

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lynparza 50 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di olaparib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di colore bianco, opaca, di dimensioni 0, con "OLAPARIB 50 mg" e il logo di AstraZeneca stampati con inchiostro nero.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lynparza è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, *BRCA*-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lynparza deve essere avviato e supervisionato da un medico specializzato nell'impiego dei farmaci antitumorali.

Le pazienti devono avere conferma di una mutazione del gene di suscettibilità al carcinoma mammario (*BRCA*) (nella linea germinale o nel tumore) prima di iniziare il trattamento con Lynparza. La valutazione dello stato di mutazione di *BRCA* deve essere effettuata in un laboratorio specializzato che utilizzi un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 5.1).

Ci sono dati limitati sulle pazienti con tumori e mutazione somatica di *BRCA* (vedere paragrafo 5.1).

La consulenza genetica per le pazienti con mutazioni *BRCA* deve essere eseguita secondo la normativa locale.

#### Posologia

La dose raccomandata di Lynparza è 400 mg (otto capsule) da assumere due volte al giorno, equivalenti ad una dose giornaliera totale di 800 mg.

Le pazienti devono iniziare il trattamento con Lynparza entro 8 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose del regime terapeutico contenente platino.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto. Non ci sono dati sul ritrattamento con Lynparza a seguito di una successiva ricaduta (vedere paragrafo 5.1).

#### *Differenze importanti nel regime posologico fra Lynparza capsule e compresse*

Lynparza capsule (50 mg) non deve essere sostituito da Lynparza compresse (100 mg e 150 mg) sulla base del milligrammo per milligrammo, date le differenze di dosaggio e biodisponibilità di ciascuna formulazione. Pertanto, devono essere seguite le raccomandazioni posologiche specifiche per ogni formulazione.

#### *Dose dimenticata*

Se una paziente dimentica di assumere una dose di Lynparza, deve prendere la dose abituale successiva all'orario previsto.

#### *Aggiustamento della dose per reazioni avverse*

Il trattamento può essere sospeso per gestire le reazioni avverse quali nausea, vomito, diarrea e anemia, e si può prendere in considerazione l'eventualità di ridurre la dose (vedere paragrafo 4.8).

La dose raccomandata può essere ridotta a 200 mg due volte al giorno (equivalenti a una dose giornaliera totale di 400 mg).

Se è richiesta un'ulteriore riduzione della dose, è raccomandata una riduzione a 100 mg due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 200 mg).

#### *Aggiustamento della dose per co-somministrazione con inibitori del CYP3A*

L'uso concomitante di inibitori del CYP3A forti o moderati non è raccomandato e devono essere considerati agenti alternativi. Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A forte si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg). Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A moderato, si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 200 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale per le pazienti anziane. È disponibile un numero limitato di dati clinici sulle pazienti di età pari e superiore a 75 anni.

##### *Compromissione renale*

Per le pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 300 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 600 mg) (vedere paragrafo 5.2).

Lynparza può essere somministrato nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose.

Lynparza non è raccomandato per l'uso nelle pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina  $\leq 30$  mL/min) poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti. Lynparza può essere usato nelle pazienti con compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e la paziente deve essere monitorata attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi.

##### *Compromissione epatica*

Lynparza può essere somministrato alle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B secondo la classificazione Child-Pugh) senza alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Lynparza non è raccomandato nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti.

#### *Pazienti non caucasici*

Sono disponibili dati clinici limitati sulle pazienti non caucasiche. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'etnia (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con performance status da 2 a 4*

Sono disponibili dati clinici molto limitati nelle pazienti con performance status da 2 a 4.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Lynparza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Lynparza è per uso orale.

A causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di olaparib, i pazienti devono assumere Lynparza almeno un'ora dopo l'assunzione di cibo, ed astenersi dal mangiare preferibilmente fino a 2 ore dopo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento durante il trattamento e 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tossicità ematologica

Sono stati segnalati casi di tossicità ematologica in pazienti trattate con Lynparza, fra cui diagnosi cliniche e/o referti di laboratorio di anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia generalmente di entità lieve o moderata (grado 1 o 2 CTCAE). Le pazienti non devono iniziare il trattamento con Lynparza finché non si sono riprese completamente dalla tossicità ematologica indotta da una precedente terapia anticancro (i livelli di emoglobina, piastrine e neutrofili devono essere  $\leq$  grado 1 CTCAE). Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari per rilevare eventuali alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Se una paziente sviluppa una forma severa di tossicità ematologica o una dipendenza trasfusionale, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono eseguire test ematologici appropriati. Se i parametri ematici rimangono clinicamente anormali a distanza di 4 settimane dall'interruzione del trattamento con Lynparza, si raccomanda di eseguire un'analisi del midollo osseo e/o un'analisi citogenetica del sangue.

#### Sindrome Mielodisplastica/Leucemia Mieloide Acuta

L'incidenza della sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nelle pazienti trattate negli studi clinici con Lynparza in monoterapia incluso il follow-up di sopravvivenza a lungo termine, è stata  $<1,5\%$  e la maggior parte degli eventi ha avuto un esito fatale.

La durata del trattamento con olaparib nelle pazienti che hanno sviluppato SMD/LMA variava da  $<6$  mesi a  $>2$  anni. Tutte le pazienti avevano fattori potenziali che contribuivano all'insorgenza di SMD/LMA, avendo ricevuto precedentemente un trattamento chemioterapico a base di platino. Molte pazienti inoltre avevano ricevuto altri agenti dannosi per il DNA e radioterapia. La maggior parte delle

segnalazioni riguardavano portatrici di mutazioni nella linea germinale del gene 1 o 2 (*gBRCA1/2*) di suscettibilità al carcinoma mammario. Alcune pazienti avevano un'anamnesi di precedente tumore o di displasia del midollo osseo. Se la SMD e/o la LMA sono confermate durante il trattamento con Lynparza, si raccomanda di interrompere il trattamento con Lynparza e trattare la paziente in modo appropriato.

#### Polmonite

La polmonite, inclusi eventi ad esito fatale, è stata riportata in <1,0% delle pazienti trattate con Lynparza negli studi clinici. I casi segnalati di polmonite non presentavano un quadro clinico costante e la loro definizione era complicata dalla presenza di diversi fattori predisponenti (tumore maligno e/o metastasi ai polmoni, pneumopatia sottostante, anamnesi positiva per tabagismo e/o precedente chemioterapia e radioterapia). Se le pazienti manifestano la comparsa di nuovi sintomi respiratori o un peggioramento di sintomi respiratori preesistenti come dispnea, tosse e febbre oppure è stato osservato un anomalo risultato dell'esame radiologico al torace, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono avviare in maniera tempestiva indagini diagnostiche. In caso di conferma di polmonite, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e la paziente deve essere trattata in modo appropriato.

#### Tossicità embrio-fetale

In base al suo meccanismo d'azione (inibizione di PARP), Lynparza potrebbe causare danni al feto in caso di somministrazione durante la gravidanza. Sulla base di studi non clinici condotti nel ratto, olaparib causa effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale e malformazioni fetali importanti in seguito ad esposizioni inferiori a quelle previste alla dose raccomandata nell'uomo di 400 mg due volte al giorno.

#### Gravidanza/contraccezione

Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive durante la terapia e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.6).

#### Interazioni

La co-somministrazione di Lynparza con inibitori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se un inibitore forte o moderato del CYP3A deve essere co-somministrato, la dose di Lynparza deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione di Lynparza con induttori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata. Nell'eventualità in cui una paziente già in trattamento con Lynparza necessita di un trattamento con un induttore forte o moderato del CYP3A, il medico prescrittore deve essere consapevole che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni farmacodinamiche

Studi clinici sull'impiego di olaparib in associazione con altri farmaci antitumorali, inclusi agenti che danneggiano il DNA, indicano un potenziamento ed un prolungamento della tossicità mielosoppressiva. La dose raccomandata per la monoterapia con Lynparza non è adatta per l'associazione con medicinali antitumorali mielosoppressivi.

L'associazione di olaparib con vaccini o agenti immunosoppressivi non è stata studiata. Pertanto, si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione di questi medicinali con Lynparza e di monitorare attentamente le pazienti.

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Effetto di altri medicinali su olaparib*

CYP3A4/5 sono gli isoenzimi principalmente responsabili della clearance metabolica di olaparib.

Uno studio clinico per valutare l'impatto di itraconazolo, un noto inibitore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha aumentato la C<sub>max</sub> media di olaparib del 42 % (IC al 90%: 33-52%) e l'AUC media del 170% (IC al 90%: 144-197%). Pertanto, inibitori forti noti (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati (es. eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil) di questo isoenzima non sono raccomandati con Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere co-somministrati inibitori forti o moderati del CYP3A, la dose di Lynparza deve essere ridotta. La dose raccomandata di Lynparza può essere ridotta a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) con un inibitore forte del CYP3A o a 200 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) con un inibitore moderato del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre non è raccomandato il consumo di succo di pompelmo durante la terapia con Lynparza poiché è un inibitore del CYP3A.

Uno studio clinico per valutare l'impatto di rifampicina, un noto induttore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha diminuito la C<sub>max</sub> media di olaparib del 71% (IC al 90%: 76-67%) e l'AUC media del 87% (IC al 90%: 89-84%). Pertanto, induttori forti noti di questo isoenzima (es. fenitoina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) non sono raccomandati con Lynparza poiché è possibile che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta. L'intensità dell'effetto di induttori da moderati a forti (es. efavirenz, rifabutina) sull'esposizione ad olaparib non è stata stabilita, pertanto la co-somministrazione di Lynparza con questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Effetto di olaparib su altri medicinali*

Olaparib inibisce il CYP3A4 *in vitro* e si prevede che sia un inibitore lieve del CYP3A *in vivo*. Pertanto, è necessario prestare cautela quando substrati sensibili al CYP3A o substrati con un margine terapeutico ristretto (es. simvastatina, cisapride, ciclosporina, alcaloidi dell'ergotamina, fentanil, pimozide, sirolimus, tacrolimus e quetiapina) sono associati ad olaparib. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico per i pazienti che ricevono substrati CYP3A con un margine terapeutico ristretto in concomitanza con olaparib.

