellett is.

Terhesség/fogamzásgátlás

A Lynparza alkalmazása nem javallt a terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Lynparza utolsó dózisának bevétele után még 1 hónapig (lásd 4.6 pont).

Kölcsönhatások

A Lynparza erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Ha egy erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorral kell egyidejűleg alkalmazni, akkor a Lynparza dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A Lynparza erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha egy, már Lynparza-t kapó betegnél van szükség egy erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorral történő kezelésre, a gyógyszert felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy a Lynparza hatásossága jelentősen csökkenhet (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az olaparib és más daganatellenes gyógyszerek, köztük DNS-t károsító szerek kombinációjával végzett klinikai vizsgálatok a myeloszuppresszív toxicitás lehetőségét és annak elhúzódását mutatják. A Lynparza javasolt monoterápiás adagja nem megfelelő myeloszuppresszív daganatellenes gyógyszerekkel történő kombinációra.

Az olaparib vakcinákkal vagy immunszuppresszív szerekkel való kombinációját nem vizsgálták. Ezért elővigyázatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket Lynparza-val adják együtt, és a betegeket szorosán monitorozni kell.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek olaparibra gyakorolt hatása

A CYP3A4/5 az olaparib metabolikus clearance-ért elsősorban felelős izoenzim.

Az itraconazol, egy ismert CYP3A-inhibitor hatását értékelő klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az olaparibbal történő egyidejű alkalmazás 42%-kal növelte az olaparib átlagos C_{max} -át (90%-os CI: 33-52%) és 170%-kal az átlagos AUC-t (90%-os CI: 144-197%). Ezért a Lynparza együttes alkalmazása ennek az izoenzimnek az ismert, erős (pl. itraconazol, telitromicin, klaritromicin, ritonavirral vagy kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok, boceprevir, telaprevir) vagy közepesen erős (pl. eritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitoraival nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha egy erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitor kell egyidejűleg alkalmazni, akkor a Lynparza dózisa csökkenteni kell. Erős CYP3A-inhibitor mellett javasolt a Lynparza dózisa 150 mg-ig csökkenteni, naponta kétszer bevéve (ami 300 mg-os teljes napi dózissal felel meg), vagy egy közepesen erős CYP3A-inhibitor mellett javasolt 200 mg-ig csökkenteni, naponta kétszer bevéve (ami 400 mg-os teljes napi dózissal felel meg) (lásd 4.2 és 4.4 pont). A Lynparza-kezelés közben a grépfrútlé fogyasztása sem javasolt, mivel az egy CYP3A-inhibitor.

A rifampicin, egy ismert CYP3A-induktor hatását értékelő klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az olaparibbal történő egyidejű alkalmazás 71%-kal csökkentette az olaparib átlagos C_{max} -át (90%-os CI: 76-67%), és 87%-kal az átlagos AUC-t (90%-os CI: 89-84%). Ezért a Lynparza-t nem javasolt az említett izoenzim ismert, erős induktoraival (mint pl. fenitoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) együtt alkalmazni, mert a Lynparza hatásossága jelentősen csökkenhet. A közepesen erős és erős induktorok (pl. efavirenz, rifabutin) olaparib-expozícióra gyakorolt hatásának mértéke nem állapítható meg, ezért ezeknek a gyógyszereknek a Lynparza-val történő együttadása szintén nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az olaparib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Az olaparib *in vitro* gátolja a CYP3A4-et, és *in vivo* várhatóan egy enyhe CYP3A-inhibitor. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szenzitív CYP3A-szubsztrátokat vagy a szűk terápiás indexű szubsztrátokat (pl. szimvasztatin, ciszaprid, ciklosporin, ergot-alkaloidok, fentanil, pimozid, sziirolimusz, takrolimusz és kvetiapin) olaparibbal kombinálják. Az olaparibbal egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokat kapó betegeknél megfelelő klinikai monitorozás javasolt.

In vitro kimutatták a CYP1A2, 2B6 és 3A4 indukcióját, és a legvalószínűbb, hogy a CYP2B6 indukálódik klinikailag jelentős mértékben. Az olaparib CYP2C9-, CYP2C19- és P-gp-indukáló potenciálja szintén nem zárható ki. Ezért egyidejű alkalmazáskor az olaparib csökkentheti ezen metabolizáló enzimek és transzport proteinek szubsztrátjainak expozícióját. Az olaparibbal történő egyidejű alkalmazáskor bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet (lásd még 4.4 és 4.6 pont).

In vitro az olaparib gátolja az efflux-transzporter P-gp-t ($IC_{50} = 76 \mu M$), ezért nem zárható ki, hogy az olaparib a P-gp-szubsztrátokkal (pl. szimvasztatin, pravasztatin, dabigatrán, digoxin és kolhicin) klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásokat okozhat. Az egyidejűleg ilyen típusú gyógyszereket kapó betegeknél megfelelő klinikai monitorozás javasolt.

In vitro kimutatták, hogy az olaparib egy BCRP-, OATP1B1-, OCT1-, OCT2-, OAT3-, MATE1- és MATE2K-inhibitor. Nem zárható ki, hogy az olaparib növelheti a BCRP- (pl. metotrexát, rozuvasztatin), az OATP1B1- (pl. boszentán, glibenklamid, repaglinid, sztatinok és valzartán), az OCT1- (pl. metformin), az OCT2- (pl. szérum kreatinin), az OAT3- (pl. furoszemid és metotrexát), a MATE1- (pl. metformin) és a MATE2K- (pl. metformin) szubsztrátok expozícióját. Különösképpen elővigyázatosság szükséges akkor, ha az olaparibot bármilyen sztatinnal adják kombinációban.

Kombináció anasztrozollal, letrozollal és tamoxifennel

Egy klinikai vizsgálatot végeztek az olaparib anasztrozollal, letrozollal vagy tamoxifennel történő kombinációjának értékelésére. Nem észleltek jelentős kölcsönhatást az anasztrozollal vagy a letrozollal, míg a tamoxifen 27%-kal csökkentette az olaparib expozícióját. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége nem ismert. Az olaparib nem befolyásolja a tamoxifen farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A fogamzóképes nőknek nem szabad teherbe esniük a Lynparza szedése alatt, és nem lehetnek terhesek a kezelés kezdetén. A kezelés megkezdése előtt minden fogamzóképes nőnél terhességi tesztet kell végezni. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a Lynparza utolsó dózisének bevétele után még 1 hónapig (lásd 4.4 pont). Mivel nem zárható ki, hogy az olaparib enzimidukción keresztül csökkentheti a CYP2C9-szubsztrátok expozícióját, bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásossága az olaparibbal történő egyidejű alkalmazáskor csökkenhet. Ezért a kezelés alatt egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása és terhességi teszt rendszeres elvégzése mérlegelendő (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, beleértve a humán terápiás dózisok melletti expozíciónál kisebb anyai szisztémás expozíció mellett a súlyos teratogén hatásokat és az embryofoetális túlélésre gyakorolt hatásokat patkányoknál (lásd 5.3 pont). Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az olaparib tekintetében, ugyanakkor az olaparib hatásmechanizmusa alapján a Lynparza alkalmazása nem javallt a terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Lynparza utolsó dózisének bevétele után még 1 hónapig. (A fogamzásgátlásra és a terhességi tesztre vonatkozó további információkért lásd az előző bekezdést: „Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében”.)

Szoptatás

Nincsenek az olaparib anyatejbe történő kiválasztására vonatkozó állatkísérletek. Nem ismert, hogy az olaparib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A készítmény farmakológiai tulajdonságai miatt a Lynparza ellenjavallt a szoptatás alatt és az utolsó adag után 1 hónapig (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A fertilitással kapcsolatban nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletekben nem észleltek a fogamzásra gyakorolt hatást, de vannak az embryofoetális túlélésre gyakorolt nemkívánatos hatások (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lynparza közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Lynparza-t szedő betegek fáradtságot, gyengeséget vagy szédülést észlelhetnek. Azoknak a betegeknek, akik ezeket a tüneteket észlelik, gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor óvatosnak kell lenniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lynparza monoterápia általában enyhe vagy közepesen súlyos mellékhatásokkal társult (CTCAE 1. vagy 2. fokozatú), és rendszerint nem teszi szükségessé a kezelés abbahagyását. A klinikai vizsgálatokban a Lynparza monoterápiát kapó betegeknél leggyakrabban megfigyelt mellékhatások ($\geq 10\%$) a hányinger, a hányás, a hasmenés, a dyspepsia, a fáradtság, a fejfájás, a dysgeusia, a csökkent étvágy, a szédülés és az anaemia voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági profil a klinikai vizsgálatokban Lynparza monoterápiával a terápiás javallatban, a javasolt adaggal kezelt 1248 beteg összesített adatain alapul.

A Lynparza monoterápiával kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokat azonosították, ahol a beteg expozíciója ismert. Az 1. táblázatban a gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és MedDRA preferált szakkifejezés szintek szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a preferált szakkifejezések

csökkenő gyakoriság és csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások kialakulási gyakoriságának meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások	
	Az összes CTCAE fokozat gyakorisága	3. és magasabb fokozatú CTCAE gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<p>Nagyon gyakori Anaemia^a</p> <p>Gyakori Neutropenia^a, thrombocytopenia^a, leukopenia^a</p> <p>Nem gyakori Lymphopenia</p>	<p>Nagyon gyakori Anaemia^a</p> <p>Gyakori Neutropenia^a, thrombocytopenia^a, leukopenia^a</p> <p>Nem gyakori Lymphopenia</p>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<p>Gyakori Bőrkiütés^a</p> <p>Nem gyakori Túlérzékenységi reakciók^a, dermatitis^a</p>	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<p>Nagyon gyakori Csökkent étvágy</p>	<p>Nem gyakori Csökkent étvágy</p>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<p>Nagyon gyakori Szédülés, fejfájás, dysgeusia</p>	<p>Nem gyakori Szédülés, fejfájás</p>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<p>Nagyon gyakori Köhögés^a</p>	<p>Nem gyakori Köhögés^a</p>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<p>Nagyon gyakori Hányás, hasmenés, hányinger, dyspepsia</p> <p>Gyakori Stomatitis, felhasi fájdalom</p>	<p>Gyakori Hányás, hasmenés, hányinger,</p> <p>Nem gyakori Stomatitis, felhasi fájdalom</p>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<p>Nagyon gyakori Fáradtság (beleértve az astheniát is)</p>	<p>Gyakori Fáradtság (beleértve az astheniát is)</p>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<p>Gyakori A vér kreatininszintjének emelkedése</p> <p>Nem gyakori A vörösvértestek átlagos térfogatának emelkedése^b</p>	<p>Nem gyakori A vér kreatininszintjének emelkedése</p>

^a Az anaemiába beletartoznak az anaemia, csökkent haemoglobinszint, csökkent vörösvértestszám, erythropenia és csökkent haematocrit preferált szakkifejezések. A neutropeniába beletartoznak a

neutropenia, granulocytopenia, csökkent granulocytaszám és csökkent neutrophilszám, lázas neutropenia, neutropeniás fertőzés és neutropeniás sepsis preferált szakkifejezések. A thrombocytopeniaába beletartoznak a thrombocytopenia, csökkent thrombocytaszám, csökkent thrombocytatermelődés és csökkent thrombocytocrit preferált szakkifejezések. A leukopeniába beletartoznak a leukopenia és a csökkent fehérvérsejtszám preferált szakkifejezések. A köhögésbe beletartoznak a köhögés és a produktív köhögés preferált szakkifejezések. A bőrkiütésbe beletartoznak a bőrkiütés, erythematosus kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papularis kiütés, papularis kiütés, viszkető kiütés, exfoliatív kiütés és generalizált erythema preferált szakkifejezések. A túlérzékenységbe beletartoznak a túlérzékenység és a gyógyszer túlérzékenység preferált szakkifejezések. A dermatitisbe beletartoznak a dermatitis, allergiás dermatitis és exfoliatív dermatitis preferált szakkifejezések.

^b A vörösvértestek átlagos térfogatának kiindulási szintről a normálérték felső határa fölé történő emelkedése laboratóriumi eltérés előfordulási gyakoriságát, és nem bejelentett mellékhatást mutat.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Haematologiai toxicitás

Az anaemia és az egyéb haematologiai toxicitások rendszerint alacsony fokozatúak (CTCAE 1. vagy 2. fokozatú) voltak, ugyanakkor voltak CTCAE 3. vagy magasabb fokozatú eseményekről szóló beszámolók is. Az anaemia volt a klinikai vizsgálatokban jelentett leggyakoribb CTCAE ≥ 3 . fokozatú mellékhatás. Az anaemia első megjelenésnek medián időtartama körülbelül 4 hét volt (a CTCAE ≥ 3 . fokozatú események esetében körülbelül 7 hét). Az anaemiát az adagolás felfüggesztésével és a dózis csökkentésével (lásd 4.2 pont), illetve transzfúzióval kezelték, ahol ez lehetséges volt. A 19-és vizsgálatban az anaemia előfordulási gyakorisága 22,8% (CTCAE ≥ 3 . fokozat; 7,4%), és az anaemia miatt az adagolás megszakításának, a dóziscsökkentésnek, valamint a kezelés abbahagyásának előfordulási gyakorisága sorrendben 2,9%, 3,7% és 0% volt. Az olaparibbal kezelt betegek 10,3%-ának volt szüksége egy vagy több esetben transzfúzióra a kezelés során. Az olaparib és a haemoglobinszint-csökkenés között expozíció-válasz összefüggést igazoltak. A Lynparza-val végzett klinikai vizsgálatokban a kiindulási szinthez viszonyított, CTCAE ≥ 2 . fokozatú (csökkenés) előfordulási gyakorisága a haemoglobinszint esetén 20%, az abszolút neutrophilszám esetén 15%, a thrombocytaszám esetén 5%, a lymphocytaszám esetén 30% és a leukocytaszám esetén 20% volt (minden %-os érték csak megközelítő érték).

A vörösvértestek átlagos térfogatának kiindulási alacsony vagy normális szintről a normálérték felső határa fölé történő emelkedésének előfordulási gyakorisága megközelítőleg 55% volt. Az értékek a kezelés abbahagyása után normalizálódtak, és úgy tűnik, nem jártak semmilyen klinikai következménnyel.

A kezelés alatt bármelyik paraméterben bekövetkező, olyan, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében, amely a kezelés megszakítását, a dózis csökkentését és/vagy további kezelést tehet szükségessé, a teljes vérkép kiindulási vizsgálata, majd havonkénti ellenőrzése javasolt a kezelés első 12 hónapjában, majd azután rendszeres időközönként (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egyéb laboratóriumi eredmények

A Lynparza-val végzett klinikai vizsgálatokban a kiindulási szinthez viszonyított, CTCAE ≥ 2 . fokozatú (emelkedés) előfordulási gyakorisága a vér kreatininszintje esetén megközelítőleg 15% volt. Egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat adatai a kiindulási értékhez viszonyított, legfeljebb 23%-os medián emelkedést mutattak, ami időben állandó, és a kezelés befejezése után, nyilvánvaló klinikai következmény nélkül visszatér a kiindulási szintre. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 90%-ának CTCAE 0. fokozatú kreatininszintje, és 10%-ának a vizsgálat megkezdésekor CTCAE 1. fokozatú kreatininszintje volt.

Hányinger és hányás

Hányingerről rendszerint nagyon korán beszámoltak, az első megjelenése a betegek többségénél a Lynparza-kezelés első hónapjában volt. Hányásról korán beszámoltak, az első megjelenése a betegek többségénél a Lynparza-kezelés első két hónapjában volt. A betegek többségénél mind a jelentett hányinger és a hányás egyaránt intermittáló volt, és az adagolás felfüggesztésével, a dózis

csökkentésével és/vagy hányáscsillapító-terápiával kezelhető volt. Hányáscsillapítókkal végzett profilaxis nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

További speciális populációk

Időseknel (≥ 75 éves) és nem fehér bőrű betegeknel korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás tüneteit nem állapították meg, és a Lynparza túlادagolása esetén nincs specifikus kezelés. Túlادagolás esetén az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell foganatosítaniuk, és a betegeknel tüneti kezelést kell végezniük.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX46

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az olaparib a humán poli-(ADP-ribóz) polimeráz enzimek (PARP-1, PARP-2 és PARP-3) potens inhibitora, és kimutatták, hogy *in vitro* gátolja kiválasztott sejtvonalak növekedését, és *in vivo* akár monoterápiában, akár igazolt kemoterápiákkal kombinációban gátolja a daganatnövekedést.