L'induzione di CYP1A2, 2B6 e 3A4 è stata evidenziata *in vitro*, con una induzione del CYP2B6 probabilmente clinicamente rilevante. Il potenziale per olaparib di indurre CYP2C9, CYP2C19 e P-gp non può essere escluso. Pertanto olaparib in co-somministrazione può ridurre l'esposizione a substrati di questi enzimi metabolici e della proteina di trasporto. L'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se somministrati in concomitanza con olaparib (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

*In vitro*, olaparib inibisce la pompa di efflusso P-gp (IC<sub>50</sub> = 76 μM), pertanto non può essere escluso che olaparib possa causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati della P-gp (es. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digossina e colchicina). È raccomandato un monitoraggio clinico appropriato per i pazienti in trattamento concomitante con questi medicinali.

*In vitro*, olaparib ha mostrato di essere un inibitore di BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Non si può escludere che olaparib possa aumentare l'esposizione a substrati di BCRP (es. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (es. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statine e valsartan), di OCT1 (es. metformina), OCT2 (es. creatinina sierica), OAT3 (es. furosemide e metotrexato), MATE1 (es. metformina) e MATE2K (es. metformina). In particolare, si deve prestare cautela se olaparib viene somministrato in associazione con qualsiasi statina.

#### *Associazione con anastrozolo, letrozolo e tamoxifene*

È stato condotto uno studio clinico per valutare l'associazione di olaparib con anastrozolo, letrozolo o tamoxifene. Non è stata osservata alcuna interazione significativa con anastrozolo o letrozolo, mentre la somministrazione di tamoxifene ha ridotto l'esposizione a olaparib del 27%. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. Olaparib non influisce sulla farmacocinetica del tamoxifene.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Lynparza e non devono avere una gravidanza in corso all'inizio del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima del trattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Poiché non può essere escluso che olaparib possa ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 attraverso induzione enzimatica, l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se co-somministrati con olaparib. Pertanto, un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale e regolari test di gravidanza devono essere considerati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni seri ed effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale nel ratto ad esposizioni sistemiche materne inferiori rispetto a quelle che si hanno nell'uomo a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati relativi all'uso di olaparib in donne in gravidanza, tuttavia, in base al meccanismo d'azione di olaparib, Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. (Vedere il paragrafo precedente "Donne in età fertile/contraccezione" per ulteriori informazioni sulla contraccezione e sui test di gravidanza).

### Allattamento

Non sono disponibili studi sugli animali sulla escrezione di olaparib nel latte materno. Non è noto se olaparib/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Lynparza è controindicato durante l'allattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, date le proprietà farmacologiche del medicinale (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. In studi condotti sugli animali, non è stato osservato alcun effetto sul concepimento, ma sono stati riscontrati effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lynparza altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Nelle pazienti in trattamento con Lynparza, sono stati segnalati casi di affaticamento, astenia e capogiri. Le pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La monoterapia con Lynparza è stata associata a reazioni avverse, solitamente di entità da lieve a moderata (grado 1 o 2 CTCAE), che non hanno richiesto in genere alcuna interruzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate più frequentemente nei vari studi clinici in pazienti sottoposte alla monoterapia con Lynparza ( $\geq 10\%$ ) sono state le seguenti: nausea, vomito, diarrea, dispepsia, stanchezza, cefalea, disgeusia, appetito ridotto, capogiro e anemia.

### Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza è basato su dati aggregati ricavati da 1.248 pazienti trattate con Lynparza in monoterapia negli studi clinici nell'indicazione terapeutica alla dose raccomandata.

Sono state identificate le seguenti reazioni avverse negli studi clinici condotti in pazienti sottoposte alla monoterapia con Lynparza in cui è nota l'esposizione delle pazienti. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e al livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA. All'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono riportati in ordine decrescente di frequenza e di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite

nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Tabella con elenco delle reazioni avverse

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Reazioni Avverse	
	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza di grado 3 o superiore CTCAE
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p><b>Molto comune</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Comune</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Linfopenia</p>	<p><b>Molto comune</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Comune</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Linfopenia</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p><b>Comune</b> Eruzione cutanea<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Ipersensibilità<sup>a</sup>, Dermatite<sup>a</sup></p>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><b>Molto comune</b> Appetito ridotto</p>	<p><b>Non comune</b> Appetito ridotto</p>
Patologie del sistema nervoso	<p><b>Molto comune</b> Capogiro, Cefalea, Disgeusia</p>	<p><b>Non comune</b> Capogiro, Cefalea</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><b>Molto comune</b> Tosse<sup>a</sup></p>	<p><b>Non comune</b> Tosse<sup>a</sup></p>
Patologie gastrointestinali	<p><b>Molto comune</b> Vomito, Diarrea, Nausea, Dispepsia</p> <p><b>Comune</b> Stomatite, Dolore addominale alto</p>	<p><b>Comune</b> Vomito, Diarrea, Nausea</p> <p><b>Non comune</b> Stomatite, Dolore addominale alto</p>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><b>Molto comune</b> Stanchezza (inclusa astenia)</p>	<p><b>Comune</b> Stanchezza (inclusa astenia)</p>
Esami diagnostici	<p><b>Comune</b> Creatinina ematica aumentata</p> <p><b>Non comune</b> Aumento del volume corpuscolare medio<sup>b</sup></p>	<p><b>Non comune</b> Creatinina ematica aumentata</p>

<sup>a</sup> Anemia include i termini preferiti (PTs) di anemia, emoglobina diminuita, conta eritrocitaria diminuita, eritropenia ed ematocrito diminuito; Neutropenia include i termini preferiti (PTs) di neutropenia, granulocitopenia, conta granulocitaria diminuita e conta dei neutrofili diminuita, neutropenia febbrile, infezione neutropenica e sepsi neutropenica; Trombocitopenia include i termini preferiti (PTs) di trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita, produzione di piastrine diminuita e piastrinocrito diminuito; Leucopenia include i termini preferiti (PTs) di leucopenia e conta dei leucociti diminuita; Tosse include i termini preferiti (PTs) di tosse e tosse produttiva; Eruzione cutanea include i termini



preferiti (PTs) di eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare, esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema generalizzato. Ipersensibilità include i termini preferiti (PTs) di ipersensibilità e ipersensibilità al medicinale. Dermatite include i termini preferiti (PTs) di dermatite, dermatite allergica e dermatite esfoliativa.

- <sup>b</sup> Rappresenta l'incidenza di risultati di laboratorio dell'aumento del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal basale fino a valori al di sopra del ULN (limite superiore di normalità), non dalle reazioni avverse riportate.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Tossicità ematologica*

L'anemia ed altre forme di tossicità ematologica sono state generalmente di basso grado (grado 1 o 2 CTCAE), tuttavia, sono stati segnalati eventi di grado 3 e superiore CTCAE. L'anemia è stata la più comune reazione avversa di grado  $\geq 3$  CTCAE riportata negli studi clinici. Il tempo mediano di prima insorgenza dell'anemia è stato approssimativamente di 4 settimane (approssimativamente 7 settimane per eventi avversi di grado  $\geq 3$  CTCAE). L'anemia è stata gestita con interruzioni della dose e riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2), e dove appropriato con trasfusioni di sangue. Nello Studio 19, l'incidenza di anemia è stata di 22,8% (grado  $\geq 3$  CTCAE 7,4%) e l'incidenza delle interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose per anemia sono state rispettivamente pari a 2,9%, 3,7% e 0%; durante il trattamento il 10,3% delle pazienti trattate con olaparib ha avuto bisogno di una o più trasfusioni di sangue. È stata dimostrata una relazione di esposizione-risposta tra olaparib e la diminuzione dei livelli di emoglobina. Negli studi clinici con Lynparza, l'incidenza dello spostamento (diminuzioni) di CTCAE di grado  $\geq 2$  dell'emoglobina, rispetto ai valori basali, era pari al 20%, conta assoluta dei neutrofili 15%, piastrine 5%, linfociti 30% e leucociti 20% (tutte le % sono approssimate).

L'incidenza degli aumenti del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal livello basale minimo o normale fino a valori al di sopra del ULN era approssimativamente del 55%. I livelli sembravano ritornare nella norma dopo l'interruzione del trattamento e non sembravano avere alcuna conseguenza clinica.

Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile, per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari, al fine di rilevare alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante il trattamento che possano richiedere l'interruzione della terapia o la riduzione della dose e/o un ulteriore trattamento (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### *Altri risultati di laboratorio*

In studi clinici con Lynparza l'incidenza di CTCAE di grado  $\geq 2$  dello spostamento (innalzamento) dal livello basale della creatinina ematica era approssimativamente del 15%. I dati ricavati da uno studio clinico in doppio cieco e controllato *versus* placebo hanno evidenziato un aumento mediano fino al 23% rispetto al basale che è rimasto costante nel tempo ed è ritornato al livello basale dopo l'interruzione del trattamento, senza conseguenze cliniche evidenti. Il 90% delle pazienti aveva valori di creatinina di grado 0 CTCAE al basale e il 10% di grado 1 CTCAE al basale.

### *Nausea e vomito*

La nausea è stata osservata generalmente molto precocemente, con comparsa per la prima volta entro il primo mese di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Il vomito è stato segnalato precocemente, con comparsa per la prima volta entro i primi due mesi di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Sia nausea che vomito sono stati riportati come episodi intermittenti nella maggior parte delle pazienti e possono essere gestiti con l'interruzione della somministrazione, riduzione della dose e/o terapia antiemetica. Non è richiesta la profilassi antiemetica.

## Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici.

### Altre popolazioni speciali

È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza nei soggetti anziani (età  $\geq 75$  anni) e nei pazienti non caucasici.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi da sovradosaggio non sono noti e non è previsto alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Lynparza. In caso di sovradosaggio, i medici devono adottare misure generali di supporto e devono attuare un trattamento sintomatico per il paziente.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX46

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Olaparib è un potente inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ed ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate *in vitro* e la crescita tumorale *in vivo*, sia quando è stato impiegato in monoterapia che in associazione con regimi chemioterapici noti.