A poli-(ADP-ribóz) polimerázok az egyik DNS-lánc töréseinek hatékony kijavításához szükségesek, és a PARP-indukálta repair-szükséglet egyik fontos aspektusa, hogy a kromatin módosítása után a PARP önmagát módosítja, és leválik a DNS-ről, hogy elősegítse a bázis kivágó javító (base excision repair - BER) -enzimek hozzáférését. Amikor az olaparib kötődik a DNS-hez asszociált poli-(ADP-ribóz) polimeráz aktív centrumához, meggátolja a PARP disszociációját, és csapdába ejti azt a DNS-en, ezáltal blokkolva a javító mechanizmust. A replikálódó sejtekben ez a DNS kettős spirál töréseire vezet, ha a replikációs villa eléri a PARP-DNS komplexet. Egészséges sejtekben a homológ rekombinációs javító (homologous recombination repair – HRR) enzim, amihez működő *BRCA1* és *2* gének szükségesek, hatásosan javítja ezeket a DNS kettős spirál töréseket. Működő *BRCA1* vagy *2* hiányában a homológ rekombinációs javító enzim nem képes kijavítani a DNS kettős spirál töréseket (double strand breaks, DSB). Ehelyett alternatív és „hiba-halmozó” (error-prone) útvonalak aktiválódnak, mint például a „nem homológ vég-a-véghez illesztés” (non-homologous end joining - NHEJ) útvonal, ami a genom fokozott instabilitáshoz vezet. Számos replikációs ciklus után a genom instabilitás tarthatatlan szintet ér el, ami a daganatsejt pusztulását eredményezi, mivel a daganatsejtekben az egészséges sejtekhez képest nagy a DNS-károsodás mértéke.

A *BRCA*-elégtelesség *in vivo* modelljeiben a platina-kezelés után adott olaparib az önmagában adott platina-kezeléshez képest késleltette a tumor progressziót, és növelte a teljes túlélést.

A *BRCA* mutáció kimutatása

A betegek akkor alkalmasak a Lynparza-kezelésre, ha igazolt káros vagy feltételezhetően káros *BRC1* mutációjuk van (azaz olyan mutáció, amely megszakítja a normális génműködést) akár a csírvonalban, akár a tumorban (megfelelően validált vizsgálat alkalmazásával kimutatva).

Klinikai hatásosság

A platina-szenzitív, relapszáló (platinum-sensitive relapsed – PSR) ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinómában szenvedő betegek fenntartó olaparib-kezelésének hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták két vagy több, platina-tartalmú rezsimmel végzett kezelés után egy fázis II, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (19-es vizsgálat). A vizsgálat a progresszióig adott fenntartó olaparib-kezelés hatásosságát 265 (136 olaparib és 129 placebo), olyan platina-szenzitív, relapszáló serosus ovarium carcinómában szenvedő betegnél, akik két vagy több, platina-tartalmú kemoterápia befejezése után reagáltak a kezelésre (CR - teljes remisszió, vagy PR - részleges remisszió), amit a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) és/vagy a CA-125 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) által definiált kritériumok (a CA-125 szint legalább 50%-os csökkenése, az utolsó, kezelés előtti sinthez képest, ami 28 nappal később megerősítésre kerül) is megerősítettek, hasonlította össze azzal, ha a betegek nem kaptak fenntartó kezelést. Az elsődleges végpont a vizsgálat értékelése alapján, a RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) felhasználásával megítélt progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. A másodlagos hatásossági végpontba tartozott a teljes túlélés (OS – overall survival), a betegség megfékezésének aránya (DCR – disease control rate), ami definíció szerint az igazolt CR/PR + SD (stable disease – állapotstabilizálódás), az egészségi állapottal összefüggő életminőség (HRQoL – health related quality of life), valamint a betegséggel összefüggő tünetek. A következő kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (time to first subsequent therapy or death – TFST) és a második kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (time to second subsequent therapy or death – TSST - PFS2 approximációja) feltáró analízisét is elvégezték.

Csak olyan platina-szenzitív, relapszáló betegeket vontak be a vizsgálatba, akik az utolsó platina-tartalmú kemoterápia befejezését követően reagáltak a kezelésre: a részlegesen platina-szenzitív betegek esetében a platina-alapú terápia mentes időszak 6 – 12 hónap volt, és a teljesen platina-szenzitív betegek esetében ez az időszak \geq 12 hónap volt. A betegek korábban nem kaphattak olaparib vagy más, PARP- (poli - ADP-ribóz - polimeráz) inhibitor kezelést. A betegek korábban kaphattak bevacizumabot, kivéve a közvetlenül a randomizáció előtt alkalmazott rezsimet. Az olaparib melletti progresszió esetén az olaparibbal végzett ismételt kezelést nem engedélyezték.

A betegeket 40 nappal (medián érték) az utolsó platina kemoterápiájuk befejezése után randomizálták a vizsgálatba. Átlagosan 3 kemoterápiás rezsimet kaptak korábban (szélső értékek 2-11) és 2,6 korábbi kemoterápiás rezsim tartalmazott platinát (szélső értékek 2-8). A platina-mentes időtartam $>$ 12 hónap volt a betegek 60%-ánál és $>$ 6-12 hónap volt a betegek 40%-ánál. A korábbi platina-tartalmú kemoterápiára adott válasz teljes volt a betegek 47%-ánál és részleges volt a betegek 53%-ánál. Az olaparib- és a placebo-karon sorrendben a betegek 6%-a és 5%-a kapott korábban bevacizumabot.

Az olaparib-csoport betegek hosszabb ideig kapták a kezelést, mint azok, akik a placebo-csoportban voltak. Összesen 32 (23,5%) beteg kapott kezelést $>$ 2 évig az olaparib-csoportban, szemben a placebo-csoport 5 betegével (3,9%). Összesen 18 (13,2%) beteg kapott kezelést \geq 5 évig az olaparib-csoportban, szemben a placebo-csoport 1 betegével (0,8%).

A vizsgálat teljesítette elsődleges célját, és a placebohoz képest a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az olaparib esetén a teljes populációban, 0,35-os relatív házárd (HR) mellett (95%-os CI: 0,25–0,49; $p < 0,00001$; medián 8,4 hónap olaparib vs. 4,8 hónap placebo). A végső analízis időpontjában (adatok lezárása – *data cut off*, DCO – 2016. május 9.), a teljes túlélés esetén, az adatok 79%-os érettsége mellett az olaparibot a placeboval összehasonlító relatív házárd 0,73 volt (95%-os CI: 0,55–0,95; $p = 0,02138$ (nem teljesítette az előre meghatározott $< 0,0095$ -es szignifikancia-szintet); medián 29,8 hónap olaparib versus 27,8 hónap placebo).

A *BRC1* mutáció státusz szerinti előre tervezett alcsoport analízis is a *BRC1* mutációt mutató ovarium carcinómás betegeknél ($n = 136$, 51,3%), mivel ez az alcsoport mutatta a legkedvezőbb klinikai hatást

a fenntartó olaparib kezelés hatására. A beválogatáshoz nem volt szükséges a *BRCA1/2* mutációra utaló bizonyíték (a *BRCA* mutációs státuszt néhány betegnél visszamenőleg határozták meg). Az olaparib-karon 10 beteget és a placebo-karon 10 beteget azonosítottak úgy, hogy szomatikus *BRCA1/2* mutációt hordoztak. Nem volt kialakított stratégia az alcsoport-elemzések többszörös tesztelésére.

A *BRCA* mutációt hordozó betegeknél ($n = 136$) statisztikailag szignifikáns módon javult a progressziómentes túlélés (PFS), az első rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TFST) és a második rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TSST). A progressziómentes túlélés medián javulása az olaparibbal kezelt betegeknél 6,9 hónap volt a placebohoz képest (HR 0,18; 95%-os CI 0,10 - 0,31; $p < 0,00001$; medián 11,2 hónap versus 4,3 hónap). A progressziómentes túlélés vizsgálati értékelése konzisztens volt a progressziómentes túlélés vakon végzett, független központi radiológiai értékelésével. A végső elemzésnél (adatlezárás: 2016. május 9.) a randomizációtól az első rákövetkező kezelés elkezdéséig vagy a halálozásig eltelt idő (TFST) 9,4 hónappal hosszabb volt az olaparibbal kezelt betegeknél (HR 0,33; 95%-os CI 0,22 – 0,49; $p < 0,00001$; medián 15,6 hónap versus 6,2 hónap). A randomizációtól a második rákövetkező kezelés elkezdéséig vagy a halálozásig eltelt idő (TSST) 6,1 hónappal hosszabb volt az olaparibbal kezelt betegeknél (HR 0,43; 95%-os CI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; medián 21,4 hónap versus 15,3 hónap). A teljes túlélés másodlagos végpontja esetén a relatív házard az olaparib és placebo összehasonlításakor 0,62 volt (95%-os CI: 0,42-0,93; $p = 0,02140$; medián 34,9 hónap versus 30,2 hónap) (2. táblázat). Az olaparibbal kezelt csoportban a betegek 28,4%-a maradt a kezelésen ≥ 2 évig, és 14,9%-a ≥ 5 évig. A placeboval kezelt csoportban a betegek 8,1%-a maradt a kezelésen ≥ 2 évig, és 1,6%-a ≥ 5 évig. A *BRCA* mutációt hordozó populáción belül a betegség megfűkezésének aránya a 24. héten 57% volt az olaparib-, és 24% volt a placebo-csoport betegeinél.

Nem észleltek statisztikailag szignifikáns különbségeket az olaparib és a placebo között a betegek által jelentett tünetek vagy az egészségi állapottal összefüggő életminőség tekintetében, amit a FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI - FACT/NCCN ovarium tünet index), a Trial Outcome Index (TOI - vizsgálati végpont index) és a Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian total score (FACT-O total - a daganatellenes kezelés funkcionális analízise - ovarium összpontszám) eredményeiben bekövetkezett javulási és romlási arányokkal mérték.

A *BRCA* mutációt hordozó betegeknél végzett 19-es vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit a 2. táblázat és az 1. és 2. ábra mutatja be.

2. táblázat A *BRCA* mutációt hordozó, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinómában szenvedő betegeknél végzett 19-es vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeinek összefoglalása

PFS (DCO 2010. június 30.)	N (esemény/beteg (%))	Medián PFS (hónap)	HR^a	95%-os CI	p-érték* (2-oldalas)
Olaparib 400 mg, naponta kétszer	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- PFS2 approximációja (DCO 2016. május 9.)	N	Medián TSST (hónap)	HR^a	95%-os CI	p-érték* (2-oldalas)
Olaparib 400 mg, naponta kétszer	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			

OS (73%-os feldolgozottság) (DCO 2016. május 9.)	N	Medián OS (hónap)	HR ^a	95%-os CI	p-érték* (2-oldalas)
Olaparib 400 mg, naponta kétszer	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

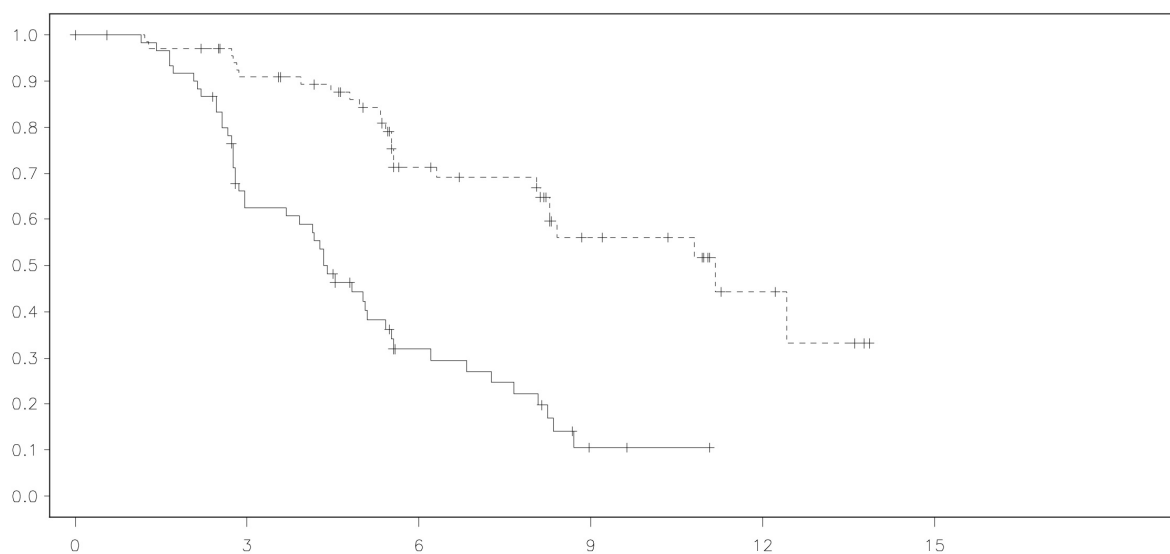
* Az als csoport-analízisek esetén nem volt az összetett tesztelésre vonatkozó stratégia.

^a HR = Hazard Ratio – relatív kockázat. Az < 1 érték az olaparibnak kedvez. A Cox-féle arányos kockázat modell alkalmazásával analízist végeztek a következő tényezőkre vonatkozóan: etnikai hovatartozás, platina-érzékenység, és a végső platina-kezelésre adott válaszreakció.

^b A BRCA mutációt hordozó als csoport placeboval kezelt betegeinek megközelítőleg az egynegyede (14/62; 22,6%) kapott egy rákövetkező PARP-inhibitor kezelést.

N Az események száma/a randomizált betegek száma; bd - naponta kétszer; OS – overall survival – teljes túlélés; PFS – progression free survival – progressziómentes túlélés; CI – confidence interval – konfidencia intervallum; DCO – data cut off – adatlezárás időpontja, TSST – time to second subsequent therapy or death – a második kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő.

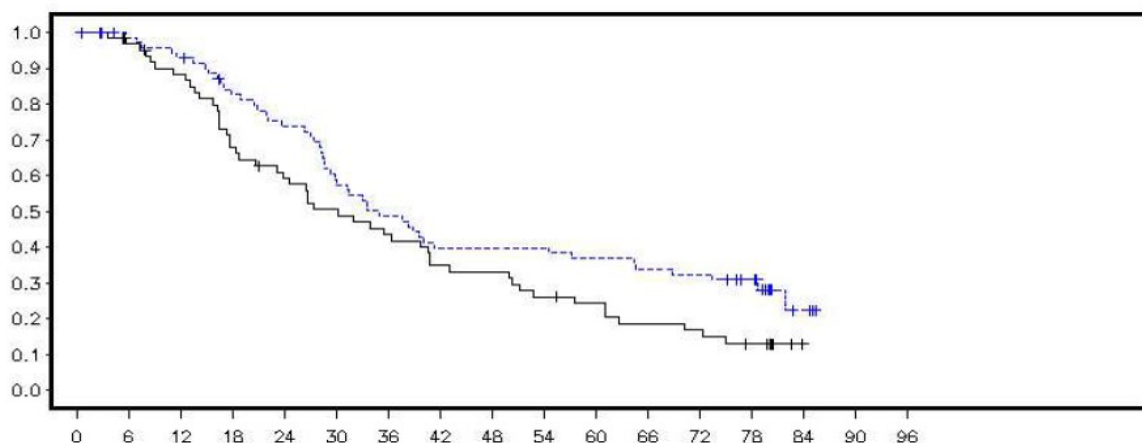
1. ábra 19-es vizsgálat BRCA mutációt hordozó betegek progressziómentes túlélésének Kaplan-Meier-féle grafikonja (53%-os feldolgozottság - a vizsgáló értékelése)



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

-----olaparib 400 mg naponta kétszer, _____ placebo, x-tengely = a randomizációtól eltelt idő, hónapokban, y-tengely = PFS (progressziómentes túlélés - progression-free survival), n-olaparib = a veszélyeztetett betegek száma - olaparib, n-placebo = a veszélyeztetett betegek száma - placebo

2. ábra 19-es vizsgálat BRCA mutációt hordozó betegek teljes túlélésének Kaplan-Meier-féle grafikonja (73%-os feldolgozottság)



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

-----olaparib 400 mg naponta kétszer, _____placebo, x-tengely = a randomizációtól eltelt idő, hónapokban, y-tengely = OS (teljes túlélés - overall survival), n-olaparib = a veszélyeztetett betegek száma - olaparib, n-placebo = a veszélyeztetett betegek száma - placebo

A 19-es vizsgálatban 20 betegnél azonosítottak *BRCA* mutációt hordozó szomatikus tumort (mutáció a daganatban, de vad típus a csírvonalban). Ezekre a *BRCA* (*sBRCA*) mutációt hordozó szomatikus tumorokra vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy az olaparibot kapó betegek közül kevesebbnél számoltak be progresszióval járó eseményről vagy halálhoz vezető eseményről, mint a placebo esetén (3. táblázat).