Gli enzimi PARP sono necessari per riparare efficientemente le rotture dei singoli filamenti di DNA ed un aspetto importante della riparazione indotta dalla PARP implica che, in seguito alla modificazione della cromatina, PARP si automodifichi e si dissocia dal DNA per facilitare l'accesso agli enzimi di riparazione per escissione di base (BER). Quando olaparib è legato al sito attivo di PARP associata al DNA, impedisce la scissione di PARP e la intrappola sul DNA, bloccando in tal modo il processo di riparazione. Nelle cellule in replicazione ciò determina rotture dei doppi filamenti (DSBs, double strand breaks) di DNA quando le forche di replicazione incontrano l'addotto PARP-DNA. Nelle cellule normali, la riparazione per ricombinazione omologa (HRR, homologous recombination repair), che richiede i geni *BRCA1* e 2 funzionali, è efficace nel riparare queste rotture dei doppi filamenti di DNA. In assenza di *BRCA1* o 2 funzionali, le DSBs di DNA non possono essere riparate tramite HRR. Per contro, vengono attivate vie alternative soggette ad errori, fra cui la via di unione non omologa delle terminazioni (NHEJ, non-homologous end joining), determinando una maggiore instabilità genomica. Dopo diversi cicli di replicazione, l'instabilità genomica può raggiungere livelli insostenibili e causare la morte delle cellule tumorali, dato che queste cellule hanno un carico elevato di danni al DNA rispetto a quelle normali.

In modelli *in vivo* *BRCA*-deficienti, olaparib somministrato dopo il trattamento con platino ha determinato un rallentamento della progressione del tumore ed un aumento della sopravvivenza globale, in confronto alla monoterapia con platino.

#### Rilevazione della mutazione di *BRCA*

Le pazienti sono eleggibili al trattamento con Lynparza se presentano una mutazione deleteria confermata o sospetta tale di *BRCA* (per es. una mutazione che altera la funzione normale dei geni) nella linea germinale o nel tumore (rilevata tramite un test adeguatamente validato).

### Efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia di olaparib impiegato come terapia di mantenimento nel trattamento delle pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR, platinum-sensitive relapsed) di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, incluso il carcinoma delle tube di Falloppio o il carcinoma peritoneale primitivo, in seguito al trattamento con due o più regimi terapeutici contenenti platino, sono state valutate in uno studio clinico di Fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo (studio 19). Questo studio clinico ha confrontato l'efficacia del trattamento di mantenimento con olaparib, assunto fino alla progressione della malattia, con nessuna terapia di mantenimento in 265 pazienti con carcinoma ovarico sieroso PSR (136 soggetti trattati con olaparib e 129 con placebo), che erano in risposta (risposta completa [CR, complete response] o risposta parziale [PR, partial response]) confermata in base ai criteri RECIST e/o ai criteri CA-125 definiti secondo il Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) (almeno una riduzione dei livelli di CA-125 del 50% rispetto all'ultimo campione prelevato prima del trattamento, confermata a distanza di 28 giorni), in seguito al completamento di due o più chemioterapie precedenti contenenti platino. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival) in base alla valutazione dello sperimentatore, effettuata usando i criteri RECIST 1.0. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la sopravvivenza globale (OS, overall survival), il tasso di controllo della malattia (DCR, disease control rate) definito come una confermata CR/PR + SD (stable disease, malattia stabile), la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL health related quality of life) ed i sintomi correlati alla malattia. Sono state effettuate anche analisi esplorative del tempo alla prima terapia successiva o al decesso (TFST, time to first subsequent therapy or death) e del tempo alla seconda terapia successiva o al decesso (TSST, time to second subsequent therapy or death – una approssimazione di PFS2).

Sono state reclutate soltanto pazienti PSR con malattia parzialmente sensibile al platino (intervallo libero dal platino da 6 a 12 mesi) e pazienti con malattia sensibile al platino (intervallo libero dal platino di > 12 mesi) che erano in risposta in seguito al completamento dell'ultima chemioterapia a base di platino. Le pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione. Il ritrattamento con olaparib non è stato consentito dopo progressione della malattia da olaparib.

Le pazienti sono state randomizzate nello studio dopo un tempo mediano di 40 giorni dal completamento dell'ultima chemioterapia con platino. Queste pazienti sono state sottoposte in media a 3 (range: 2-11) regimi chemioterapici precedenti ed a 2,6 (range: 2-8) chemioterapie precedenti contenenti platino. L'intervallo libero dal platino è stato > 12 mesi nel 60% e >6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 45% e parziale nel 55% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 6% ed il 5% delle pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab.

Le pazienti nel gruppo trattato con olaparib hanno proseguito il trattamento più a lungo rispetto a quelle del gruppo placebo. In totale, 32 (23,5%) pazienti sono state sottoposte al trattamento per un periodo  $\geq 2$  anni nel gruppo trattato con olaparib rispetto a 5 (3,9%) pazienti nel gruppo placebo. Un totale di 18 (13,2%) pazienti hanno ricevuto il trattamento per  $\geq 5$  anni nel gruppo olaparib rispetto a 1 (0,8%) paziente nel gruppo placebo.

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo della PFS per olaparib rispetto al placebo nella popolazione totale con un hazard ratio (HR) di 0,35 (IC al 95%: 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 mesi olaparib *versus* 4,8 mesi placebo). All'analisi finale dell'OS al 79% di maturità (cut off dei dati [DCO] 9 maggio 2016), l'HR che confronta olaparib con placebo è stata pari a 0,73 (IC al 95%: 0,55-0,95;  $p=0,02138$  [non ha raggiunto il livello di significatività pre-specificata di  $< 0,0095$ ]; mediana 29,8 mesi olaparib *versus* 27,8 mesi placebo).

L'analisi pre-pianificata dei sottogruppi in base allo status mutazionale di *BRCA*, ha identificato le pazienti con carcinoma ovarico *BRCA*-mutato ( $n = 136$ , 51,3%) come il sottogruppo delle pazienti che trae il massimo beneficio clinico dalla monoterapia di mantenimento con olaparib. L'arruolamento non ha richiesto evidenze di mutazione di *BRCA1/2* (lo status di mutazione del *BRCA* per alcune

pazienti è stato determinato retrospettivamente); 10 pazienti nel braccio olaparib e 10 pazienti nel braccio placebo sono state definite come portatrici di una mutazione somatica *BRCA1/2*. Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi.

Nelle pazienti con *BRCA* mutato (n = 136) è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, TFST e TSST. Il miglioramento mediano della PFS è stato pari a 6,9 mesi nelle pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo (HR 0,18; IC al 95%: 0,10-0,31; p < 0,00001; mediana: 11,2 mesi *versus* 4,3 mesi). La valutazione della PFS, effettuata dallo sperimentatore, è risultata essere consistente con una revisione radiologica della PFS, centralizzata, indipendente ed eseguita in cieco. Da un'analisi finale (DCO 9 maggio 2016), il periodo di tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima terapia successiva o al decesso (TFST) è risultato più lungo di 9,4 mesi per le pazienti trattate con olaparib (HR 0,33; IC al 95%: 0,22–0,49; p < 0,00001; mediana: 15,6 mesi *versus* 6,2 mesi). Il periodo di tempo intercorso dalla randomizzazione all'inizio della seconda terapia successiva o al decesso (TSST) è risultato più lungo di 6,1 mesi per le pazienti trattate con olaparib (HR 0,43; IC al 95%: 0,29-0,64; p = 0,00003; mediana: 21,4 mesi *versus* 15,3 mesi). Per l'endpoint secondario dell'OS, l'HR per olaparib *versus* il placebo era 0,62 (IC al 95%: 0,42-0,93; p = 0,02140; mediana: 34,9 mesi *versus* 30,2 mesi) (Tabella 2). Nel gruppo trattato con olaparib, il 28,4 % delle pazienti restava in trattamento per  $\geq 2$  anni e il 14,9% per  $\geq 5$  anni. Nel gruppo trattato con placebo, l'8,1% delle pazienti restava in trattamento per  $\geq 2$  anni e l'1,6% per  $\geq 5$  anni. Nella popolazione delle pazienti con *BRCA* mutato, il tasso di controllo della malattia registrato a 24 settimane era rispettivamente pari al 57% e al 24% per le pazienti appartenenti ai gruppi di trattamento con olaparib e placebo.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra olaparib e il placebo in relazione ai sintomi riferiti dalle pazienti o alla HRQoL, secondo quanto valutato in base ai tassi di miglioramento e peggioramento registrati tramite il FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), il Trial Outcome Index (TOI) ed il punteggio totale della Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian (FACT-O totale).