3. táblázat A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés összefoglalása: az *sBRCA* mutációt hordozó populáció a 19-es vizsgálatban

	N esemény/beteg (%)
PFS	
Olaparib 400 mg, naponta kétszer	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparib 400 mg, naponta kétszer	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lynparza vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ovarium carcinomában (a rhabdomyosarcoma és a csírasejt tumorok kivételével) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olaparib farmakokinetikáját a napi kétszeri 400 mg-os, kapszulában adott dózis mellett ~8,6 l/órás látszólagos plazma-clearance, ~167 l-es látszólagos eloszlási térfogat és ~11,9 órás terminális felezési idő jellemzi.

Felszívódás

Az olaparib kapszula formulájának szájon át történő alkalmazást követően a felszívódás gyors, és a plazma csúcskoncentráció az adagolást követően jellemzően 1 – 3 óra alatt alakul ki. Többszöri adagolás mellett nincs jelentős akkumuláció. A dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciót ~3 –4 napon belül éri el.

Étellel együtt történő adása lassította az olaparib felszívódásának sebességét (a t_{max} 2 órát késett), és kismértékben növelte a felszívódás mértékét (az AUC értéke megközelítőleg 20%-kal növekedett). Ezért javasolt, hogy a betegek a Lynparza-t legalább egy órával az étkezés után vegyék be, és ez után lehetőleg 2 órán keresztül tartózkodjanak az étkezéstől (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az *in vitro* fehérjekötődés a klinikailag releváns, 10 µg/ml-es koncentrációk mellett megközelítőleg 82%.

In vitro az olaparib humán plazmafehérje kötődése dózisfüggő volt. A kötött frakció megközelítőleg 91% volt 1 µg/ml mellett, ami 82%-ra csökkent 10 µg/ml, és 70%-ra 40 µg/ml mellett. Tisztított proteinek oldatában az albuminhoz kötött olaparib-frakció megközelítőleg 56% volt, ami független volt az olaparib koncentrációjától. Ugyanezt a vizsgálatot alkalmazva az alfa-1 savas glikoproteinhez kötött frakció 10 µg/ml mellett 29% volt, és magasabb koncentrációkban egy csökkenő kötődésre utaló tendencia mutatkozott.

Biotranszformáció

In vitro kimutatták, hogy az olaparib metabolizmusáért elsősorban felelős enzimek a CYP3A4/5 (lásd 4.5 pont).

A ¹⁴C-jelzett olaparib nőbetegeknek történő *per os* adását követően a változatlan olaparib felelős a plazmában keringő radioaktivitás többségéért (70%), és ez volt a fő komponens mind a vizeletben, mind a székletben (sorrendben a dózis 15%-a és 6%-a). Az olaparib extenzíven metabolizálódik. A metabolizmus döntő többsége oxidációs reakcióknak tulajdonítható, és ezt követően a képződött komponensek közül számos megy át glükuronid- vagy szulfát konjugáción. Sorrendben legfeljebb 20, 37 és 20 metabolitot mutattak ki a plazmában, a vizeletben és a székletben, és ezek többsége az adagolt anyag kevesebb, mint 1%-át adja. Egy nyitott gyűrűs piperazin-3-ol rész és két mono-oxigenizált metabolit (mindegyik ~10%) volt a fő keringő komponens, és a mono-oxigenizált metabolitok egyike az excretumokban lévő fő metabolit (sorrendben a vizeletben és a székletben lévő radioaktivitás 6%-a és 5%-a). *In vitro* az olaparib kismértékben/egyáltalán nem gátolta az UGT2B7-et vagy a CYP 1A2-t, 2A6-ot, 2B6-ot, 2C8-at, 2C9-et, 2C19-et, 2D6-ot vagy 2E1-et, és várhatóan nem klinikailag jelentős, időfüggő inhibitora ezen CYP enzimek egyikének sem. Az olaparib *in vitro* gátolta az UGT1A1-et, ugyanakkor az élettani alapú farmakokinetikai szimulációk arra utalnak, hogy ennek nincs klinikai jelentősége. *In vitro* az olaparib az efflux-transzporter P-gp egyik szubsztrátja, ugyanakkor nem valószínű, hogy ennek klinikai jelentősége lenne (lásd 4.5 pont).

In vitro adatok mutatják azt is, hogy az olaparib nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OCT1-nek, BCRP-nek vagy MRP2-nek, és nem inhibitora az OATP1B3-nak, OAT1-nek vagy MRP2-nek.

Elimináció

A ¹⁴C-jelzett olaparib egyetlen adagja után a beadott radioaktivitás ~86%-a volt visszanyerhető a 7 napos gyűjtési perióduson belül, ~44% a vizeletből és ~42% a székletből. Az anyag jelentős része metabolitok formájában választódott ki.

Speciális populációk

Populációs farmakokinetikai analízisek alapján a beteg életkora, a testtömeg vagy a rassz (beleértve a fehér bőrű és a japán betegeket is) nem volt jelentős kovariáns.

Beszűkült veseműködés

Enyhén beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 51 - 80 ml/perc) betegek esetében az AUC-érték 24%-os, míg a C_{max} -érték 15%-os emelkedést mutatott a normális veseműködésű betegekéhez képest. A Lynparza dózismódosítás nélkül alkalmazható enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél.

Közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 31 - 50 ml/perc) betegek esetében az AUC-érték 44%-os, míg a C_{max} -érték 26%-os emelkedést mutatott a normális veseműködésű betegekéhez képest. Közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél javasolt a Lynparza dózismódosítása (lásd 4.2 pont).

A súlyosan beszűkült veseműködésű vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekre (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vonatkozóan nincsenek adatok.

Beszűkült májműködés

Az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A stádium) az AUC 15%-kal és a C_{max} 13%-kal emelkedett, a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh B stádium) az AUC 8%-kal emelkedett, és a C_{max} 13%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májműködésű betegekkel. Az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél a Lynparza dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont). A súlyosan beszűkült májműködésű betegekről nincsenek adatok (Child-Pugh C stádium).

Gyermekek és serdülők

Az olaparib farmakokinetikáját értékelő vizsgálatokat gyermekgyógyászati betegekkkel nem végeztek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

Az olaparib nem mutatott mutagén potenciált, de emlős sejteken *in vitro* klasztogén volt. Patkányoknál *per os* adagolva az olaparib mikronukleuszokat indukált a csontvelőben. Ez a klasztogenitás konzisztens az olaparib ismert farmakológiai tulajdonságaival, és embernél genotoxicitási potenciált jelez.

Ismételt dózistoxicitás

A legfeljebb 6 hónapig tartó, patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az olaparib naponkénti *per os* dózisa jól tolerálható volt. A toxicitás legfontosabb elsődleges célszerve mindkét fajban a csontvelő volt, az ezzel összefüggésben lévő perifériás haematológiai paraméterekben társuló elváltozásokkal. Ezek a változások az adagolás abbahagyása után 4 héten belül reverzibilisek voltak. Patkányoknál a gastrointestinalis traktusra gyakorolt, minimális degeneratív hatásokat is észleltek. Ezek az eltérések a klinikumban észlelhető expozíciónál alacsonyabb expozíciók mellett is előfordultak. Emberi csontvelősejteken végzett vizsgálatok szintén megerősítették, hogy *ex vivo* vizsgálatokban az olaparibbal való közvetlen expozíció toxikus lehet a csontvelősejtekre nézve.

Reprodukciós toxicitás

Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban, ahol a gyógyszert az implantációig adagolták, bár az állatok egy részénél hosszabb ideig tartó oestrust figyeltek meg, a párzási teljesítmény és a vemhességi arány változatlan volt. Ugyanakkor az embryofoetalis túlélés valamelyest csökkent.

Patkányokkal olyan dózisszint mellett végzett, embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban, ami nem indukált jelentős anyai toxicitást, az olaparib a jelentős anyai toxicitást nem okozó dózisszintek mellett csökkent embryofoetalis túlélést, csökkent magzati testtömeget és magzati fejlődési rendellenességeket idézett elő, beleértve a szem jelentős fejlődési rendellenességeit (például anophthalmia, microphthalmia), a csigolyák/bordák fejlődési rendellenességét és visceralis és szkeletális rendellenességeket is.

Karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek az olaparibbal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Makrogol- és 32 glicerin-laurátok

Kapszula héj

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Gellán gumi (E418)

Kálium-acetát

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Minden megfagyott kapszulát ki kell dobni.

A Lynparza kapszulák 30°C alatt legfeljebb 3 hónapig tárolhatók. A kapszulákat ezután az időtartam után ki kell dobni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

112 kemény kapszulát tartalmazó HDPE műanyag tartály, gyermekbiztonsági-zárással.

448 kapszulát tartalmazó kiszerelés (4 db, 112 kapszulát tartalmazó tartály).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/959/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 100 mg filmtabletta

Lynparza 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lynparza 100 mg filmtabletta
100 mg olaparib filmtablettánként.

Lynparza 150 mg filmtabletta
150 mg olaparib filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Lynparza 100 mg filmtabletta
Sárga vagy sötétsárga, ovális, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „OP100” mélynyomással, a másik oldala sima.

Lynparza 150 mg filmtabletta
Zöld vagy zöldesszürke, ovális, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „OP150” mélynyomással, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lynparza a platina-szenzitív, relapszáló, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes remisszió vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lynparza-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Lynparza 100 mg-os és 150 mg-os tabletták formájában kapható.

A Lynparza javasolt adagja naponta kétszer 300 mg (két 150 mg-os tabletta), ami 600 mg-os napi összdózisnak felel meg. A 100 mg-os tabletta a dózis csökkentésére áll rendelkezésre.

A Lynparza-kezelést a betegeknek legkésőbb 8 héttel a platina-tartalmú rezsim utolsó dózisának befejezése után el kell kezdeniük.

A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig javasolt. Egy későbbi relapszust követő, ismételt Lynparza-kezeléssel kapcsolatban nincsenek adatok (lásd 5.1 pont).

Fontos különbségek a Lynparza tabletta és a kapszula adagolásában

Az egyes gyógyszerformák adagolása és biohasznosulása közti különbségek miatt, a Lynparza tabletta (100 mg és 150 mg) ugyanabban a dózisban nem helyettesíthető a Lynparza kapszulával (50 mg). Ezért minden egyes gyógyszerforma esetén a megfelelő adagolási javaslatot kell követni.

Kihagyott adag

Ha egy beteg kihagy egy adag Lynparza-t, akkor a következő szokásos adagot annak tervezett időpontjában kell bevennie.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A kezelés a mellékhatások, mint például a hányinger, a hányás, a hasmenés és az anaemia kezelése érdekében megszakítható, és a dózis csökkentése mérlegelhető (lásd 4.8 pont).

A dózis csökkentése naponta kétszer 250 mg-ra javasolt (egy 150 mg-os tabletta és egy 100 mg-os tabletta) (ami 500 mg-os napi összdózisnak felel meg).

Ha a dózis további csökkentése szükséges, akkor a naponta kétszer 200 mg-ra (két 100 mg-os tabletta) történő csökkentés javasolt (ami 400 mg-os napi összdózisnak felel meg).

Dózismódosítás CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem javasolt, és alternatív szerek adását kell mérlegelni. Ha egyidejűleg egy erős CYP3A-inhibitorot kell alkalmazni, akkor a Lynparza dózisának javasolt csökkentése naponta kétszer szedett 100 mg (egy 100 mg-os tabletta) (ami 200 mg-os napi összdózisnak felel meg). Ha egyidejűleg egy közepesen erős CYP3A-inhibitorot kell alkalmazni, akkor a Lynparza dózisának javasolt csökkentése naponta kétszer szedett 150 mg (egy 150 mg-os tabletta) (ami 300 mg-os napi összdózisnak felel meg) (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Speciális populációk

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A 75 éves és idősebb betegek esetében a klinikai adatok mennyisége korlátozott.

Beszűkült veseműködés

A közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 31 - 50 ml/perc) a Lynparza javasolt adagja 200 mg (két 100 mg-os tabletta) naponta kétszer (ami 400 mg-os napi összdózisnak felel meg) (lásd 5.2 pont).

A Lynparza dózismódosítás nélkül alkalmazható az enyhén beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 51 – 80 ml/perc) betegeknél.

A Lynparza alkalmazása nem javasolt a súlyosan beszűkült veseműködésű vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc), mivel a biztonságosságát és a farmakokinetikáját ezeknél a betegeknél nem vizsgálták. A Lynparza csak akkor alkalmazható a súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, ha az előny meghaladja a potenciális kockázatot, és a betegnél gondosan monitorozni kell a veseműködést és a nemkívánatos eseményeket.

Beszűkült májműködés

Enyhén vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A vagy B stádium) (lásd 5.2 pont) a Lynparza dózismódosítás nélkül alkalmazható. A Lynparza alkalmazása nem javasolt a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh C stádium), mivel a biztonságosságát és a farmakokinetikáját ezeknél a betegeknél nem vizsgálták.

Nem fehér bőrű betegek

A nem fehér bőrű betegekkel korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor a dózis módosítása az etnikai hovatartozás alapján nem szükséges (lásd 5.2 pont).

2 - 4 teljesítmény státuszú betegek

A 2 - 4 teljesítmény státuszú betegeknél szerzett klinikai adatok nagyon korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

A Lynparza biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Lynparza szájon át történő alkalmazásra való.

A Lynparza tablettát egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, összetörni, feloldani vagy elfelezni. A Lynparza tablettát étkezéstől függetlenül bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás a kezelés alatt és az utolsó adag után 1 hónapig (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haematologiai toxicitás

A Lynparza-val kezelt betegeknél haematologiai toxicitásról számoltak be, beleértve a rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai - 1. vagy 2. fokozatú) anaemia, neutropenia, thrombocytopenia és lymphopenia klinikai diagnózisait és/vagy laboratóriumi leleteit is. A betegek nem kezdhetik el addig a Lynparza-kezelést, amíg nem rendeződött náluk a korábbi daganatellenes kezelés okozta haematologiai toxicitás (a haemoglobinszint, a vérlemezke- és neutrophilszám CTCAE 1. fokozatú kell legyen). A kezelés alatt bármelyik paraméterben bekövetkező, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében a teljes vérkép kiindulási vizsgálata, majd havonkénti ellenőrzése javasolt a kezelés első 12 hónapjában, majd azután rendszeres időközönként (lásd 4.8 pont).

Ha egy betegnél súlyos haematologiai toxicitás vagy transzfúzió-dependencia alakul ki, a Lynparza-kezelést meg kell szakítani, és megfelelő haematologiai kivizsgálást kell kezdeni. Ha a Lynparza abbahagyása után 4 héttel is klinikailag kóros szinten maradnak a vérkép paraméterei, csontvelővizsgálat és/vagy a vér citogenetikai elemzése javasolt.

Myelodysplasiás szindróma/Akut myeloid leukaemia

A myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukaemia (MDS/AML) előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban Lynparza monoterápiával kezelt betegeknél, a hosszú távú túlélési követést is beleértve < 1,5% volt, és az események többsége végzetes kimenetelű volt. Azoknál a betegeknél, akiknél MDS/AML alakult ki, az olaparib-kezelés időtartama < 6 hónap és > 2 év között változott. A

hosszabb időtartamú expozícióval kapcsolatos adatok mennyisége korlátozott. Minden betegnél voltak a MDS/AML kialakulását potenciálisan elősegítő tényezők, és korábban platina-tartalmú szerekkel végzett kemoterápiában részesültek. Sokuk kapott még egyéb, DNS-t károsító szereket és sugárkezelést is. A jelentett esetek többsége az emlőrák fogékonysági gén 1 vagy 2 (germline *BRCA1/2* – *gBRCA1/2*) mutációt hordozóknál fordult elő. A betegek egy részének az anamnézisben korábbi rákos daganat vagy csontvelő dysplasia szerepelt. Amennyiben a Lynparza-kezelés ideje alatt MDS és/vagy AML igazolódik, a Lynparza-kezelést abba kell hagyni, és a beteget megfelelő módon kell kezelni.

Pneumonitis

A klinikai vizsgálatokban Lynparza-val kezelt betegek < 1,0%-ánál pneumonitistről számoltak be, a végzetes kimenetelű eseményeket is beleértve. A pneumonitistről szóló beszámolóknak nem volt következetes klinikai mintázata, és számos zavaró predisponáló tényező is fennállt (tüdőrák és/vagy metastasisok, pulmonalis alapbetegség, dohányzás a kórelőzményben és/vagy korábbi kemoterápia és sugárkezelés). Ha egy betegnél újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési tünetek jelentkeznek, például dyspnoe, köhögés és láz vagy kóros radiológiai eltérések figyelhetők meg a mellkasröntgenen, a Lynparza-kezelést meg kell szakítani, és azonnali kivizsgálást kell kezdeni. Ha a pneumonitis diagnózisa igazolódik, akkor a Lynparza-kezelést abba kell hagyni, és a beteget a megfelelő módon kezelni kell.

Embryofetalis toxicitás

Hatásmechanizmusa alapján (PARP-gátlás), a Lynparza magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. Patkányokkal végzett nem klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az olaparib az embryofetalis túlélésre gyakorolt mellékhatásokat idéz elő, és jelentős magzati fejlődési rendellenességeket okoz a javasolt, naponta kétszer 300 mg-os humán dózis mellett várható expozíciónál alacsonyabb expozíciók mellett is.

Terhesség/fogamzásgátlás

A Lynparza alkalmazása nem javallt a terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Lynparza utolsó dózisának bevétele után még 1 hónapig (lásd 4.6 pont).

Kölcsönhatások

A Lynparza erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Ha egy erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorral kell egyidejűleg alkalmazni, akkor a Lynparza dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A Lynparza erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha egy, már Lynparza-t kapó betegnél van szükség egy erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorral történő kezelésre, a gyógyszer felíró orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy a Lynparza hatásossága jelentősen csökkenhet (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az olaparib és más daganatellenes gyógyszerek, köztük DNS-t károsító szerek kombinációjával végzett klinikai vizsgálatok a myeloszuppresszív toxicitás lehetőségét és annak elhúzódását mutatják. A Lynparza javasolt monoterápiás adagja nem megfelelő myeloszuppresszív daganatellenes gyógyszerekkel végzett kombinációra.

Az olaparib vakcinákkal vagy immunszuppresszív szerekkel történő kombinációját nem vizsgálták. Ezért elővigyázatosság szükséges, ha ezeket a gyógyszereket Lynparza-val adják együtt, és a betegeket szorosan monitorozni kell.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek olaparibra gyakorolt hatása

A CYP3A4/5 az olaparib metabolikus clearance-ért elsősorban felelős izoenzim.

Az itrakonazol, egy ismert CYP3A-inhibitor hatását értékelő klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az olaparibbal történő egyidejű alkalmazás 42%-kal növelte az olaparib átlagos C_{max} -át (90%-os CI: 33-52%) és 170%-kal az AUC-t (90%-os CI: 144-197%). Ezért a Lynparza együttes alkalmazása ennek az izoenzimnek az ismert, erős (pl. itrakonazol, telitromicin, klaritromicin, ritonavirral vagy kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorok, boceprevir, telaprevir) vagy közepesen erős (pl. eritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitoraival nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokat kell egyidejűleg alkalmazni, akkor a Lynparza dózísát csökkenteni kell. A Lynparza dózísát egy erős CYP3A-inhibitor mellett javasolt 100 mg-ig csökkenteni, naponta kétszer bevéve (ami 200 mg-os teljes napi dózissal felel meg), vagy egy közepesen erős CYP3A-inhibitor mellett javasolt 150 mg-ig csökkenteni, naponta kétszer bevéve (ami 300 mg-os teljes napi dózissal felel meg) (lásd 4.2 és 4.4 pont). A Lynparza-kezelés közben a grépfrútlé fogyasztása sem javasolt, mivel az egy CYP3A-inhibitor.

A rifampicin, egy ismert CYP3A-induktor hatását értékelő klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az olaparibbal történő egyidejű alkalmazás 71%-kal csökkentette az olaparib átlagos C_{max} -át (90%-os CI: 76-67%), és 87%-kal az átlagos AUC-t (90%-os CI: 89-84%). Ezért a Lynparza-t nem javasolt az említett izoenzim ismert, erős induktoraival (pl. fenitoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) együtt alkalmazni, mert a Lynparza hatásossága jelentősen csökkenhet. A közepesen erős és erős induktorok (pl. efavirenz, rifabutin) olaparib-expozícióra gyakorolt hatásának mértéke nem állapítható meg, ezért ezeknek a gyógyszereknek a Lynparza-val történő együttadása szintén nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az olaparib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Az olaparib *in vitro* gátolja a CYP3A4-et, és *in vivo* várhatóan egy enyhe CYP3A-inhibitor. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szenzitív CYP3A-szubsztrátokat vagy a szűk terápiás indexű szubsztrátokat (pl. szimvasztatin, ciszaprid, ciklosporin, ergot-alkaloidok, fentanil, pimozid, sziirolimusz, takrolimusz és kvetiapin) olaparibbal kombinálják. Az olaparibbal egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokat kapó betegeknél megfelelő klinikai monitorozás javasolt.

In vitro kimutatták a CYP1A2, 2B6 és 3A4 indukcióját, és a legvalószínűbb, hogy a CYP2B6 indukálódik klinikailag jelentős mértékben. Az olaparib esetén nem zárható ki annak lehetősége, hogy indukálja a CYP2C9-et, a CYP2C19-et és a P-gp-t. Ezért egyidejű alkalmazáskor az olaparib csökkentheti ezen metabolikus enzimek és transzportproteinek szubsztrátjainak expozícióját. Az olaparibbal történő egyidejű alkalmazáskor bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet (lásd 4.4 és 4.6 pont).

In vitro az olaparib gátolja az efflux-transzporter P-gp-t ($IC_{50} = 76 \mu M$), ezért nem zárható ki, hogy az olaparib a P-gp-szubsztrátokkal (pl. szimvasztatin, pravasztatin, dabigatrán, digoxin és kolhicin) klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásokat okozhat. Az egyidejűleg ilyen típusú gyógyszereket kapó betegeknél megfelelő klinikai monitorozás javasolt.

In vitro kimutatták, hogy az olaparib egy BCRP, OATP1B1-, OCT1-, OCT2-, OAT3-, MATE1- és MATE2K-inhibitor. Nem zárható ki, hogy az olaparib növelheti a BCRP- (pl. metotrexát, rozuvasztatin), az OATP1B1- (pl. boszentán, glibenklamid, repaglinid, sztatinok és valzartán), az OCT1- (pl. metformin), az OCT2- (pl. szérum kreatinin), az OAT3- (pl. furoszemid és metotrexát), a MATE1 (pl. metformin) és a MATE2K- (pl. metformin) szubsztrátok expozícióját. Különösképpen elővigyázatosság szükséges akkor, ha az olaparibot bármilyen sztatinnal adják kombinációban.

Kombináció anasztrozollal, letrozollal és tamoxifennel

Egy klinikai vizsgálatot végeztek az olaparib anasztrozollal, letrozollal vagy tamoxifennel történő kombinációjának értékelésére. Nem észleltek jelentős kölcsönhatást az anasztrozollal vagy a

letrozollal, míg a tamoxifen 27%-kal csökkentette az olaparib expozícióját. Ennek a hatásnak a klinikai jelentősége nem ismert. Az olaparib nem befolyásolja a tamoxifen farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A fogamzóképes nőknek nem szabad teherbe esniük a Lynparza szedése alatt, és nem lehetnek terhesek a kezelés kezdetén. A kezelés megkezdése előtt minden fogamzóképes nőnél terhességi tesztet kell végezni. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a Lynparza utolsó dózisének bevétele után még 1 hónapig (lásd 4.4 pont). Mivel nem zárható ki, hogy az olaparib enzimindukción keresztül csökkentheti a CYP2C9-szubsztrátok expozícióját, bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásossága az olaparibbal történő egyidejű alkalmazáskor csökkenhet. Ezért a kezelés alatt egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása és terhességi teszt rendszeres elvégzése mérlegelendő (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, beleértve a humán terápiás dózisok melletti expozíciónál kisebb anyai szisztémás expozíció mellett a súlyos teratogén hatásokat és az embryofoetális túlélésre gyakorolt hatásokat patkányoknál (lásd 5.3 pont). Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az olaparib tekintetében, ugyanakkor az olaparib hatásmechanizmusa alapján a Lynparza alkalmazása nem javallt a terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Lynparza utolsó dózisének bevétele után még 1 hónapig. (A fogamzásgátlásra és a terhességi tesztre vonatkozó további információkért lásd az előző bekezdést: „Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében”).

Szoptatás

Nincsenek az olaparib anyatejbe történő kiválasztására vonatkozó állatkísérletek. Nem ismert, hogy az olaparib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A készítmény farmakológiai tulajdonságai miatt a Lynparza ellenjavallt a szoptatás alatt és az utolsó adag után 1 hónapig (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A fertilitással kapcsolatban nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletekben nem észleltek a fogamzásra gyakorolt hatást, de vannak az embryofoetális túlélésre gyakorolt nemkívánatos hatások (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lynparza közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Lynparza-t szedő betegek fáradtságot, gyengeséget vagy szédülést észlelhetnek. Azoknak a betegeknek, akik ezeket a tüneteket észlelik, gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor óvatosnak kell lenniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lynparza monoterápia általában enyhe vagy közepesen súlyos mellékhatásokkal társult (CTCAE 1, vagy 2. fokozatú), és rendszerint nem teszi szükségessé a kezelés abbahagyását. A klinikai vizsgálatokban a Lynparza monoterápiát kapó betegeknél leggyakrabban megfigyelt mellékhatások ($\geq 10\%$) a hányinger, a hányás, a hasmenés, a dyspepsia, a fáradtság, a fejfájás, a dysgeusia, a csökkent étvágy, a szédülés és az anaemia voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági profil a klinikai vizsgálatokban Lynparza monoterápiával a terápiás javallatban, a javasolt adaggal kezelt 1248 beteg összesített adatain alapul.

A Lynparza monoterápiával kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokat azonosították, ahol a beteg expozíciója ismert. Az 1. táblázatban a gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és MedDRA preferált szakkifejezés szerint vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a preferált szakkifejezések csökkenő gyakoriság és csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások kialakulási gyakoriságának meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatások	
	Az összes CTCAE fokozat gyakorisága	3. és magasabb fokozatú CTCAE gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Anaemia ^a Gyakori Neutropenia ^a , thrombocytopenia ^a , leukopenia ^a Nem gyakori Lymphopenia	Nagyon gyakori Anaemia ^a Gyakori Neutropenia ^a , thrombocytopenia ^a , leukopenia ^a Nem gyakori Lymphopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Bőrkiütés ^a Nem gyakori Túlérzékenységi reakciók ^a , dermatitis ^a	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Csökkent étvágy	Nem gyakori Csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Szédülés, fejfájás, dysgeusia	Nem gyakori Szédülés, fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Köhögés ^a	Nem gyakori Köhögés ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hányás, hasmenés, hányinger, dyspepsia Gyakori Stomatitis, felhasi fájdalom	Gyakori Hányás, hasmenés, hányinger Nem gyakori Stomatitis, felhasi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Fáradtság (beleértve az astheniát is)	Gyakori Fáradtság (beleértve az astheniát is)

	Mellékhatások	
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Az összes CTCAE fokozat gyakorisága	3. és magasabb fokozatú CTCAE gyakorisága
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori A vér kreatininszintjének emelkedése Nem gyakori A vörösvértestek átlagos térfogatának emelkedése ^b	Nem gyakori A vér kreatininszintjének emelkedése

^a Az anaemiába beletartoznak az anaemia, csökkent haemoglobinszint, csökkent vörösvértestszám, erythropenia és csökkent haematocrit preferált szakkifejezések. A neutropeniába beletartoznak a neutropenia, granulocytopenia, csökkent granulocytaszám és csökkent neutrophilszám, lázas neutropenia, neutropeniás fertőzés és neutropeniás sepsis preferált szakkifejezések. A thrombocytopeniába beletartoznak a thrombocytopenia, csökkent thrombocytaszám, csökkent thrombocyta-termelés és csökkent thrombocytocrit preferált szakkifejezések. A leukopeniába beletartoznak a leukopenia és a csökkent fehérvérsejtszám preferált szakkifejezések. A köhögésbe beletartoznak a köhögés és a produktív köhögés preferált szakkifejezések. A bőrkiütésbe beletartoznak a bőrkiütés, erythematous kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papularis kiütés, papularis kiütés, viszkető kiütés, exfoliatív kiütés és generalizált erythema preferált szakkifejezések. A túlérzékenységbe beletartoznak a túlérzékenység és a gyógyszer túlérzékenység preferált szakkifejezések. A dermatitisbe beletartoznak a dermatitis, allergiás dermatitis és exfoliatív dermatitis preferált szakkifejezések.

^b A vörösvértestek átlagos térfogatának kiindulási szintről a normálérték felső határa fölé történő emelkedése laboratóriumi eltérés előfordulási gyakoriságát, és nem bejelentett mellékhatást mutat.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Haematologiai toxicitás

Az anaemia és az egyéb haematologiai toxicitások rendszerint alacsony fokozatúak (CTCAE 1. vagy 2. fokozatú) voltak, ugyanakkor voltak CTCAE 3. vagy magasabb fokozatú eseményekről szóló beszámolók is. Az anaemia volt a klinikai vizsgálatokban jelentett leggyakoribb CTCAE ≥ 3 . fokozatú mellékhatás. Az anaemia első megjelenésnek medián időtartama körülbelül 4 hét volt (a CTCAE ≥ 3 . fokozatú események esetében körülbelül 7 hét). Az anaemiát az adagolás felfüggesztésével és a dózis csökkentésével (lásd 4.2 pont), illetve transzfúzióval kezelték, ahol ez lehetséges volt. A SOLO2 vizsgálatban az anaemia mellékhatás előfordulási gyakorisága 43,6% (CTCAE ≥ 3 . fokozat; 19,5%), és az anaemia miatt az adagolás megszakításának, a dóziscsökkentésnek, valamint a kezelés abbahagyásának előfordulási gyakorisága sorrendben 16,9%, 8,2% és 3,1% volt. Az olaparibbal kezelt betegek 17,9%-ának volt szüksége egy vagy több esetben transzfúzióra a kezelés során. Az olaparib és a haemoglobinszint-csökkenés között expozíció-válasz összefüggést igazoltak. A Lynparza-val végzett klinikai vizsgálatokban a kiindulási szinthez viszonyított, CTCAE ≥ 2 . fokozatú (csökkenés) előfordulási gyakorisága a haemoglobinszint esetén 20%, az abszolút neutrophilszám esetén 15%, a thrombocytaszám esetén 5%, a lymphocytaszám esetén 30% és a leukocytaszám esetén 20% volt (minden %-os érték csak megközelítő érték).

A vörösvértestek átlagos térfogatának kiindulási alacsony vagy normális szintről a normálérték felső határa fölé történő emelkedésének előfordulási gyakorisága megközelítőleg 55% volt. Az értékek a kezelés abbahagyása után normalizálódtak, és úgy tűnik, nem jártak semmilyen klinikai következménnyel.