I risultati principali relativi all'efficacia ricavati dallo studio 19 per le pazienti con *BRCA* mutato sono riportati nella Tabella 2 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 2 Riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia per le pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR) di carcinoma ovarico con mutazione di *BRCA* (studio 19)

<b>PFS (DCO 30 giugno 2010)</b>	<b>N (eventi/pazienti) (%)</b>	<b>PFS mediana (mesi)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95%</b>	<b>p-value* (2-sided)</b>
Olaparib 400 mg bid	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST- un'approssimazione di PFS2 (DCO 09 maggio 2016)</b>	<b>N</b>	<b>TSST mediana (mesi)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95%</b>	<b>p-value* (2-sided)</b>
Olaparib 400 mg bid	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
<b>OS (73% di maturità) (DCO 09 maggio 2016)</b>	<b>N</b>	<b>OS mediana (mesi)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95%</b>	<b>p-value* (2-sided)</b>
Olaparib 400 mg bid	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

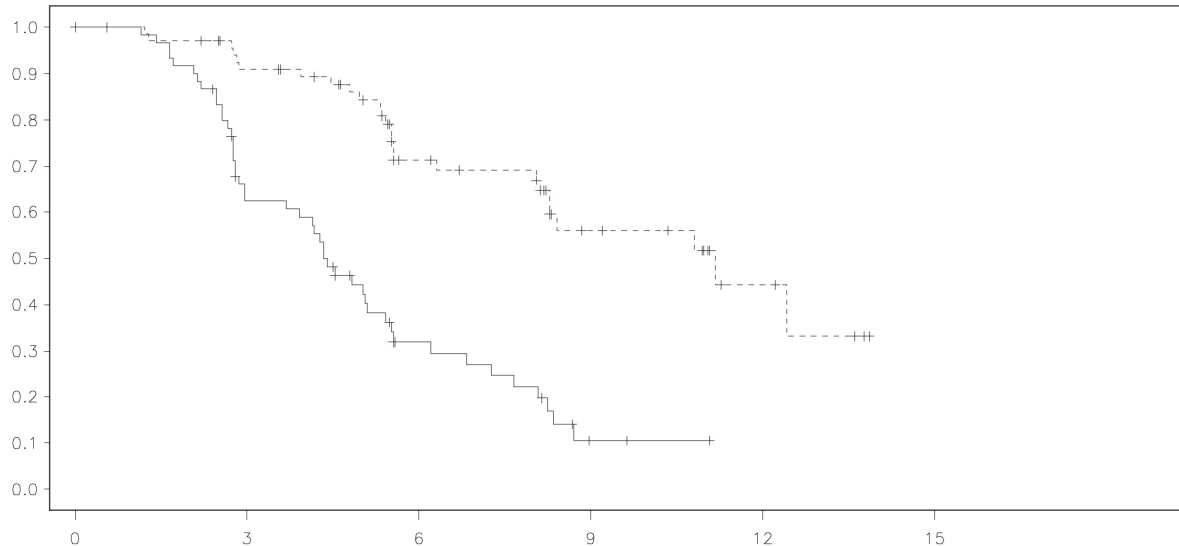
\* Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi.

<sup>a</sup> HR=Hazard Ratio. Un valore < 1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, discendenza etnica, sensibilità al platino e risposta all'ultima terapia con platino.

<sup>b</sup> Circa un quarto delle pazienti trattate con placebo nel sottogruppo dei soggetti con *BRCA* mutato (14/62; 22,6%) ha ricevuto un successivo inibitore della PARP.

<sup>N</sup> Numero di eventi/numero di pazienti randomizzate; bid: due volte al giorno; OS: overall survival, sopravvivenza globale; PFS: progression-free survival, sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza; DCO cut-off dei dati; TSST: time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, tempo intercorso dalla randomizzazione all'inizio della seconda terapia successiva o al decesso.

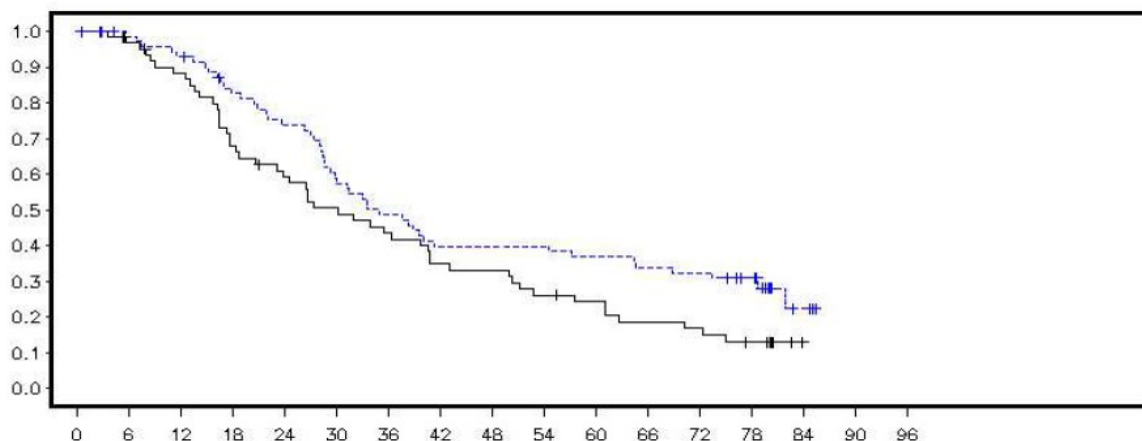
Figura 1 Studio 19: Grafico di Kaplan-Meier della PFS nelle pazienti con *BRCA* mutato (53% di maturità - valutazione dello sperimentatore)



mesi	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 bid due volte al giorno, \_\_\_placebo, asse x = tempo dalla randomizzazione in mesi, asse y = PFS (progression-free survival, sopravvivenza libera da progressione), n-olaparib = numero di pazienti olaparib a rischio, n-placebo = numero di pazienti placebo a rischio

Figura 2 Studio 19: Grafico di Kaplan-Meier dell'OS nelle pazienti con *BRCA* mutato (73% di maturità)



mesi	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 bid due volte al giorno, \_\_\_\_ placebo, asse x = tempo dalla randomizzazione in mesi, asse y = OS (overall survival, sopravvivenza globale), n-olaparib = numero di pazienti olaparib a rischio, n-placebo = numero di pazienti placebo a rischio

Nello Studio 19, 20 pazienti sono stati identificati con una mutazione somatica di *BRCA* nel tumore (una mutazione nel tumore, ma wildtype nella linea germinale). Dati limitati su queste pazienti con mutazione somatica di *BRCA* nel tumore (*sBRCA*) dimostrano che un numero inferiore di pazienti trattate con olaparib hanno riportato eventi di progressione o eventi di morte rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3 Riassunto della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale: popolazione mutata *sBRCA* nello Studio 19

	N eventi/pazienti (%)
<b>PFS</b>	
Olaparib 400 mg bid	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
<b>OS</b>	
Olaparib 400 mg bid	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lynparza, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, in relazione al carcinoma ovarico (esclusi il rhabdomyosarcoma e i tumori a cellule germinali) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di olaparib alla dose di una capsula da 400 mg due volte al giorno è caratterizzato da una clearance plasmatica apparente di ~8,6 L/ora, un volume apparente di distribuzione di ~167 L e un'emivita terminale di 11,9 ore.

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di olaparib tramite la formulazione in capsule, l'assorbimento è rapido ed il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto solitamente nel giro di 1-3 ore dopo l'assunzione. In caso di somministrazione di dosi multiple, non si osserva alcun accumulo evidente e le esposizioni allo stato stazionario sono raggiunte entro ~3-4 giorni.

La somministrazione in concomitanza dei pasti ha rallentato la velocità ( $t_{max}$  ritardato di 2 ore) ed ha aumentato marginalmente l'entità dell'assorbimento di olaparib (AUC aumentata del 20% circa). Pertanto, si raccomanda che le pazienti assumano Lynparza almeno un'ora dopo l'assunzione di cibo, e si astengano dal mangiare preferibilmente fino a 2 ore dopo (vedere paragrafo 4.2).

#### Distribuzione

*In vitro*, il legame alle proteine è pari approssimativamente all'82% alle concentrazioni clinicamente rilevanti di 10 µg/mL.

*In vitro*, il legame di olaparib alla proteina plasmatica umana era dose-dipendente; la frazione legata era pari approssimativamente al 91% alla concentrazione di 1 µg/mL, riducendosi all'82% alla concentrazione pari a 10 µg/mL e al 70% alla concentrazione pari a 40 µg/mL. In soluzioni di proteine purificate, la frazione di olaparib legata all'albumina era pari approssimativamente al 56%, indipendentemente dalle concentrazioni di olaparib. Usando lo stesso metodo di analisi, la frazione legata all'alfa-1 glicoproteina acida era pari al 29% alla concentrazione di 10 µg/mL con una tendenza di legami ridotti a concentrazioni più alte.

#### Biotrasformazione

*In vitro*, i CYP3A4/5 sono risultati gli enzimi principalmente responsabili del metabolismo di olaparib (vedere paragrafo 4.5).

In seguito alla somministrazione orale di <sup>14</sup>C-olaparib in pazienti di sesso femminile, olaparib in forma inalterata ha determinato la maggior parte della radioattività presente in circolo nel plasma (70%) e ha rappresentato il componente principale ritrovato nelle urine e nelle feci (rispettivamente il 15% e il 6% della dose). Il metabolismo di olaparib è estensivo. La maggior parte del metabolismo è stato attribuito a reazioni di ossidazione con diversi componenti prodotti sottoposti a successiva coniugazione con glucuronide o solfato. Sono stati rilevati fino a 20, 37 e 20 metaboliti rispettivamente nel plasma, nelle urine e nelle feci, la maggior parte dei quali rappresentava una percentuale < 1% della sostanza somministrata. I componenti principali presenti in circolo erano una frazione dell'anello aperto piperazin-3-ol e due metaboliti mono-ossigenati (ciascuno ~10%), con uno dei metaboliti mono-ossigenati che è risultato essere anche il metabolita più importante presente nelle escrezioni (rispettivamente il 6% e il 5% della radioattività urinaria e fecale).

*In vitro*, olaparib ha determinato un'inibizione scarsa/nulla dei UGT2B7, o CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 e non è atteso essere un inibitore tempo-dipendente clinicamente significativo di nessuno di questi enzimi CYP. Olaparib ha inibito UGT1A1 *in vitro*, tuttavia in base a simulazioni di PBPK questo effetto non ha alcuna rilevanza clinica. *In vitro*, olaparib è un substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P (P-gp), tuttavia è improbabile che ciò abbia una rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.5).

In base a dati *in vitro*, olaparib non è né un substrato per OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, e non è un inibitore di OATP1B3, OAT1 o MRP2.

#### Eliminazione

In seguito alla somministrazione di una dose singola di  $^{14}\text{C}$ -olaparib, è stato recuperato ~86% della radioattività somministrata in un periodo di raccolta di 7 giorni, ~44% nelle urine e ~42% nelle feci. La maggior parte della sostanza è stata escreta sotto forma di metaboliti.