A kezelés alatt bármelyik paraméterben bekövetkező, olyan, klinikailag jelentős változás monitorozása érdekében, amely az adagolás felfüggesztését, vagy a dózis csökkentését és/vagy további kezelést tehet szükségessé, a teljes vérkép kiindulási vizsgálata, majd havonkénti ellenőrzése javasolt a kezelés első 12 hónapjában, majd azután rendszeres időközönként (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egyéb laboratóriumi eredmények

A Lynparza-val végzett klinikai vizsgálatokban a kiindulási szinthez viszonyított, CTCAE ≥ 2 . fokozatú (emelkedés) előfordulási gyakorisága a vér kreatininszintje esetén megközelítőleg 15% volt. Egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat adatai a kiindulási értékhez viszonyított, legfeljebb 23%-os medián emelkedést mutattak, ami időben állandó, és a kezelés befejezése után, nyilvánvaló klinikai következmény nélkül visszatér a kiindulási szintre. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 90%-ának CTCAE 0. fokozatú kreatininszintje, és 10%-ának a vizsgálat megkezdésekor CTCAE 1. fokozatú kreatininszintje volt.

Hányinger és hányás

Hányingerről rendszerint nagyon korán beszámoltak, az első megjelenése a betegek többségénél a Lynparza-kezelés első hónapjában volt. Hányásról korán beszámoltak, az első megjelenése a betegek többségénél a Lynparza-kezelés első két hónapjában volt. A betegek többségénél a mind a jelentett hányinger és hányás egyaránt intermittáló volt, és az adagolás felfüggesztésével, a dózis csökkentésével és/vagy hányáscsillapító kezeléssel kezelhető volt. Hányáscsillapítókkal végzett profilaxis nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkal nem végeztek vizsgálatokat.

További speciális populációk

Időseknel (≥ 75 éves) és nem fehér bőrű betegeknél korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az olaparib túlادagolásával korlátozott mennyiségű a tapasztalat. Annál a kisszámú betegnél, aki legfeljebb 900 mg napi dózisú olaparib tablettát szedett két napon keresztül, váratlan mellékhatásokról nem számoltak be. A túlادagolás tüneteit nem állapították meg, és a Lynparza túlادagolása esetén nincs specifikus kezelés. Túlادagolás esetén az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell fogantatosítaniuk, és a betegknél tüneti kezelést kell végezniük.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX46

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az olaparib a humán poli-(ADP-ribóz) polimeráz enzimek (PARP-1, PARP-2 és PARP-3) potens inhibitora, és kimutatták, hogy *in vitro* gátolja kiválasztott sejtvonalak növekedését, és *in vivo* akár monoterápiában, akár igazolt kemoterápiákkal kombinációban gátolja a daganatnövekedést.

A poli-(ADP-ribóz) polimerázok az egyik DNS-lánc töréseinek hatékony kijavításához szükségesek, és a PARP-indukálta repair-szükséglet egyik fontos aspektusa, hogy a kromatin módosítása után a PARP önmagát módosítja, és leválik a DNS-ről, hogy elősegítse a bázis kivágó javító (base excision repair - BER) enzimek hozzáférését. Amikor az olaparib kötődik a DNS-hez asszociált poli-(ADP-ribóz) polimeráz aktív centrumához, meggátolja a PARP disszociációját, és csapdába ejti azt a DNS-en, ezáltal blokkolva a javító mechanizmust. A replikálódó sejtekben ez még a DNS kettős

spirál töréseinek kialakulásához is vezet, ha a replikációs villa eléri a PARP-DNS komplexeket. Egészséges sejtekben a homológ rekombinációs repair (HRR) útvonal hatásosan javítja ki ezeket a DNS-en jelentkező, DNS kettős spirál töréseket. A rákos daganatokban, amelyekben hiányoznak a homológ rekombinációs repair funkcionális összetevői, mint például a BRCA1 vagy 2, a DNS kettős spirál törések nem tudnak pontosan vagy hatékonyan kijavítódni. Ehelyett alternatív és „hiba-halmozó” (error-prone) útvonalak aktiválódnak, mint például a klasszikus, „nem homológ vég-a-véghez illesztés” (non-homologous end joining - NHEJ) útvonal, ami a genom fokozott instabilitáshoz vezet. Számos replikációs ciklus után a genom instabilitás elviselhetetlen szintet ér el, ami a daganatsejt pusztulását eredményezi, mivel a daganatsejtekben az egészséges sejtekhez képest már nagy a DNS-károsodás mértéke. *BRCA1* vagy *BRCA2* mutációk hiányában a HRR útvonalat egyéb mechanizmusok károsíthatják, noha az előidéző eltérés és annak penetrációja nem teljesen tisztázott. A teljes egészében funkcionális HRR útvonal hiánya a petefészek- és egyéb rákos daganatok platina-érzékenységeinek egyik legfontosabb meghatározó tényezője.

A *BRCA1/2*-elégtelenség *in vivo* modelljeiben a platina-kezelés után adott olaparib az önmagában adott platina-kezeléshez képest késleltette a tumor progressziót, és növelte a teljes túlélést, ami összefüggést mutatott az olaparib fenntartó kezelés periódusával.

A *BRCA1/2* mutáció kimutatása

Ha a *BRCA1/2*-mutációs státuszt meghatározásra kerül, akkor azt abban járatos laboratóriumban, validált vizsgálati módszerrel kell végezni.

Az emlőrák fogékonysági gén 1/2 (*BRCA1/2*) mutációira vizsgált betegeknél a helyi szabályozásnak megfelelően genetikai tanácsadást kell végezni.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

SOLO2-vizsgálat (D0816C00002)

A platina-szenzitív, relapszáló (PSR) ovarium-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó olaparib-kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték a platina-szenzitív, relapszáló és *BRCA1/2* mutációt hordozó betegségben szenvedő betegeknél. A vizsgálat a progresszióig szedett Lynparza fenntartó kezelés [300 mg (2 × 150 mg tabletta) naponta kétszer] hatásosságát hasonlította össze a placebo-kezelés hatásosságával 295, high-grade serosus vagy endometrioid platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinómában szenvedő, olyan betegnél (2:1 randomizáció: 196 olaparib és 99 placebo), akik válaszreakciót mutattak (CR [complete response – teljes remisszió] vagy PR [partial response – részleges remisszió]) a platina-tartalmú kemoterápia befejezése után.

Olyan betegeket vontak be, akik két vagy több platina-tartalmú rezsimet kaptak, és akiknek a betegsége legalább 6 hónappal a legutolsó platina-tartalmú kemoterápia abbahagyását követően recidivált. A betegek korábban nem kaphattak olaparib vagy más, poli-(ADP-ribóz) polimeráz-inhibitor kezelést. A betegek korábban kaphattak bevacicumabot, kivéve a közvetlenül a randomizáció előtt alkalmazott rezsimet.

A vizsgálat megkezdésekor minden betegnél bizonyíték volt a csíravonal *BRCA1/2* mutációra (*gBRCA1/2m*). A *BRCA* mutációkat hordozó betegeket vagy a vér csíravonal vizsgálatával azonosították egy helyi vizsgálat vagy a Myriad CLIA integrált BRAC *Analysis*[®] vizsgálat elvégzésével, vagy egy tumorminta helyi vizsgálatával azonosították. A *BRCA1/2* gének nagymértékű átrendeződését mutatták ki a randomizált betegek 4,7%-ánál (14/295).

A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellegzetességek megfelelő egyensúlyban voltak az olaparib- és a placebo-kar között. A medián életkor mindkét karon 56 év volt. A betegek > 80%-ánál az ovarium carcinoma volt az elsődleges tumor. A leggyakoribb szövettani típus a serosus volt (> 90%), és endometrioid szövettanról a betegek 6%-ánál számoltak be. Az olaparib-karon a betegek 55%-a csak 2 vonal kezelést kapott korábban, és 45%-a részesült korábban 3 vagy több vonal kezelésben. A placebo-karon a betegek 61%-a csak 2 vonal kezelést kapott korábban, és 39%-a

részesült korábban 3 vagy több vonal kezelésben. A legtöbb beteg ECOG teljesítmény státusza 0 volt (81%). A platina-mentes időtartam > 12 hónap volt a betegek 60%-ánál és > 6-12 hónap volt a betegek 40%-ánál. A korábbi platina-tartalmú kemoterápiára adott válasz teljes volt a betegek 47%-ánál és részleges volt a betegek 53%-ánál. Az olaparib- és a placebo-karon sorrendben a betegek 17%-a és 20%-a kapott korábban bevacizumabot.

Az elsődleges végpont a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST – válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) 1.1 verzió alapján a vizsgálatot végző értékelése szerinti progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a randomizációtól a második progresszióig vagy a halálozásig eltelt idő (PFS2), a teljes túlélés (OS – overall survival), a randomizációtól a kezelés abbahagyásáig vagy a halálozásig eltelt idő (TDT), a randomizációtól az első rákövetkező daganatellenes kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TFST), a randomizációtól a második rákövetkező daganatellenes kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TSST) és az egészségi állapottal összefüggő életminőség (HRQoL).

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célját, és a placebohoz képest a progressziómentes túlélés vizsgálatot végző általi értékelésének statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az olaparib esetén, 0,30-os relatív házárd mellett (95%-os CI: 0,22 - 0,41; $p < 0,0001$; medián 19,1 hónap olaparib vs. 5,5 hónap placebo). A progressziómentes túlélés vizsgálatot végző szerinti értékelését a progressziómentes túlélés egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független, központi radiológiai értékelés is alátámasztotta (HR 0,25; 95%-os CI: 0,18 - 0,35; $p < 0,0001$; medián 30,2 hónap az olaparib és 5,5 hónap a placebo esetén). A 2. évben az olaparibbal kezelt betegek 43%-ánál maradt meg a progressziómentesség, szemben a placeboval kezelt betegek mindössze 15%-ával.

A *gBRCA1/2m* PSR ovarium carcinomában szenvedő betegeknél a SOLO2-vizsgálatban észlelt elsődleges objektív eredményeket a 2. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

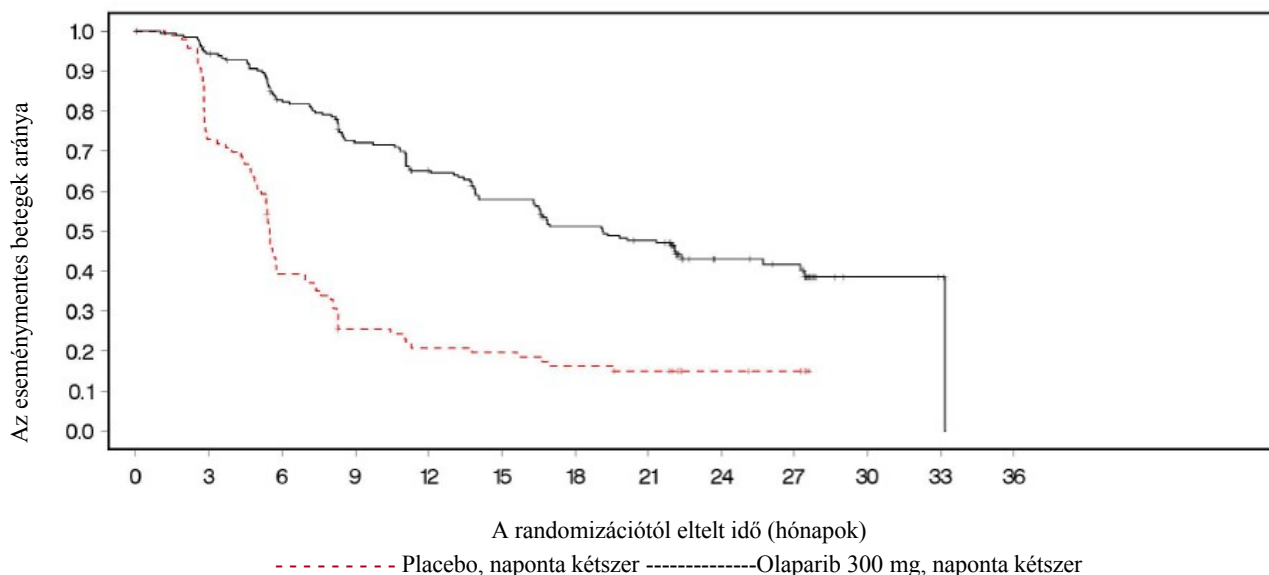
2. táblázat A csírvonal BRCA1/2 mutációt hordozó, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegekkal végzett SOLO2-vizsgálat elsődleges objektív eredményeinek összefoglalása

	Olaparib 300 mg tableta, naponta kétszer	Placebo
PFS (63%-os érettség)		
Események száma: A betegek száma (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95%-os CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P-érték (2-oldalas)	$p < 0,0001$	

^a HR = relatív házárd. A < 1 érték az olaparibnak kedvez. Az elemzést az előző, platinát tartalmazó kemoterápiára adott válaszreakció (CR vagy PR) és az utolsó, platina-alapú kemoterápia során a betegség progressziójáig eltelt idő (> 6 - 12 hónap és > 12 hónap) alapján stratifikált log-rank próba alkalmazásával végezték.

PFS progressziómentes túlélés; CI konfidencia intervallum.

1. ábra SOLO2-vizsgálat: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja a *gBRCA1/2m* PSR ovarium carcinomás betegek esetén (az adatok 63%-os érettsége - a vizsgálatot végző értékelése szerint)



A veszélyeztetett betegek száma:

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

PFS = progressziómentes túlélés

Az olaparib esetén a placebohoz képest a TFST és PFS2 másodlagos végpontok tartós és statisztikailag szignifikáns javulását igazolták (3. táblázat).

3. táblázat A *gBRCA1/2* mutációt hordozó, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegekkel végzett SOLO2-vizsgálat legfontosabb másodlagos objektív eredményeinek összefoglalása

	Olaparib 300 mg tabletta, naponta kétszer	Placebo
TFST (58%-os érettség)		
Események száma: A betegek száma (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95%-os CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P-érték* (2-oldalas)	p < 0,0001	
PFS2 (40%-os érettség)		
Események száma: A betegek száma (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95%-os CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P-érték (2-oldalas)	p = 0,0002	

* Multiplicitásra nem ellenőrizve

^a HR = relatív házárd. A < 1 érték az olaparibnak kedvez. Az elemzést az előző, platinát tartalmazó kemoterápiára adott válaszreakció (CR vagy PR) és az utolsó, platina-alapú kemoterápia során a betegség progressziójáig eltelt idő (> 6 - 12 hónap és > 12 hónap) alapján stratifikált log-rank próba alkalmazásával végezték.

NR nem került elérésre; CI konfidencia intervallum; PFS2 a randomizációtól a második progresszióig vagy a halálozásig eltelt idő; TFST a randomizációtól az első rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő.

A vizsgálatba mérhető betegséggel (cél lézió a vizsgálat megkezdésekor) rendelkező, belépő betegek között 41%-os objektív válaszadási arány volt elérhető a Lynparza-karon, a placebo-karon észlelt 17%-kal szemben. Azok közül a Lynparza-val kezelt betegek közül, akik a betegségre utaló bizonyítékkal léptek be a vizsgálatba (cél vagy nem cél lézió a vizsgálat megkezdésekor), 15,0%-nál észleltek teljes remissziót, szemben a placebót kapók 9,1%-ával.

A progressziómentes túlélés analízisének időpontjában a kezelés medián időtartama 19,4 hónap volt az olaparib, és 5,6 hónap volt a placebo esetén. A betegek többsége a naponta kétszer adott 300 mg-os olaparib kezdő dózison maradt. Egy nemkívánatos esemény miatt az adagolás felfüggesztésének, a dózis csökkentésének és az adagolás végleges abbahagyásának előfordulási gyakorisága sorrendben 45,1%, 25,1% és 10,8% volt. Az adagolás felfüggesztése leggyakrabban a kezelés első 3 hónapjában, és a dóziscsökkentés a kezelés első 3–6 hónapjában fordult elő. Az adagolás felfüggesztéséhez vagy a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb nemkívánatos esemény az anaemia, a hányinger és hányás volt.

A beteg által jelentett eredmények adatai azt mutatják, hogy nincs különbség az olaparibbal kezelt betegekénél, a placebót kapókhoz viszonyítva, amit a Trial Outcome Index (TOI - vizsgálati végpont index) és a Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total - a daganatellenes kezelés funkcionális analízise - ovarium összpontszám) eredményeiben a kiindulástól számított változással mérték.

19-es vizsgálat (D0810C00019)

A platina-szenzitív, relapszáló (PSR) ovarium carcinoma, a petevezeték carcinomát is beleértve, vagy a primer peritonealis carcinoma fenntartó olaparib-kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy nagy, fázis II, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték két vagy több, platina-tartalmú rezsimmel történt kezelés után (19-es vizsgálat). A vizsgálat a progresszióig szedett Lynparza kapszula fenntartó kezelés [400 mg (8 × 50 mg kapszula) naponta kétszer] hatásosságát hasonlította össze a placebo-kezelés hatásosságával 265 (136 olaparib és 129 placebo), olyan platina-szenzitív, relapszáló, high-grade serosus ovarium carcinomában szenvedő betegnél, akik válaszreakciót mutattak (CR vagy PR) a platina-tartalmú kemoterápia befejezése után. Az elsődleges végpont a vizsgálatot végző értékelése alapján, a RECIST 1.0 felhasználásával megítélt progressziómentes túlélés volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a teljes túlélés, a betegség megfékezésének aránya (DCR), ami a meghatározása szerint az igazolt CR/PR + SD (állapotstabilizálódás), az egészségi állapottal összefüggő életminőség és a betegséggel összefüggő tünetek. A TFST és a TSST előzetes analízisét is elvégezték.

Olyan betegeket vontak be, akiknek a betegsége legalább 6 hónappal a legutolsó platina-tartalmú kemoterápia abbahagyását követően recidivált. A beválogatáshoz nem volt szükséges a *BRCA1/2* mutációra utaló bizonyíték (a *BRCA* mutációs státuszt néhány betegnél visszamenőleg határozták meg). A betegek korábban nem kaphattak olaparib vagy más, poli-(ADP-ribóz) polimeráz-inhibitor kezelést. A betegek korábban kaphattak bevacizumabot, kivéve a közvetlenül a randomizáció előtt alkalmazott rezsimet. Az olaparib melletti progresszió esetén az olaparibbal végzett ismételt kezelést nem engedélyezték.

A *BRCA1/2* mutációkat hordozó betegeket vagy a vér csírvonal vizsgálatával azonosították egy helyi vizsgálat vagy a Myriad CLIA integrált BRAC Analysis® vizsgálat elvégzésével, vagy egy tumorminta vizsgálatával azonosították a Foundation Medicine által végzett vizsgálatlal. A *BRCA1/2* gének nagymértékű átrendeződését mutatták ki a randomizált betegek 7,4%-ánál (10/136).

A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellegzetességek megfelelő egyensúlyban voltak az olaparib és a placebo-kar között. A medián életkor mindkét karon 59 év volt. A betegek 86%-ánál az ovarium carcinoma volt az elsődleges tumor. Az olaparib-karon a betegek 44%-a csak 2 vonal kezelést kapott korábban, és 56%-a részesült korábban 3 vagy több vonal kezelésben. A placebo-karon a betegek 49%-a csak 2 vonal kezelést kapott korábban, és 51%-a részesült korábban 3 vagy több vonal kezelésben. A legtöbb beteg ECOG teljesítmény státusza 0 volt (77%). A platina-mentes időtartam > 12 hónap volt a betegek 60%-ánál és > 6-12 hónap volt a betegek 40%-ánál. A korábbi platina-tartalmú kemoterápiára adott válasz teljes volt a betegek 45%-ánál és részleges volt a betegek 55%-ánál. Az olaparib- és a placebo-karon sorrendben a betegek 6%-a és 5%-a kapott korábban bevacizumabot.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célját, és a placebohoz képest a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a teljes populációban, az olaparib esetén, 0,35-os relatív házárd mellett (95%-os CI: 0,25 - 0,49; $p < 0,00001$; medián 8,4 hónap olaparib vs. 4,8 hónap placebo). A végső analízis időpontjában (adatok lezárása – *data cut off*, DCO) 2016. május 9.), a teljes túlélés esetén, az adatok 79%-os érettsége mellett az olaparibot a placeboval összehasonlító relatív házárd 0,73 volt (95%-os CI: 0,55 - 0,95; $p = 0,02138$ (nem teljesítette az előre meghatározott $< 0,0095$ -es szignifikancia-szintet); medián 29,8 hónap olaparib versus 27,8 hónap placebo). Az olaparibbal kezelt csoportban a betegek 23,5%-a ($n = 32/136$) maradt a kezelésen ≥ 2 évig, szemben a placebo-t kapók 3,9%-ával ($n = 5/128$). Noha a betegek száma korlátozott volt, az olaparibbal kezelt csoport betegeinek 13,2%-a ($n = 18/136$) maradt a kezelésen ≥ 5 évig, szemben a placebo-csoport betegeinek 0,8%-ával ($n = 1/128$).

Az előre eltervezett alcsoport-analízis a *BRCA1/2* mutációt hordozó ovarium carcinomában szenvedő betegeket ($n = 136$, 51,3%; beleértve 20, szomatikus tumor *BRCA1/2* mutációval rendelkező beteget is) olyan alcsoportként azonosította, amelyiknél a leginkább kedvező klinikai hatás várható a fenntartó olaparib monoterápiától. Kedvező hatást is megfigyeltek a *BRCA1/2* vad típus (wild-type)/bizonytalan jelentőségű variánsokat (variants of uncertain significance) (*BRCA1/2wt/VUS*) hordozó betegeknél, bár kisebb mértékben. Az alcsoport-analízisek esetén nem volt az összetett tesztelésre vonatkozó stratégia.

A *BRCA1/2* mutációt hordozó és *BRCA1/2wt/VUS*, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegekkkel végzett 19-es vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeinek összefoglalását a 4. táblázat, és a 19-es vizsgálat összes betegére vonatkozó eredményeket a 4. táblázat és a 2. ábra mutatja be.

4. táblázat Az összes betegre és a *BRCA1/2* mutációt hordozó és *BRCA1/2wt/VUS*, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegre vonatkozó legfontosabb hatásossági eredmények összefoglalása a 19-es vizsgálatban

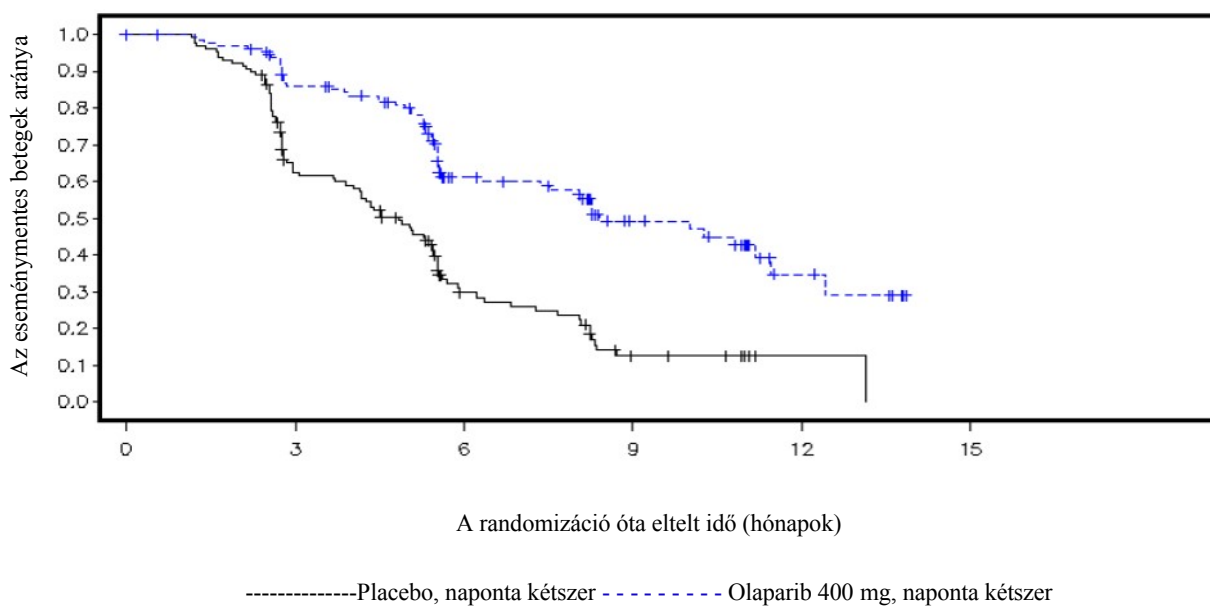
	Összes beteg ^a		<i>BRCA1/2</i> mutációt hordozó		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo
PFS – DCO 2010. június 30.						
Események száma: A betegek száma (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Medián időtartam [hónap] (95%-os 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%-os CI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-érték (2-oldalas)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Minden beteg az alábbi alcsoportokba tartozott: *BRCA1/2* mutációt hordozó, *BRCA1/2wt/VUS* és ismeretlen *BRCA1/2* státuszú (11 ismeretlen státuszú beteg nem szerepel a táblázatban).

^b HR = relatív házárd. $A < 1$ érték az olaparibnak kedvez. Az elemzést a Cox-féle arányos házárd modell alkalmazásával végezték, amelyben tényezőként a kezelés, az etnikai hovatartozás, a platina szenzitivitás és a végső platina-kezelésre adott válaszreakció szerepelt.

PFS progressziómentes túlélés; DCO adatok lezárása; CI konfidencia intervallum; NR nem került elérésre.

2. ábra 19-es vizsgálat A teljes analízis halmazban észlelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja (az adatok 58%-os érettsége - a vizsgálatot végző értékelése szerint), az adatok lezárása: 2010. június 30.



A veszélyeztetett betegek száma:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg, naponta kétszer
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO adatok lezárása; FAS teljes analízis halmaz; PFS progressziómentes túlélés

A *BRCA1/2* mutációt hordozó és *BRCA1/2 wt/VUS*, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegekkel végzett 19-es vizsgálat legfontosabb másodlagos objektív eredményeinek összefoglalását az 5. táblázat, és a 19-es vizsgálat összes betegére vonatkozó eredményeket az 5. táblázat és a 3. ábra mutatja be.

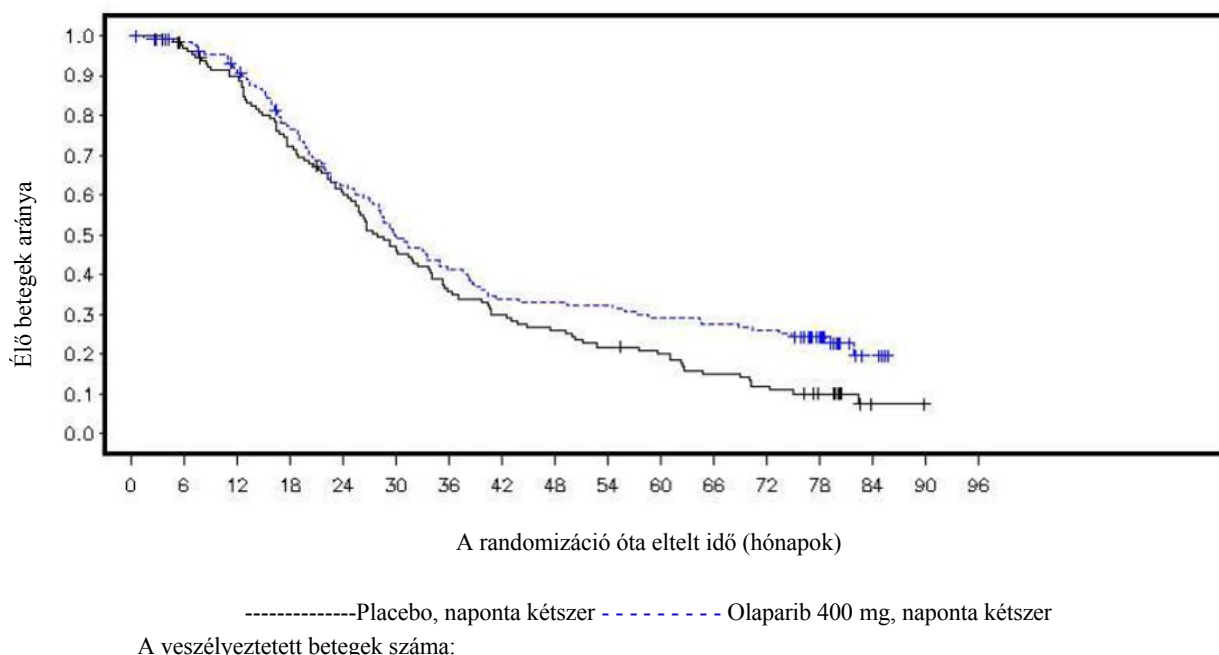
5. táblázat Az összes betegre és a *BRCA1/2* mutációt hordozó és *BRCA1/2 wt/VUS*, platina-szenzitív, relapszáló ovarium carcinomában szenvedő betegre vonatkozó legfontosabb másodlagos objektív eredmények összefoglalása a 19-es vizsgálatban

	Összes beteg ^a		<i>BRCA1/2</i> mutációt hordozó		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo
OS – DCO 2016. május 9.						
Események száma: A betegek száma (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) °	45:57 (79)	57:61 (93)
Medián időtartam [hónap] (95%-os 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)

	Összes beteg ^a		<i>BRCA1/2</i> mutációt hordozó		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo	Olaparib 400 mg kapszula, naponta kétszer	Placebo
HR (95%-os CI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-érték* (2-oldalas)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 2016. május 9.						
Események száma: A betegek száma (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Medián időtartam [hónap] (95%-os 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%-os CI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-érték* (2-oldalas)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

- * Az alcsoport-analízisek vagy az összes betegnél a TFST esetén nem volt az összetett tesztelésre vonatkozó stratégia.
- ^a Minden beteg az alábbi alcsoportokba tartozott: A *BRCA1/2*-mutációt hordozó, *BRCA1/2 wt/VUS* és *BRCA1/2* státusz nem ismert (11 betegnél a státusz nem ismert, és nincs a táblázatban külön alcsoportként feltüntetve).
- ^b HR = relatív hazard. A < 1 érték az olaparibnak kedvez. Az elemzést a Cox-féle arányos hazard modell alkalmazásával végezték, amelyben tényezőként a kezelés, az etnikai hovatartozás, a platina szenzitivitás és a végső platinakezelésre adott válaszreakció szerepelt.
- ^c A *BRCA* mutációt hordozó alcsoport placeboval kezelt betegeinek megközelítőleg az egynegyede (14/62; 22,6%) kapott egy rákövetkező PARP-inhibitor kezelést.
- OS teljes túlélés; DCO adatok lezárása; CI konfidencia intervallum; TFST a randomizációtól az első rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő.

3. ábra 19-es vizsgálat A teljes analízis halmazban észlelt teljes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja (az adatok 79%-os érettsége), az adatok lezárása: 2016. május 9.



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

Olaparib 400 mg,
naponta kétszer
Placebo

DCO adatok lezárása; FAS teljes analízis halmaz; OS teljes túlélés

A progressziómentes túlélés analízisének időpontjában a kezelés medián időtartama 8 hónap volt az olaparib, és 4 hónap volt a placebo esetén. A betegek többsége a naponta kétszer adott 400 mg-os olaparib kezdő dózison maradt. Egy nemkívánatos esemény miatt az adagolás felfüggesztésének, a dózis csökkentésének és az adagolás végleges abbahagyásának előfordulási gyakorisága sorrendben 34,6%, 25,7% és 5,9% volt. Az adagolás felfüggesztése és a dóziscsökkentés leggyakrabban a kezelés első 3 hónapjában fordult elő. Az adagolás felfüggesztéséhez vagy a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb nemkívánatos esemény a hányinger, az anaemia, a hányás, neutropenia és a fáradtság volt. Az anaemia nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága 22,8% volt (CTCAE \geq 3. fokozatú; 7,4%).

A beteg által jelentett eredmények adatai azt mutatják, hogy nincs különbség az olaparibbal kezelt betegeknek, a placebo kapókhöz viszonyítva, amit a Trial Outcome Index (TOI - vizsgálati végpont index) és a Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total - a daganatellenes kezelés funkcionális analízise - ovarium összpontszám) eredményeiben bekövetkezett javulási és romlási arányokkal mértek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lynparza vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ovarium carcinomában (rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok kivételével) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olaparib farmakokinetikáját 300 mg, tablettában adott dózis mellett egy \sim 7 l/órás látszólagos plazma-clearance, egy \sim 158 l-es látszólagos eloszlási térfogat és 15 óras terminális felezési idő jellemzi. A többszöri adagolás mellett 1,8-szeres AUC akkumulációs rátát figyeltek meg, és a farmakokinetika kismértékben időfüggőnek tűnt.