#### Popolazioni speciali

Nelle analisi farmacocinetiche (PK analisi) sulla popolazione, l'età, il peso corporeo o l'etnia delle pazienti (inclusi soggetti di etnia bianca o giapponesi) non erano covariate significative.

#### Compromissione renale

Nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min), l'AUC è aumentata del 24% e la  $C_{\max}$  del 15% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale lieve.

Nelle pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min), l'AUC è aumentata del 44% e la  $C_{\max}$  del 26% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. È raccomandato un aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.2).

Non ci sono dati disponibili per le pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina < 30 mL/min).

#### Compromissione epatica

Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione Child-Pugh), l'AUC è aumentata del 15% e la  $C_{\max}$  del 13% e nelle pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh) l'AUC è aumentata del 8% e la  $C_{\max}$  è diminuita del 13% rispetto alle pazienti con funzione epatica normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi per valutare il profilo farmacocinetico di olaparib nei pazienti pediatrici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Genotossicità

Olaparib non ha evidenziato alcun potenziale di mutagenicità, ma è risultato clastogenico in cellule di mammiferi *in vitro*. Quando è stato somministrato per via orale in ratti, olaparib ha indotto la formazione di micronuclei nel midollo osseo. Questa clastogenicità è compatibile con le proprietà farmacologiche note di olaparib e indica un potenziale rischio di genotossicità nell'uomo.

#### Tossicità a dosi ripetute

In studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 6 mesi condotti su ratti e cani, il trattamento orale con dosi giornaliere di olaparib è stato ben tollerato. In entrambe le specie, l'organo bersaglio primario più importante in termini di tossicità è stato il midollo osseo in associazione ad alterazioni dei parametri ematologici del sangue periferico. Queste alterazioni erano reversibili entro 4 settimane dall'interruzione della dose. Nei ratti sono stati osservati anche effetti degenerativi minimi sul tratto gastrointestinale. Questi risultati sono stati ottenuti a esposizioni inferiori rispetto a quelle osservate clinicamente. Gli studi che utilizzano cellule del midollo osseo umano hanno anche mostrato che l'esposizione diretta ad olaparib può causare tossicità per le cellule del midollo osseo nei saggi *ex vivo*.

#### Tossicologia riproduttiva

In uno studio sulla fertilità femminile, in cui dei ratti sono stati trattati fino all'impianto, benché sia stato osservato un estro prolungato in alcuni animali, le capacità di accoppiamento e la percentuale di gravidanze non sono state influenzate. Tuttavia, è stata osservata una lieve riduzione della sopravvivenza embrio-fetale.



In studi sullo sviluppo embrio-fetale di ratti, e a livelli di dose che non inducevano tossicità materna significativa, la somministrazione di olaparib ha causato una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e del peso corporeo dei feti, nonché anomalie dello sviluppo fetale, comprese malformazioni oculari significative (per esempio anoftalmia, microftalmia), malformazione delle vertebre/costole e anomalie viscerali e scheletriche.

#### Cancerogenicità

Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con olaparib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Lauroil macrogol-32 gliceridi

#### Involucro della capsula

Ipromellosa

Biossido di titanio (E171)

Gomma di gellano (E418)

Acetato di potassio

#### Inchiostro da stampa

Shellac

Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Tutte le capsule che sono state congelate devono essere eliminate.

Lynparza capsule può essere conservato fino a 3 mesi a temperatura inferiore a 30°C. Le capsule devono essere eliminate dopo questo periodo.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di plastica HDPE con chiusura a prova di bambino, contenente 112 capsule rigide.

Confezione da 448 capsule (4 flaconi da 112 capsule).

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di olaparib.

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di olaparib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa, ovale, di colore da giallo a giallo scuro, con "OP100" inciso su un lato e liscia sull'altro lato.

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa, ovale, di colore da verde a verde/grigio, con "OP150" inciso su un lato e liscia sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Lynparza è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Lynparza deve essere avviato e supervisionato da un medico specializzato nell'impiego dei farmaci antitumorali.

#### Posologia

Lynparza è disponibile in compresse da 100 mg e 150 mg.

La dose raccomandata di Lynparza è 300 mg (due compresse da 150 mg) da assumere due volte al giorno, equivalenti ad una dose giornaliera totale di 600 mg. La compressa da 100 mg è disponibile per la riduzione della dose.

Le pazienti devono iniziare il trattamento con Lynparza entro 8 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose del regime terapeutico contenente platino.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto. Non ci sono dati sul ritrattamento con Lynparza a seguito di una successiva ricaduta (vedere paragrafo 5.1).

#### *Differenze importanti nel regime posologico fra Lynparza compresse e capsule*

Lynparza compresse (100 mg e 150 mg) non deve essere sostituito da Lynparza capsule (50 mg) sulla base del milligrammo per milligrammo, date le differenze di dosaggio e biodisponibilità di ciascuna formulazione. Pertanto, devono essere seguite le raccomandazioni posologiche specifiche per ogni formulazione.

#### *Dose dimenticata*

Se una paziente dimentica di assumere una dose di Lynparza, deve prendere la dose abituale successiva all'orario previsto.

#### *Aggiustamento della dose per reazioni avverse*

Il trattamento può essere sospeso per gestire le reazioni avverse quali nausea, vomito, diarrea e anemia, e si può prendere in considerazione l'eventualità di ridurre la dose (vedere paragrafo 4.8).

La dose raccomandata può essere ridotta a 250 mg (una compressa da 150 mg e una compressa da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti a una dose giornaliera totale di 500 mg).

Se è richiesta un'ulteriore riduzione della dose, è raccomandata una riduzione a 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 400 mg).

#### *Aggiustamento della dose per co-somministrazione con inibitori del CYP3A*

L'uso concomitante di inibitori del CYP3A forti o moderati non è raccomandato e devono essere considerati agenti alternativi. Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A forte, si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 100 mg (una compressa da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 200 mg). Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A moderato si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 150 mg (una compressa da 150 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale per le pazienti anziane. È disponibile un numero limitato di dati clinici sulle pazienti di età pari e superiore a 75 anni.

#### *Compromissione renale*

Per le pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) (vedere paragrafo 5.2).

Lynparza può essere somministrato nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose.

Lynparza non è raccomandato per l'uso nelle pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina  $\leq$  30 mL/min) poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti. Lynparza può essere usato nelle pazienti

con compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e la paziente deve essere monitorata attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi.

#### *Compromissione epatica*

Lynparza può essere somministrato alle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B secondo la classificazione Child-Pugh) senza alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Lynparza non è raccomandato nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti.

#### *Pazienti non caucasici*

Sono disponibili dati clinici limitati sulle pazienti non caucasiche. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'etnia (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con performance status da 2 a 4*

Sono disponibili dati clinici molto limitati nelle pazienti con performance status da 2 a 4.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Lynparza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Lynparza è per uso orale.

Le compresse di Lynparza devono essere inghiottite intere e non devono essere masticate, schiacciate, disciolte o divise. Le compresse di Lynparza possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Allattamento durante il trattamento e 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tossicità ematologica

Sono stati segnalati casi di tossicità ematologica in pazienti trattate con Lynparza, fra cui diagnosi cliniche e/o referti di laboratorio di anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia generalmente di entità lieve o moderata (grado 1 o 2 CTCAE). Le pazienti non devono iniziare il trattamento con Lynparza finché non si sono riprese completamente dalla tossicità ematologica indotta da una precedente terapia anticancro (i livelli di emoglobina, piastrine e neutrofili devono essere  $\leq$  grado 1 CTCAE). Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari per rilevare eventuali alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Se una paziente sviluppa una forma severa di tossicità ematologica o una dipendenza trasfusionale, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono eseguire test ematologici appropriati. Se i parametri ematici rimangono clinicamente anormali a distanza di 4 settimane dall'interruzione del trattamento con Lynparza, si raccomanda di eseguire un'analisi del midollo osseo e/o un'analisi citogenetica del sangue.

#### Sindrome Mielodisplastica/Leucemia Mieloide Acuta

L'incidenza della sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nelle pazienti trattate negli studi clinici con Lynparza in monoterapia incluso il follow-up di sopravvivenza a lungo termine, è stata <1,5% e la maggior parte degli eventi ha avuto un esito fatale.

La durata del trattamento con olaparib nelle pazienti che hanno sviluppato SMD/LMA variava da <6 mesi a >2 anni. I dati con durata di esposizione più lunga sono limitati. Tutte le pazienti avevano fattori potenziali che contribuivano all'insorgenza di SMD/LMA, avendo ricevuto precedentemente un trattamento chemioterapico a base di platino. Molte pazienti inoltre avevano ricevuto altri agenti dannosi per il DNA e radioterapia. La maggior parte delle segnalazioni riguardavano portatrici di mutazioni nella linea germinale del gene 1 o 2 (*gBRCA1/2*) di suscettibilità al carcinoma mammario. Alcune pazienti avevano un'anamnesi di precedente tumore o di displasia del midollo osseo. Se la SMD e/o la LMA sono confermate durante il trattamento con Lynparza, si raccomanda di interrompere il trattamento con Lynparza e trattare la paziente in modo appropriato.

#### Polmonite

La polmonite, inclusi eventi ad esito fatale, è stata riportata in <1,0% delle pazienti trattate con Lynparza negli studi clinici. I casi segnalati di polmonite non presentavano un quadro clinico costante e la loro definizione era complicata dalla presenza di diversi fattori predisponenti (tumore maligno e/o metastasi ai polmoni, pneumopatia sottostante, anamnesi positiva per tabagismo e/o precedente chemioterapia e radioterapia). Se le pazienti manifestano la comparsa di nuovi sintomi respiratori o un peggioramento di sintomi respiratori preesistenti come dispnea, tosse e febbre oppure è stato osservato un anomalo risultato dell'esame radiologico al torace, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono avviare in maniera tempestiva indagini diagnostiche. In caso di conferma di polmonite, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e la paziente deve essere trattata in modo appropriato.