Felszívódás

Az olaparib tablettá formájának szájon át történő alkalmazást követően (2×150 mg) a felszívódás gyors, és a plazma medián csúcskoncentráció az adagolást követően jellemző módon 1,5 óra alatt alakul ki.

Étellel együtt történő adása lassította az olaparib felszívódásának sebességét (a t_{max} 2,5 órát később és a C_{max} megközelítőleg 21%-kal csökkent), de nem befolyásolta jelentősen az olaparib felszívódásának mértékét (az AUC 8%-kal növekedett). Ennek következtében a Lynparza étkezéstől függetlenül bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az *in vitro* plazmafehérje kötődés körülbelül 82% 10 μ g/ml mellett, ami megközelítőleg a C_{max} érték.

In vitro az olaparib humán plazmafehérje kötődése dózisfüggő volt. A kötött frakció megközelítőleg 91% volt 1 μ g/ml mellett, ami 82%-ra csökkent 10 μ g/ml, és 70%-ra 40 μ g/ml mellett. Tisztított proteinek oldatában az albuminhoz kötött olaparib-frakció megközelítőleg 56% volt, ami független volt az olaparib koncentrációjától. Ugyanezt a vizsgálatot alkalmazva az alfa-1 savas glikoproteinhez kötött frakció 10 μ g/ml mellett 29% volt, és magasabb koncentrációkban egy csökkenő kötődésre utaló tendencia mutatkozott.

Biotranszformáció

In vitro, kimutatták, hogy a CYP3A4/5 azok az enzimek, amelyek elsősorban felelősek az olaparib metabolizmusáért (lásd 4.5 pont).

A ¹⁴C-jelzett olaparib nöbetegeknek történő per os adását követően a változatlan olaparib felelős a plazmában keringő radioaktivitás többségéért (70%), és ez volt a fő komponens mind a vizeletben, mind a székletben (sorrendben a dózis 15%-a és 6%-a). Az olaparib extenzíven metabolizálódik. A metabolizmus döntő többsége oxidációs reakcióknak tulajdonítható, és ezt követően a képződött komponensek közül számos megy át glükuronid- vagy szulfát konjugáción. Sorrendben legfeljebb 20, 37 és 20 metabolitot mutattak ki a plazmában, a vizeletben és a székletben, és ezek többsége az adagolt anyag kevesebb, mint 1%-át adja. Egy nyílt gyűrűs piperazin-3-ol gyök és két mono-oxigenált metabolit (mindegyik ~10%) volt a fő, keringő összetevő, és a mono-oxigenált metabolitok egyike volt az excretumokban lévő fő metabolit is (sorrendben a radioaktivitás 6%-a a vizeletben és 5%-a a székletben).

In vitro az olaparib kismértékben/egyáltalán nem gátolta az UGT2B7-et vagy a CYP 1A2-t, 2A6-ot, 2B6-ot, 2C8-at, 2C9-et, 2C19-et/2D6 vagy 2E1-et, és várhatóan nem klinikailag jelentős, időfüggő inhibitora ezen CYP enzimek egyikének sem. Az olaparib *in vitro* gátolta az UGT1A1-et, ugyanakkor az élettani alapú farmakokinetikai szimulációk arra utalnak, hogy ennek nincs klinikai jelentősége. *In vitro* az olaparib az efflux-transzporter P-gp egyik szubsztrátja, ugyanakkor nem valószínű, hogy ennek klinikai jelentősége lenne (lásd 4.5 pont).

In vitro adatok mutatják azt is, hogy az olaparib nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OCT1-nek, BCRP-nek vagy MRP2-nek, és nem inhibitora az OATP1B3-nak, OAT1-nek vagy MRP2-nek.

Elimináció

A ¹⁴C-jelzett olaparib egyetlen adagja után a beadott radioaktivitás ~86%-a volt visszanyerhető a 7 napos gyűjtési perióduson belül, ~44% a vizeletből és ~42% a székletből. Az anyag jelentős része metabolitok formájában választódott ki.

Speciális populációk

Populációs farmakokinetikai analízisek alapján a beteg életkora, a testtömeg vagy a rassz (beleértve a fehér bőrű és a japán betegeket is) nem volt jelentős kovariáns.

Beszűküült veseműködés

Az enyhén beszűküült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 51–80 ml/perc) az AUC 24%-kal és a C_{max} 15%-kal növekedett, az egészséges veseműködésű betegeknél észlelthez képest. Az enyhén beszűküült veseműködésű betegeknél a Lynparza dózismódosítása nem szükséges.

A közepesen súlyos mértékben beszűküült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance 31–50 ml/perc) az AUC 44%-kal és a C_{max} 26%-kal növekedett, az egészséges veseműködésű betegeknél észlelthez képest. A közepesen súlyos mértékben beszűküült veseműködésű betegeknél a Lynparza dózismódosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Nincsenek a súlyosan beszűküült veseműködésű vagy a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekre vonatkozó adatok (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

Beszűküült májműködés

Az enyhén beszűküült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A stádium) az AUC 15%-kal és a C_{max} 13%-kal emelkedett, a közepes mértékben beszűküült májműködésű betegeknél (Child-Pugh B stádium) az AUC 8%-kal emelkedett, és a C_{max} 13%-kal csökkent, összehasonlítva a normális májműködésű betegekkal. Az enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűküült májműködésű betegeknél a Lynparza dózismódosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont). A súlyosan beszűküült májműködésű betegekről nincsenek adatok (Child-Pugh C stádium).

Gyermekek és serdülők

Az olaparib farmakokinetikáját értékelő vizsgálatokat gyermekgyógyászati betegekkel nem végeztek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

Az olaparib nem mutatott mutagén potenciált, de emlős sejteken *in vitro* klasztogén volt. Patkányoknál *per os* adagolva az olaparib mikronukleuszokat indukált a csontvelőben. Ez a klasztogenitás konzisztens az olaparib ismert farmakológiai tulajdonságaival, és embernél genotoxicitási potenciált jelez.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A legfeljebb 6 hónapig tartó, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban az olaparib naponkénti *per os* dózisa jól tolerálhatók voltak. A toxicitás legfontosabb elsődleges célszerve mindkét fajban a csontvelő volt, a perifériás haematologiai paraméterekben társuló elváltozásokkal. Ezek a változások az adagolás abbahagyása után 4 héten belül reverzibilisek voltak. Patkányoknál a gastrointestinalis traktusra gyakorolt, minimális degeneratív hatásokat is észleltek. Ezek az eltérések a klinikumban észlelhető expozíciónál alacsonyabb expozíciók mellett is előfordultak. Az emberi csontvelősejtek alkalmazásával végzett vizsgálatok azt mutatták még, hogy a direkt olaparib-expozíció csontvelő-toxicitást eredményezhet az *ex vivo* vizsgálatokban.

Reprodukciós toxicitás

Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban, ahol a gyógyszert az implantációig adagolták, bár az állatok egy részénél hosszabb ideig tartó oestrust figyeltek meg, a párzási teljesítmény és a vemhességi arány változatlan volt. Ugyanakkor az embryofoetalis túlélés valamelyest csökkent.

Patkányokkal végzett, embryofoetalis fejlődési vizsgálatokban az olaparib a jelentős anyai toxicitást nem okozó dózisszintek mellett csökkent embryofoetalis túlélést, csökkent magzati testtömeget és magzati fejlődési rendellenességeket, köztük jelentős szemfejlődési rendellenességeket (pl. anophthalmia, microphthalmia), csigolya-/borda malformatiókat és visceralis és skeletalis rendellenességeket idézett elő.

Karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek az olaparibbal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kopovidon

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Mannit

Nátrium-sztearil-fumarát

Tabletta bevonat

Hipromellóz

Makrogol 400

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172) (csak a 150 mg-os tabletták)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu nem perforált buboréksomagolás, ami 8 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

56 filmtabletta (7 buboréksomagolás).

Gyűjtőcsomagolás, amely 112 filmtablettát (2 csomag 56 db-os kiszerelés) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Nagy-Britannia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek valamint bármely későbbi frissítésének megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): Az olaparib platina-szenzitív, relapszáló, <i>BRCA</i> -mutációt tartalmazó high-grade serosus ovarium carcinómában szenvedő betegeknél mutatott hatásosságának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a D0816C00002-as számú, fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálat eredményeit.	
A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának határideje:	2020. június
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): Az olaparib platina-szenzitív, relapszáló, szomatikus <i>BRCA</i> -mutációt tartalmazó high-grade	

<p>serosus ovarium carcinomában szenvedő betegeknél mutatott hatásosságának további meghatározása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia egy fázis IV, nyílt, egykarú, nem randomizált, multicentrikus vizsgálatot, olyan relapszáló, platina-szenzitív ovarium carcinomában szenvedő betegek bevonásával, akik teljes remisszióval vagy részleges remisszióval reagálnak a platina-alapú kemoterápiára, és akik funkcióvesztéssel járó csírvonal vagy szomatikus <i>BRCA</i>-mutációt hordoznak.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának határideje:</p>	<p>2018. szeptember</p>
<p>Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A platina-szenzitív, relapszáló (PSR), nem-csírvonal <i>BRCA</i>-mutációval rendelkező, high grade ovarium carcinomában szenvedő betegeknél az olaparib fenntartó kezelés hatásosságának további meghatározása, valamint ebben a betegcsoportban a prediktív biomarkerek vizsgálata érdekében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a D0816C00020-as számú (OPINION) fázis IIIb, egykarú, nyílt, multicentrikus vizsgálat eredményeit, amit olyan platina-szenzitív, relapszáló (PSR) nem-csírvonal <i>BRCA</i>-mutációval rendelkező ovarium carcinomában szenvedő betegek bevonásával végeznek, akik teljes remisszióval vagy részleges remisszióval reagálnak a platina-alapú kemoterápiára.</p> <p>A klinikai vizsgálati jelentés benyújtásának határideje:</p>	<p>2021. június</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 50 mg kemény kapszula
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg olaparib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

448 kapszula (4 db, 112 kapszulát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza tablettára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/959/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 50 mg kemény kapszula
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg olaparib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.
112 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza tablettára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/959/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 100 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/959/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 150 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/959/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA - bluebox-szal együtt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 100 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 filmtabletta (2 csomag 56 db-os kiszerelés)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/959/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA - bluebox-szal együtt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 150 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 filmtabletta (2 csomag 56 db-os kiszerelés)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/959/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ - bluebox nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 100 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/959/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONDOBOZ - bluebox nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 150 mg filmtabletta
olaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg olaparib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne váltson Lynparza kapszulára, csak ha kezelőorvosa mondja Önnek!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/959/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lynparza 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 100 mg tableta
olaparib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lynparza 150 mg tableta
olaparib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lynparza 50 mg kemény kapszula olaparib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lynparza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lynparza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lynparza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lynparza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lynparza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lynparza, és hogyan hat?

A Lynparza olaparib hatóanyagot tartalmaz. Az olaparib egy PARP-gátló (poli-[adenozin-difoszfát-ribóz] polimeráz-gátló) nevezett, daganatellenes gyógyszer.

A *BRCA*-nak (emlőrák génnek) nevezett, speciális génekben mutációkat (változásokat) mutató olyan betegeknek, akiknél fennáll a rákos daganat néhány formája kialakulásának kockázata, a PARP-gátlók képesek kiváltani a daganatsejtek pusztulását, azáltal, hogy gátolnak egy olyan enzimet, ami segíti a DNS javító mechanizmusát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lynparza?

A Lynparza-t a petefészekráknak a „BRCA mutációt hordozó petefészekrák”-nak nevezett típusa kezelésére alkalmazzák. Azután alkalmazzák, hogy a rákos daganat reagált a hagyományos, platina-alapú kemoterápiával végzett korábbi kezelésre. Egy vizsgálatot végeznek annak eldöntésére, hogy Önnek *BRCA* mutációt hordozó rákos daganata van-e.

2. Tudnivalók a Lynparza szedése előtt

Ne szedje a Lynparza-t

- ha allergiás az olaparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Ön szoptat (további információkért lásd alább a 2. pontot).

Ne szedje a Lynparza-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Lynparza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Lynparza-kezelés előtt vagy alatt:

- ha a vizsgálatok során alacsony a vérésejtszáma. Ezek lehetnek az alacsony vörösvértestszám vagy fehérvérsejtszám, vagy az alacsony vérlemezkeszám. Az ezekkel a mellékhatásokkal kapcsolatos további információkat lásd a 4. pontban, köztük az olyan panaszokkal és tünetekkel, amelyeket figyelnie kell (például láz vagy fertőzés, véraláfutás vagy vérzés). Ritkán ezek egy súlyosabb csontvelőbetegség tünetei lehetnek, mint például a „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) vagy az „akut mieloid leukémia” (AML).
- ha a légszomj, köhögés vagy sípoló légzés bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó tünetét észleli. A Lynparza-val kezelt, kisszámú betegnél a tüdő kötőszöveiteinek gyulladásáról számoltak be (pneumonitisz). A pneumonitisz egy súlyos betegség, ami gyakran kórházi kezelést igényel.

Amennyiben úgy gondolja, hogy ezek bármelyike vonatkozik Önre, a Lynparza-kezelés előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét a Lynparza-val végzett kezelés előtt és alatt is.

Vérvizsgálata lesz:

- a kezelés előtt,
- a kezelés első évében havonta,
- a kezelés első éve után a kezelőorvosa által meghatározott rendszeres időközönként.

Ha a vérésejtszáma alacsony szintre csökken, vérátömlesztésre lehet szüksége (amikor egy donortól származó vért vagy vérkészítményt adnak Önnek).

Egyéb gyógyszerek és a Lynparza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert a Lynparza befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Lynparza hatását.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, vagy azok alkalmazását tervezi:

- bármilyen más, daganatellenes gyógyszer,
- egy oltóanyag vagy egy gyógyszer, ami elnyomja az immunrendszerét, mert lehet, hogy Önt szorosán ellenőrizni kell,
- itrakonazol, flukonazol - gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin - baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- ritonavirral vagy kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - vírusok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák, beleértve a HIV-fertőzést is.
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák, beleértve a tuberkulózist is (TBC),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál - nyugtatóként vagy görcsrohamok és az epilepszia kezelésére alkalmazzák,
- lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények - főként a depresszió kezelésére alkalmazzák,

- digoxin, diltiazem, furoszemid, verapamil, valzartán – szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák,
- boszentán – pulmonális artériás hipertónia (a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák,
- sztatinok, például szimvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin – a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák,
- dabigatrán – véralvadásgátlásra alkalmazzák,
- glibenklamid, metformin, repaglinid – a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák,
- ergot-alkaloidok – a migrén és a fejfájás kezelésére alkalmazzák,
- fentanil – a daganatos fájdalom kezelésére alkalmazzák,
- pimozid, kvetiapin – mentális betegségek kezelésére alkalmazzák,
- ciszaprid – gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák,
- kolhicin – a köszvény kezelésére alkalmazzák,
- ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz – az immunrendszer működésének elnyomására alkalmazzák,
- metotrexát – rákos daganat, reumás ízületi gyulladás és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fent említett gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, vagy bármilyen más gyógyszert alkalmaz. Előfordulhat, hogy nem csak azok a gyógyszerek lehetnek hatással a Lynparza-ra, amelyek itt fel vannak sorolva.

A Lynparza egyidejű bevétele itallal

Ne igyon grépfürtlét, amíg Lynparza-val kezelik. Ez befolyásolhatja a gyógyszer hatását.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

- Nem szedheti a Lynparza-t, ha terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Erre azért van szükség, mert károsíthatja a meg nem született gyermekét.
- Ennek a gyógyszernek a szedése alatt nem szabad teherbe esnie! A gyógyszer szedése alatt és a Lynparza utolsó adagjának bevétele után még 1 hónapig hatásos fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia. Nem ismert, hogy a Lynparza befolyásolhatja-e bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Kérjük, mondja el kezelőorvosának, ha hormonális fogamzásgátlót szed, mert lehet, hogy kezelőorvosának egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell javasolnia.
- A Lynparza-kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeres időközönként és 1 hónappal a Lynparza utolsó adagjának bevétele után terhességi tesztet kell végeznie. Ha ez alatt az idő alatt teherbe esik, azonnal beszéljen kezelőorvosával!
- Nem ismeretes, hogy a Lynparza bejut-e az anyatejbe. A Lynparza szedése alatt és a Lynparza utolsó adagjának bevétele után 1 hónapig ne szoptasson! Ha szoptatást tervez, mondja el kezelőorvosának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lynparza befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Lynparza szedése alatt szédül, gyenge vagy fáradt, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámot vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Lynparza-t?