#### Tossicità embrio-fetale

In base al suo meccanismo d'azione (inibizione di PARP), Lynparza potrebbe causare danni al feto in caso di somministrazione durante la gravidanza. Sulla base di studi non clinici condotti nel ratto, olaparib causa effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale e malformazioni fetali importanti in seguito ad esposizioni inferiori a quelle previste alla dose raccomandata nell'uomo di 300 mg due volte al giorno.

#### Gravidanza/contraccezione

Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive durante la terapia e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.6).

#### Interazioni

La co-somministrazione di Lynparza con inibitori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se un inibitore forte o moderato del CYP3A deve essere co-somministrato, la dose di Lynparza deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione di Lynparza con induttori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata. Nell'eventualità in cui una paziente già in trattamento con Lynparza necessita di un trattamento con un induttore forte o moderato del CYP3A, il medico prescrittore deve essere consapevole che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni farmacodinamiche

Studi clinici sull'impiego di olaparib in associazione con altri farmaci antitumorali, inclusi agenti che danneggiano il DNA, indicano un potenziamento ed un prolungamento della tossicità mielosoppressiva. La dose raccomandata per la monoterapia con Lynparza non è adatta per l'associazione con medicinali antitumorali mielosoppressivi.

L'associazione di olaparib con vaccini o agenti immunosoppressivi non è stata studiata. Pertanto, si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione di questi medicinali con Lynparza e di monitorare attentamente le pazienti.

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Effetto di altri medicinali su olaparib*

CYP3A4/5 sono gli isoenzimi principalmente responsabili della clearance metabolica di olaparib.

Uno studio clinico per valutare l'impatto di itraconazolo, un noto inibitore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha aumentato la  $C_{max}$  media di olaparib del 42% (IC al 90%: 33-52%) e l'AUC media del 170% (IC al 90%: 144-197%). Pertanto, inibitori forti noti (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati (es. eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil) di questo isoenzima non sono raccomandati con Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere co-somministrati inibitori forti o moderati del CYP3A, la dose di Lynparza deve essere ridotta. La dose raccomandata di Lynparza può essere ridotta a 100 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 200 mg) con un inibitore forte del CYP3A o a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) con un inibitore moderato del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre non è raccomandato il consumo di succo di pompelmo durante la terapia con Lynparza poiché è un inibitore del CYP3A.

Uno studio clinico per valutare l'impatto di rifampicina, un noto induttore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha diminuito la  $C_{max}$  media di olaparib del 71% (IC al 90%: 76-67%) e l'AUC media del 87% (IC al 90%: 89-84%). Pertanto, induttori forti noti di questo isoenzima (es. fenitoina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) non sono raccomandati con Lynparza poiché è possibile che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta. L'intensità dell'effetto di induttori da moderati a forti (es. efavirenz, rifabutina) sull'esposizione ad olaparib non è stata stabilita, pertanto la co-somministrazione di Lynparza con questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

##### *Effetto di olaparib su altri medicinali*

Olaparib inibisce il CYP3A4 *in vitro* e si prevede che sia un inibitore lieve del CYP3A *in vivo*. Pertanto, è necessario prestare cautela quando substrati sensibili al CYP3A o substrati con un margine terapeutico ristretto (es. simvastatina, cisapride, ciclosporina, alcaloidi dell'ergotamina, fentanil, pimozide, sirolimus, tacrolimus e quetiapina) sono associati ad olaparib. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico per i pazienti che ricevono substrati CYP3A con un margine terapeutico ristretto in concomitanza con olaparib.

L'induzione di CYP1A2, 2B6 e 3A4 è stata evidenziata *in vitro*, con una induzione del CYP2B6 probabilmente clinicamente rilevante. Il potenziale per olaparib di indurre CYP2C9, CYP2C19 e P-gp non può essere escluso. Pertanto olaparib in co-somministrazione può ridurre l'esposizione a substrati di questi enzimi metabolici e della proteina di trasporto. L'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se somministrati in concomitanza con olaparib (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

*In vitro*, olaparib inibisce la pompa di efflusso P-gp (IC<sub>50</sub> = 76 μM), pertanto non può essere escluso che olaparib possa causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati della P-gp (es. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digossina e colchicina). È raccomandato un monitoraggio clinico appropriato per i pazienti in trattamento concomitante con questi medicinali.

*In vitro*, olaparib ha mostrato di essere un inibitore di BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Non si può escludere che olaparib possa aumentare l'esposizione a substrati di BCRP (es. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (es. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statine e valsartan), di OCT1 (es. metformina), OCT2 (es. creatinina sierica), OAT3 (es. furosemide e metotrexato), MATE1 (es. metformina) e MATE2K (es. metformina). In particolare, si deve prestare cautela se olaparib viene somministrato in associazione con qualsiasi statina.

#### *Associazione con anastrozolo, letrozolo e tamoxifene*

È stato condotto uno studio clinico per valutare l'associazione di olaparib con anastrozolo, letrozolo o tamoxifene. Non è stata osservata alcuna interazione significativa con anastrozolo o letrozolo, mentre la somministrazione di tamoxifene ha ridotto l'esposizione a olaparib del 27%. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. Olaparib non influisce sulla farmacocinetica del tamoxifene.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Lynparza e non devono avere una gravidanza in corso all'inizio del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima del trattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Poiché non può essere escluso che olaparib possa ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 attraverso induzione enzimatica, l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se co-somministrati con olaparib. Pertanto, un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale e regolari test di gravidanza devono essere considerati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni seri ed effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale nel ratto ad esposizioni sistemiche materne inferiori rispetto a quelle che si hanno nell'uomo a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati relativi all'uso di olaparib in donne in gravidanza, tuttavia, in base al meccanismo d'azione di olaparib, Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. (Vedere il paragrafo precedente "Donne in età fertile/contraccezione" per ulteriori informazioni sulla contraccezione e sui test di gravidanza).

### Allattamento

Non sono disponibili studi sugli animali sulla escrezione di olaparib nel latte materno. Non è noto se olaparib/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Lynparza è controindicato durante l'allattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, date le proprietà farmacologiche del medicinale (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. In studi condotti sugli animali, non è stato osservato alcun effetto sul concepimento, ma sono stati riscontrati effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lynparza altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Nelle pazienti in trattamento con Lynparza, sono stati segnalati casi di affaticamento, astenia e capogiri. Le pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La monoterapia con Lynparza è stata associata a reazioni avverse, solitamente di entità da lieve a moderata (grado 1 o 2 CTCAE), che non hanno richiesto in genere alcuna interruzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate più frequentemente nei vari studi clinici in pazienti sottoposte alla monoterapia con Lynparza ( $\geq 10\%$ ) sono state le seguenti: nausea, vomito, diarrea, dispepsia, stanchezza, cefalea, disgeusia, appetito ridotto, capogiro e anemia.

### Tabella delle reazioni avverse



Il profilo di sicurezza è basato su dati aggregati ricavati da 1.248 pazienti trattate con Lynparza in monoterapia negli studi clinici nell'indicazione terapeutica alla dose raccomandata.

Sono state identificate le seguenti reazioni avverse negli studi clinici condotti in pazienti sottoposte alla monoterapia con Lynparza in cui è nota l'esposizione delle pazienti. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e al livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA. All'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono riportati in ordine decrescente di frequenza e di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Tabella con elenco delle reazioni avverse

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Reazioni Avverse	
	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza di grado 3 o superiore CTCAE
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p><b>Molto comune</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Comune</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Linfopenia</p>	<p><b>Molto comune</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Comune</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Linfopenia</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p><b>Comune</b> Eruzione cutanea<sup>a</sup></p> <p><b>Non comune</b> Ipersensibilità<sup>a</sup>, Dermatite<sup>a</sup></p>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><b>Molto comune</b> Appetito ridotto</p>	<p><b>Non comune</b> Appetito ridotto</p>
Patologie del sistema nervoso	<p><b>Molto comune</b> Capogiro, Cefalea, Disgeusia</p>	<p><b>Non comune</b> Capogiro, Cefalea</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><b>Molto comune</b> Tosse<sup>a</sup></p>	<p><b>Non comune</b> Tosse<sup>a</sup></p>
Patologie gastrointestinali	<p><b>Molto comune</b> Vomito, Diarrea, Nausea, Dispepsia</p> <p><b>Comune</b> Stomatite, Dolore addominale alto</p>	<p><b>Comune</b> Vomito, Diarrea, Nausea</p> <p><b>Non comune</b> Stomatite, Dolore addominale alto</p>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><b>Molto comune</b> Stanchezza (inclusa astenia)</p>	<p><b>Comune</b> Stanchezza (inclusa astenia)</p>
Esami diagnostici	<p><b>Comune</b> Creatinina ematica aumentata</p> <p><b>Non comune</b></p>	<p><b>Non comune</b> Creatinina ematica aumentata</p>

	Aumento del volume corpuscolare medio <sup>b</sup>	
--	--	--

<sup>a</sup> Anemia include i termini preferiti (PTs) di anemia, emoglobina diminuita, conta eritrocitaria diminuita, eritropenia ed ematocrito diminuito; Neutropenia include i termini preferiti (PTs) di neutropenia, granulocitopenia, conta granulocitaria diminuita e conta dei neutrofili diminuita, neutropenia febbrile, infezione neutropenica e sepsi neutropenica; Trombocitopenia include i termini preferiti (PTs) di trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita, produzione di piastrine diminuita e piastrinocrito diminuito; Leucopenia include i termini preferiti (PTs) di leucopenia e conta dei leucociti diminuita; Tosse include i termini preferiti (PTs) di tosse e tosse produttiva; Eruzione cutanea include i termini preferiti (PTs) di eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema papulare, esantema pruriginoso, eruzione esfoliativa, eritema generalizzato. Ipsensibilità include i termini preferiti (PTs) di ipersensibilità e ipersensibilità al medicinale. Dermatite include i termini preferiti (PTs) di dermatite, dermatite allergica e dermatite esfoliativa.

<sup>b</sup> Rappresenta l'incidenza di risultati di laboratorio dell'aumento del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal basale fino a valori al di sopra del ULN (limite superiore di normalità), non dalle reazioni avverse riportate.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Tossicità ematologica*

L'anemia ed altre forme di tossicità ematologica sono state generalmente di basso grado (grado 1 o 2 CTCAE), tuttavia, sono stati segnalati eventi di grado 3 e superiore CTCAE. L'anemia è stata la più comune reazione avversa di grado  $\geq 3$  CTCAE riportata negli studi clinici. Il tempo mediano di prima insorgenza dell'anemia è stato approssimativamente di 4 settimane (approssimativamente 7 settimane per eventi avversi di grado  $\geq 3$  CTCAE). L'anemia è stata gestita con interruzioni della dose e riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2), e dove appropriato con trasfusioni di sangue. Nello Studio SOLO2, l'incidenza della reazione avversa anemia è stata di 43,6% (grado  $\geq 3$  CTCAE 19,5%) e l'incidenza delle interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose per anemia sono state rispettivamente pari a 16,9%, 8,2% e 3,1%; il 17,9% delle pazienti trattate con olaparib ha avuto bisogno di una o più trasfusioni di sangue. È stata dimostrata una relazione di esposizione-risposta tra olaparib e la diminuzione dei livelli di emoglobina. Negli studi clinici con Lynparza, l'incidenza dello spostamento (diminuzioni) di CTCAE di grado  $\geq 2$  dell'emoglobina, rispetto ai valori basali, era pari al 20%, conta assoluta dei neutrofili 15%, piastrine 5%, linfociti 30% e leucociti 20% (tutte le % sono approssimate).

L'incidenza degli aumenti del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal livello basale minimo o normale fino a valori al di sopra del ULN era approssimativamente del 55%. I livelli sembravano ritornare nella norma dopo l'interruzione del trattamento e non sembravano avere alcuna conseguenza clinica.

Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile, per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari, al fine di rilevare alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante il trattamento che possano richiedere l'interruzione della terapia o la riduzione della dose e/o un ulteriore trattamento (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### *Altri risultati di laboratorio*

In studi clinici con Lynparza l'incidenza di CTCAE di grado  $\geq 2$  dello spostamento (innalzamento) dal livello basale della creatinina ematica era approssimativamente del 15%.

I dati ricavati da uno studio clinico in doppio cieco e controllato *versus* placebo hanno evidenziato un aumento mediano fino al 23% rispetto al basale che è rimasto costante nel tempo ed è ritornato al livello basale dopo l'interruzione del trattamento, senza conseguenze cliniche evidenti. Il 90% delle pazienti aveva valori di creatinina di grado 0 CTCAE al basale e il 10% di grado 1 CTCAE al basale.

### *Nausea e vomito*

La nausea è stata osservata generalmente molto precocemente, con comparsa per la prima volta entro il primo mese di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Il vomito è stato segnalato precocemente, con comparsa per la prima volta entro i primi due mesi di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Sia nausea che vomito sono stati riportati come episodi intermittenti nella maggior parte delle pazienti e possono essere gestiti con l'interruzione della

somministrazione, riduzione della dose e/o terapia antiemetica. Non è richiesta la profilassi antiemetica.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici.

#### Altre popolazioni speciali

È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza nei soggetti anziani (età  $\geq 75$  anni) e nei pazienti non caucasici.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

È disponibile una esperienza limitata di sovradosaggio con olaparib. In un numero esiguo di pazienti che hanno assunto una dose giornaliera fino a 900 mg di olaparib in compresse per due giorni, non sono state riportate reazioni avverse inattese. I sintomi da sovradosaggio non sono noti e non è previsto alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Lynparza. In caso di sovradosaggio, i medici devono adottare misure generali di supporto e devono attuare un trattamento sintomatico per il paziente.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX46

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Olaparib è un potente inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ed ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate *in vitro* e la crescita tumorale *in vivo*, sia quando è stato impiegato in monoterapia che in associazione con regimi chemioterapici noti.

Gli enzimi PARP sono necessari per riparare efficientemente le rotture dei singoli filamenti di DNA ed un aspetto importante della riparazione indotta dalla PARP implica che, in seguito alla modificazione della cromatina, PARP si automodifichi e si dissocia dal DNA per facilitare l'accesso agli enzimi di riparazione per escissione di base (BER). Quando olaparib è legato al sito attivo di PARP associata al DNA, impedisce la scissione di PARP e la intrappola sul DNA, bloccando in tal modo il processo di riparazione. Nelle cellule in replicazione ciò determina anche rotture dei doppi filamenti (DSBs, double strand breaks) di DNA quando le forche di replicazione incontrano l'addotto PARP-DNA.

Nelle cellule normali la via di riparazione per ricombinazione omologa (HRR) è efficace nel riparare questi DSB del DNA. In caso di carcinoma privi di componenti funzionali di HRR come BRCA1 o 2, le DSB del DNA non possono essere riparate in modo accurato o efficace. Sono invece attivate vie alternative e soggette ad errori, ad esempio la classica via di unione di estremità non omologhe (NHEJ), determinando una maggiore instabilità genomica. Dopo diversi cicli di replicazione l'instabilità genomica può raggiungere livelli insostenibili e causare la morte delle cellule tumorali, dato che queste cellule hanno ancora un carico elevato di danni al DNA rispetto a quelle normali. In assenza di mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2*, la via HRR può essere compromessa da altri meccanismi, benché l'aberranza e la penetranza causali non siano state completamente chiarite. L'assenza della via

HRR pienamente funzionale è uno dei fattori chiave determinanti la sensibilità al platino nei carcinomi ovarici e in altri carcinomi.

In modelli *in vivo* *BRCA1/2*-deficienti, olaparib somministrato dopo il trattamento con platino ha determinato un rallentamento della progressione del tumore ed un aumento della sopravvivenza globale, in confronto alla monoterapia con platino, correlati al periodo di terapia di mantenimento con olaparib.

#### Rilevazione della mutazione di *BRCA1/2*

Se viene determinato lo stato mutazionale di *BRCA1/2*, questo test deve essere effettuato da un laboratorio qualificato usando una metodologia convalidata.

La consulenza genetica per le pazienti testate per la ricerca di mutazioni nei geni di suscettibilità al carcinoma mammario 1/2 (*BRCA1/2*) deve essere eseguita secondo la normativa locale.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Studio SOLO2 (D0816C00002)*

La sicurezza e l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento sono state studiate in uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nelle pazienti mutazione germinale *BRCA1/2* con recidiva platino-sensibile (PSR) di carcinoma ovarico, carcinoma delle tube di Falloppio e carcinoma peritoneale primitivo. Lo studio ha confrontato l'efficacia della terapia di mantenimento con Lynparza (300 mg [2 compresse da 150 mg] due volte al giorno) assunta fino alla progressione della malattia, rispetto al placebo, in 295 pazienti con carcinoma ovarico sieroso PSR di alto grado o endometrioide (randomizzazione a 2:1, 196 pazienti per olaparib e 99 per il placebo) che erano in risposta (CR [risposta completa] o PR [risposta parziale]) dopo il completamento della chemioterapia contenente platino.

Sono state reclutate pazienti che hanno ricevuto due o più regimi terapeutici contenenti platino e la cui malattia era ricomparsa dopo un periodo > 6 mesi dal completamento della penultima chemioterapia a base di platino. Le pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione.

Tutte le pazienti presentavano evidenze di mutazione germinale di *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) al basale. Le pazienti con mutazioni di *BRCA1/2* sono state identificate sia tramite test ematico della linea germinale usando un test locale o il test Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis<sup>®</sup> oppure tramite analisi di un campione tumorale usando un test locale. Numerosi riarrangiamenti nei geni *BRCA1/2* sono stati identificati nel 4,7% (14/295) delle pazienti randomizzate.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state generalmente ben bilanciate tra i bracci di olaparib e placebo. L'età mediana è stata di 56 anni in entrambi i bracci. Il carcinoma ovarico è stato il tumore primario in > 80% delle pazienti. Il tipo istologico più comune è stato il sieroso (> 90%), l'istologia endometrioide è stata riportata nel 6% delle pazienti. Nel braccio olaparib il 55% delle pazienti avevano solo 2 linee precedenti di trattamento e il restante 45% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Nel braccio con placebo il 61% delle pazienti aveva ricevuto solo 2 linee di trattamento precedenti ed il restante 39% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Molte pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (81%). L'intervallo libero dal platino è stato > 12 mesi nel 60% e > 6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 47% e parziale nel 53% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 17% ed il 20% delle pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab.

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) determinata dagli sperimentatori utilizzando i Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (RECIST) versione 1.1. Gli endpoint secondari di efficacia includevano il tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione della malattia o al decesso (PFS2); OS (sopravvivenza globale), il tempo dalla

randomizzazione all'interruzione del trattamento o al decesso (TDT), il tempo dalla randomizzazione alla prima terapia antitumorale successiva o al decesso (TFST), il tempo dalla randomizzazione all'inizio della seconda terapia antitumorale successiva o al decesso (TSST); e lo stato di salute correlato alla qualità della vita (HRQoL).

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dagli sperimentatori per olaparib, rispetto al placebo, con un *hazard ratio* (HR) di 0,30 (IC al 95%: 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; mediana 19,1 mesi per olaparib *versus* 5,5 mesi per il placebo). La valutazione della PFS effettuata dagli sperimentatori, è stata supportata da una revisione radiologica centralizzata indipendente condotta in cieco della PFS (HR: 0,25; IC al 95%: 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; mediana 30,2 mesi per olaparib e 5,5 mesi per il placebo). A 2 anni, il 43% delle pazienti trattate con olaparib non ha evidenziato alcuna progressione della malattia, in confronto a soltanto il 15% delle pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Un riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia ottenuti per le pazienti con carcinoma ovarico PSR *gBRCA1/2m* nello studio SOLO2 è riportato nella Tabella 2 e nella Figura 1.