Kezelőorvosa Lynparza **kapszulát** írt fel Önnek. Kérjük, jegyezze meg, hogy a Lynparza 100 mg-os és 150 mg-os **tabletta** formájában is kapható.

- A Lynparza kapszula és tablettá adagja nem ugyanaz!
- Helytelen adag vagy a kapszula helyett a tablettá szedése ahhoz vezethet, hogy a Lynparza nem hat megfelelően, vagy több mellékhatást okoz.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell szedni?

- Vegyen be egy adag (8 kapszula) Lynparza-t szájon át, vízzel, egyszer reggel és egyszer este.
- A Lynparza-t legalább egy órával étkezés után vegye be. A Lynparza bevétele után lehetőség szerint legalább 2 órán keresztül ne egyen.

Mennyit kell szednie?

- Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy hány Lynparza kapszulát vegyen be. Fontos, hogy minden nap bevegye a teljes ajánlott adagot. Addig folytassa ezt, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mondja Önnek.
- A szokásos ajánlott adag 8 kapszula (400 mg) naponta kétszer, szájon át szedve (összesen 16 kapszula minden nap).

Lehet, hogy kezelőorvosa más adagot rendel Önnek, ha:

- vesebetegségben szenved. Arra fogják kérni, hogy 6 kapszulát (300 mg) vegyen be, naponta kétszer – összesen 12 kapszula minden nap.
- bizonyos olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják a Lynparza-t (lásd 2. pont).
- bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél, miközben a Lynparza-t szedi (lásd 4. pont). Kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, vagy leállíthatja a kezelést, akár rövid időre, akár véglegesen.

Ha az előírtnál több Lynparza-t vett be

Ha a szokásos adagnál több Lynparza-t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Lynparza-t

Ha elfelejtette bevennie a Lynparza-t, a tervezett időben vegye be a következő szokásos adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyidőben) a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- fulladás, nagyfokú fáradtságérzet, sápadt bőr vagy gyors szívverés – ezek a csökkent vörösvértestszám tünetei lehetnek (vérszegénység).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- allergiás reakciók (pl. csalánkiütés, nehézlégzés vagy neheztett nyelés, szédülés, amelyek a túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek).

A további mellékhatások közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- hányinger (hányás),
- fáradtság vagy gyengeség.

- emésztési zavarok vagy gyomorégés (diszpepszia),
- étvágytalanság,
- fejfájás,
- az ételek ízének megváltozása (ízérzékszavar),
- szédülés,
- köhögés,
- hasmenés - ha súlyossá válik, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- bőrkiütés vagy viszkető bőrkiütés a duzzadt, kivörösödött bőrön (bőrgyulladás),
- szájüregi sebek (szájnyálkahártya-gyulladás),
- a bordák alatt jelentkező hasi fájdalom (felhasi fájdalom).

Gyakori mellékhatások, amelyeket a vérvizsgálatok mutathatnak:

- a vérlemezkeszám csökkenése a vérben (trombocitopénia) – az alábbi tüneteket észlelheti:
 - véraláfutás vagy a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzés, ha megsérül,
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia, neutropénia vagy limfopénia), ami csökkentheti szervezete fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét, és lázzal járhat,
- a vér kreatininszintjének növekedése – ezzel a vizsgálattal ellenőrzik, hogyan működnek a veséi.

Nem gyakori mellékhatások, amelyeket a vérvizsgálatok mutathatnak:

- a vörösvértestek méretének növekedése (nem jár semmilyen tünett).

Kezelőorvosa a kezelés első évében minden hónapban, majd ezt követően rendszeres időközönként vérvizsgálatot fog végezni. Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, ha bármilyen olyan változás van a vérvizsgálati eredményeiben, ami kezelést igényelhet.

Ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lynparza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Dobjon ki minden Lynparza kapszulát, ami megfagyott.

Ha szeretné, a Lynparza kapszulát a hűtőszekrényen kívül (legfeljebb 30°C-on) legfeljebb 3 hónapig tárolhatja. Ezután az időszak után dobja ki a fel nem használt kapszulákat. Ajánlott feljegyeznie a dátumot, amikor a Lynparza kapszulákat a hűtőszekrényből kiveszi, valamint azt a dátumot, amikor már ki kell azokat dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lynparza?

A hatóanyag az olaparib. 50 mg olaparib kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- kapszula tartalom: makrogol- és 32-glicerín-laurátok.
- kapszula héj: hipromellóz, titán-dioxid (E171), gellán gumi (E418), kálium-acetát.
- jelölőfesték: sellak, fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Lynparza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lynparza egy fehér, nem átlátszó kemény kapszula, fekete tintával írt „OLAPARIB 50 mg” jelzéssel és AstraZeneca logóval.

A Lynparza 112 kemény kapszulát tartalmazó, HDPE műanyag tartályban kerül forgalomba. Egy csomagolás 448 kapszulát tartalmaz (4 db, 112 kapszulát tartalmazó tartály).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 2106871500

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lynparza 100 mg filmtabletta Lynparza 150 mg filmtabletta olaparib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lynparza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lynparza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lynparza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lynparza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lynparza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lynparza, és hogyan hat?

A Lynparza olaparib hatóanyagot tartalmaz. Az olaparib egy PARP-gátlónak (poli-[adenozin-difoszfát-ribóz] polimeráz-gátlónak) nevezett, daganatellenes gyógyszer.

A PARP-gátlók el tudják pusztítani azokat a daganatsejteket, amelyekben nem működik jól a DNS-károsodást javító mechanizmus. Ezek a jellegzetes daganatsejtek felismerhetők:

- a platinát tartalmazó kemoterápiára adott válaszreakcióról, vagy
- a DNS javító mechanizmust kódoló hibás hibás gének, mint például a *BRCA* (*BReast Cancer* – emlőrák) gének kimutatásával.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lynparza?

A Lynparza-t a visszatérő (kiújult) petefészekrák kezelésére alkalmazzák. Azután alkalmazható, hogy a rákos daganat reagált a hagyományos, platina-alapú kemoterápiával végzett korábbi kezelésre.

2. Tudnivalók a Lynparza szedése előtt

Ne szedje a Lynparza-t:

- ha allergiás az olaparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön szoptat (további információkért lásd alább a 2. pontot).

Ne szedje a Lynparza-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Lynparza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Lynparza-kezelés előtt vagy alatt:

- ha a vizsgálatok során alacsony a vörsejtszáma. Ezek lehetnek az alacsony vörösvértestszám vagy fehérvérsejtszám, vagy az alacsony vérlemezkeszám. Az ezekkel a mellékhatásokkal kapcsolatos további információkat lásd a 4. pontban, köztük az olyan panaszokkal és tünetekkel, amelyeket figyelnie kell (például láz vagy fertőzés, véraláfutás vagy vérzés). Ritkán ezek egy súlyosabb csontvelőbetegség tünetei lehetnek, mint például a „mielodiszplázias szindróma” (MDS) vagy az „akut mieloid leukémia” (AML).
- ha a légszomj, köhögés vagy sípoló légzés bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó tünetét észleli. A Lynparza-val kezelt, kisszámú betegnél a tüdők kötőszöveiteinek gyulladásáról számoltak be (pneumonitisz). A pneumonitisz egy súlyos betegség, ami gyakran kórházi kezelést igényel.

Amennyiben úgy gondolja, hogy ezek bármelyike vonatkozik Önre, a Lynparza-kezelés előtt vagy alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét a Lynparza-val végzett kezelés előtt és alatt is.

Vérvizsgálata lesz:

- a kezelés előtt,
- a kezelés első évében havonta,
- a kezelés első éve után a kezelőorvosa által meghatározott rendszeres időközönként.

Ha a vörsejtszáma alacsony szintre csökken, vérátömlesztésre lehet szüksége (amikor egy donortól származó vért vagy vérkészítményt adnak Önnek).

Egyéb gyógyszerek és a Lynparza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert a Lynparza befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Lynparza hatását.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, vagy azok alkalmazását tervezi:

- bármilyen más, daganatellenes gyógyszer,
- egy oltóanyag vagy egy gyógyszer, ami elnyomja az immunrendszerét, mert lehet, hogy Önt szoroson ellenőrizni kell,
- itrakonazol, flukonazol - gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin - baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- ritonavirral vagy kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - vírusok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák, beleértve a HIV-fertőzést is,

- rifampicin, rifapentin, rifabutin - baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák, beleértve a tuberkulózist is (TBC),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál - nyugtatóként vagy görcsrohamok és az epilepszia kezelésére alkalmazzák,
- lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények - főként a depresszió kezelésére alkalmazzák,
- digoxin, diltiazem, furoszemid, verapamil, valzartán – szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák,
- boszentán – pulmonális artériás hipertónia (a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák,
- sztatinok, például szimvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin – a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák,
- dabigatrán – véralvadásgátlásra alkalmazzák,
- glibenklamid, metformin, repaglinid – a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák,
- ergot-alkaloidok – a migrén és a fejfájás kezelésére alkalmazzák,
- fentanil – a daganatos fájdalom kezelésére alkalmazzák,
- pimozid, kvetiapin – mentális betegségek kezelésére alkalmazzák,
- ciszaprid – gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák,
- kolhicin – a köszvény kezelésére alkalmazzák,
- ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz – az immunrendszer működésének elnyomására alkalmazzák,
- metotrexát – rákos daganat, reumás ízületi gyulladás és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fent említett gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, vagy bármilyen más gyógyszert alkalmaz. Előfordulhat, hogy nem csak azok a gyógyszerek lehetnek hatással a Lynparza-ra, amelyek itt fel vannak sorolva.

A Lynparza egyidejű bevétele itallal

Ne igyon grépfrütlét, amíg Lynparza-val kezelik. Ez befolyásolhatja a gyógyszer hatását.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

- Nem szedheti a Lynparza-t, ha terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Erre azért van szükség, mert károsíthatja a meg nem született gyermekét.
- Ennek a gyógyszernek a szedése alatt nem szabad teherbe esnie! A gyógyszer szedése alatt és a Lynparza utolsó adagjának bevétele után még 1 hónapig hatásos fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia. Nem ismert, hogy a Lynparza befolyásolhatja-e bizonyos hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Kérjük, mondja el kezelőorvosának, ha hormonális fogamzásgátlót szed, mert lehet, hogy kezelőorvosának egy kiegészítő, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell javasolnia.
- A Lynparza-kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeres időközönként és 1 hónappal a Lynparza utolsó adagjának bevétele után terhességi tesztet kell végeznie. Ha ez alatt az idő alatt teherbe esik, azonnal beszéljen kezelőorvosával!
- Nem ismeretes, hogy a Lynparza bejut-e az anyatejbe. A Lynparza szedése alatt és a Lynparza utolsó adagjának bevétele után 1 hónapig ne szoptasson! Ha szoptatást tervez, mondja el kezelőorvosának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lynparza befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Lynparza szedése alatt szédül, gyenge vagy fáradt, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámot vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Lynparza-t?

Kezelőorvosa Lynparza **filmtablettát** írt fel Önnek. Kérjük, ne feledje, a Lynparza 50 mg-os **kapszula** formájában is kapható.

- A Lynparza tabletták és kapszula adagja nem ugyanaz!
- Helytelen adag vagy tabletták helyett kapszula szedése ahhoz vezethet, hogy a Lynparza nem hat megfelelően, vagy több mellékhatást okoz.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell szedni?

- A Lynparza tablettákat egészben nyelje le, étellel vagy anélkül.
- Szedje a Lynparza-t egyszer reggel és egyszer este.
- A tablettákat ne rágja össze, ne törje össze, ne oldja fel, és ne törje ketté, mert ez befolyásolhatja, hogy milyen gyorsan jut a gyógyszer a szervezetébe!

Mennyit kell szednie?

- Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy hány Lynparza tablettát vegyen be. Fontos, hogy minden nap bevegye a teljes ajánlott adagot. Addig folytassa, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mondja Önnek.
- A szokásos ajánlott adag 300 mg (2 × 150 mg tabletták) naponta kétszer – összesen 4 tabletták minden nap.

Lehet, hogy kezelőorvosa más adagot rendel Önnek, ha:

- vesebetegségben szenved. Arra fogják kérni, hogy 200 mg-ot (2 × 100 mg tabletták) vegyen be, naponta kétszer – összesen 4 tabletták minden nap.
- bizonyos olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják a Lynparza-t (lásd 2. pont).
- bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél, miközben a Lynparza-t szedi (lásd 4. pont). Kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, vagy leállíthatja a kezelést, akár rövid időre, akár véglegesen.

Ha az előírtnál több Lynparza-t vett be

Ha a szokásos adagnál több Lynparza-t vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Lynparza-t

Ha elfelejtette bevenni a Lynparza-t, a tervezett időben vegye be a következő szokásos adagot. Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot egy időben) a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- fulladás, nagyfokú fáradtságérzet, sápadt bőr vagy gyors szívverés – ezek a csökkent vörösvértestszám tünetei lehetnek (vérszegénység).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- allergiás reakciók (pl. csalánkiütés, nehézlégzés vagy neheztített nyelés, szédülés, amelyek a túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek).

A további mellékhatások közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- hányinger,
- hányás,
- fáradtság vagy gyengeség,
- emésztési zavarok vagy gyomorégés (diszpepszia),
- étvágytalanság,
- fejfájás,
- az ételek ízének megváltozása (ízérzékszavar),
- szédülés,
- köhögés,
- hasmenés - ha súlyossá válik, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- bőrkiütés vagy viszkető bőrkiütés a duzzadt, kivörösödött bőrön (bőrgyulladás),
- szájüregi sebek (szájnyálkahártya-gyulladás),
- a bordák alatt jelentkező hasi fájdalom (felhasi fájdalom).

Gyakori mellékhatások, amelyeket a vérvizsgálatok mutathatnak:

- a vérelemezkeszám csökkenése a vérben (trombocitopénia) – az alábbi tüneteket észlelheti:
 - véraláfutás vagy a szokásosnál hosszabb ideig tartó vérzés, ha megsérül,
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia, neutropénia vagy limfopénia), ami csökkentheti szervezete fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét, és lázzal járhat,
- a vér kreatininszintjének növekedése – ezzel a vizsgálattal ellenőrzik, hogyan működnek a veséi.

Nem gyakori mellékhatások, amelyeket a vérvizsgálatok mutathatnak:

- a vörösvértestek méretének növekedése (nem jár semmilyen tünettel).

Kezelőorvosa a kezelés első évében minden hónapban, majd ezt követően rendszeres időközönként vérvizsgálatot fog végezni. Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, ha bármilyen olyan változás van a vérvizsgálati eredményeiben, ami kezelést igényelhet.

Ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lynparza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lynparza?

A hatóanyag az olaparib.

- Minden Lynparza 100 mg filmtabletta 100 mg olaparibot tartalmaz.
- Minden Lynparza 150 mg filmtabletta 150 mg olaparibot tartalmaz.

Egyéb összetevők (segédanyagok):

- Tabletta mag: kopovidon, vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid, mannit, nátrium-sztearil-fumarát.
- Tabletta bevonat: hipromellóz, makrogol 400, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172) (csak a 150 mg-os tablettában).

Milyen a Lynparza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lynparza 100 mg tabletták sárga vagy sötétsárga, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „OP100” jelzéssel, a másik oldala sima.

A Lynparza 150 mg tabletták zöld vagy zöldesszürke, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „OP150” jelzéssel, a másik oldala sima.

A Lynparza 56 filmtablettát tartalmazó csomagolásban (7 buborékcsomagolás, melynek mindegyike 8 tablettát tartalmaz) vagy 112 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 csomag 56 db-os kiszerezés) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.