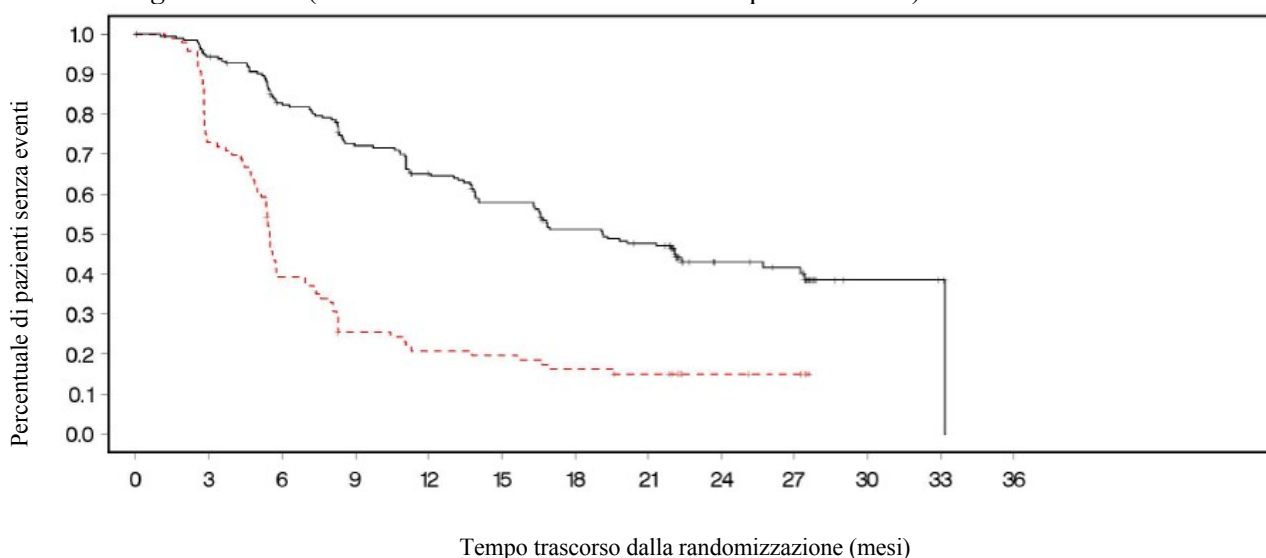
Tabella 2 Riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia per le pazienti con carcinoma ovarico PSR *gBRCA1/2m* nello studio SOLO2

	Olaparib 300 mg compressa bid	Placebo
<b>PFS (63% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P value (2-sided)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valore  $< 1$  risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un long-rank test stratificato in base alla risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino (CR o PR) e al tempo fino alla progressione della malattia ( $> 6-12$  mesi e  $> 12$  mesi) nella penultima chemioterapia a base di platino.

bid Due volte al giorno; PFS sopravvivenza libera da progressione; IC intervallo di confidenza;

Figura 1 Studio SOLO2: grafico di Kaplan-Meier per la PFS in pazienti con carcinoma ovarico PSR *gBRCA1/2m* (63% di maturità - valutazione dello sperimentatore).



----- Placebo bid ----- Olaparib 300 mg bid

Numero di pazienti a rischio:

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

bid Due volte al giorno; PFS Progression-free survival (Sopravvivenza libera da progressione)

Gli endpoint secondari TFST e PFS2 hanno dimostrato un miglioramento per olaparib persistente e statisticamente significativo rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3 Riassunto dei risultati secondari oggettivi per le pazienti con carcinoma ovarico PSR gBRCA1/2m nello studio SOLO2

	<b>Olaparib 300 mg compressa bid</b>	<b>Placebo</b>
<b>TFST (58% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
P value* (2-sided)	p<0,0001	
<b>PFS2 (40% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P value (2-sided)	0,0002	

\* Non controllato per molteplicità.

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valore <1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un long-rank test stratificato in base alla risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino (CR o PR) e al tempo fino alla progressione della malattia (>6-12 mesi e >12 mesi) nella penultima chemioterapia a base di platino.

bid: due volte al giorno; NR: non raggiunto; IC: intervallo di confidenza; PFS2: tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione della malattia o morte; TFST: tempo dalla randomizzazione all'inizio della prima terapia successiva o morte.

Tra le pazienti con malattia misurabile (lesioni target osservate alla visita basale) reclutate nello studio, è stato ottenuto un tasso di risposte oggettive pari al 41% nel braccio di trattamento con Lynparza *versus* 17% nel gruppo placebo. Delle pazienti trattate con Lynparza, che sono state arruolate nello studio con evidenze di malattia (lesioni target o non-target rilevate alla visita basale), il 15,0% ha manifestato una risposta completa, in confronto al 9,1% delle pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Al momento dell'analisi di PFS la durata mediana del trattamento è stata di 19,4 mesi per olaparib e 5,6 mesi per il placebo. La maggior parte delle pazienti ha proseguito la terapia con la dose iniziale di olaparib pari a 300 mg bid. L'incidenza di interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose dovute a un evento avverso è stata rispettivamente pari al 45,1%, 25,1% e 10,8%. Le interruzioni di dose erano più frequenti nel corso dei primi 3 mesi, mentre le riduzioni della dose nei primi 3-6 mesi di trattamento. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato l'interruzione della dose o la riduzione della dose sono state anemia, nausea e vomito.

I dati degli esiti riportati dai pazienti (patient-reported outcome (PRO)) indicano che non c'è differenza per le pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo secondo quanto valutato in base alla variazione rispetto al basale nel Trial Outcome Index (TOI) del Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

#### *Studio 19 (D0810C00019)*

La sicurezza e l'efficacia di olaparib impiegato come terapia di mantenimento nel trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico PSR, inclusi il carcinoma delle tube di Falloppio e il carcinoma peritoneale primitivo, in seguito al trattamento con due o più regimi contenenti platino, sono state valutate in un ampio studio clinico di Fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo (studio 19). Questo studio clinico ha confrontato l'efficacia del trattamento di mantenimento con Lynparza capsule (400 mg [8 capsule da 50 mg] due volte al giorno) assunte fino alla progressione della malattia, rispetto al placebo, in 265 pazienti con carcinoma ovarico sieroso PSR di alto grado (136 soggetti per olaparib e 129 per il placebo), che erano in risposta (CR o PR) in seguito al completamento della chemioterapia contenente platino. L'endpoint primario era la PFS in base alla

valutazione dello sperimentatore effettuata usando i criteri RECIST versione 1.0. Gli endpoint secondari di efficacia includevano OS, il tasso di controllo della malattia (DCR) definito come una confermata CR/PR + SD (stable disease, malattia stabile), HRQoL e sintomi correlati alla malattia. Sono state effettuate anche analisi esplorative di TFST e TSST.

Sono state reclutate pazienti la cui malattia era ricomparsa dopo un periodo >6 mesi dal completamento della penultima chemioterapia a base di platino. L'arruolamento non ha richiesto evidenze di mutazione di *BRCA1/2* (lo status di mutazione del *BRCA* per alcune pazienti è stato determinato retrospettivamente). Le pazienti potevano non avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione. Il ritrattamento con olaparib non è stato consentito dopo progressione della malattia da olaparib.

Le pazienti con mutazioni di *BRCA1/2* sono state identificate sia tramite test ematico della linea germinale usando un test locale o il test Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis<sup>®</sup> oppure tramite analisi di un campione tumorale usando un test effettuato da Foundation Medicine. Numerosi riarrangiamenti nei geni *BRCA1/2* sono stati identificati nel 7,4% (10/136) delle pazienti randomizzate.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state generalmente ben bilanciate tra i bracci di olaparib e placebo. L'età mediana è stata di 59 anni in entrambi i bracci. Il carcinoma ovarico è stato il tumore primario nel 86% delle pazienti. Nel braccio olaparib il 44% delle pazienti avevano solo 2 linee precedenti di trattamento e il restante 56% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Nel braccio con placebo il 49% delle pazienti aveva ricevuto solo 2 linee di trattamento precedenti ed il restante 51% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Molte pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (77%). L'intervallo libero dal platino è stato > 12 mesi nel 60% e >6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 45% e parziale nel 55% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 6% ed il 5% delle pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab.

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo di PFS per olaparib, in confronto al placebo, nella popolazione totale con un HR di 0,35 (IC al 95%: 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 mesi per olaparib *versus* 4,8 mesi per il placebo). All'analisi finale dell'OS al 79% di maturità (cut-off dei dati [DCO] 9 maggio 2016), l'*hazard ratio* che confronta olaparib con il placebo era pari a 0,73 (IC al 95%: 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [non ha raggiunto il livello di significatività prestabilito  $< 0,0095$ ]; mediana 29,8 mesi per olaparib *versus* 27,8 mesi per il placebo). Nel gruppo di trattamento con olaparib, il 23,5% ( $n = 32/136$ ) delle pazienti ha proseguito la terapia per  $\geq 2$  anni, in confronto al 3,9% ( $n = 5/128$ ) delle pazienti che hanno ricevuto il placebo. Anche se il numero delle pazienti era limitato, il 13,2% ( $n = 18/136$ ) delle pazienti nel gruppo trattato con olaparib ha proseguito la terapia per  $\geq 5$  anni, in confronto allo 0,8% ( $n = 1/128$ ) nel gruppo placebo.

L'analisi pre-pianificata dei sottogruppi ha identificato le pazienti con carcinoma ovarico *BRCA1/2*-mutato ( $n = 136$ , 51,3%; incluse 20 pazienti individuate con una mutazione tumorale somatica di *BRCA1/2*) come il sottogruppo delle pazienti che trae il massimo beneficio clinico dalla monoterapia di mantenimento con olaparib. È stato osservato anche un beneficio nelle pazienti con *BRCA1/2* wild-type/varianti di rilevanza incerta (*BRCA1/2 wt/VUS*), benché di entità minore. Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi.

Un riassunto dei risultati dell'obiettivo primario ottenuti per le pazienti con carcinoma ovarico PSR *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19 è riportato nella Tabella 4 e per tutte le pazienti reclutate nello Studio 19 nella Tabella 4 e nella Figura 2.

Tabella 4 Riassunto dei risultati dell'obiettivo primario per le pazienti con carcinoma ovarico PSR *gBRCA1/2* mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello studio 19

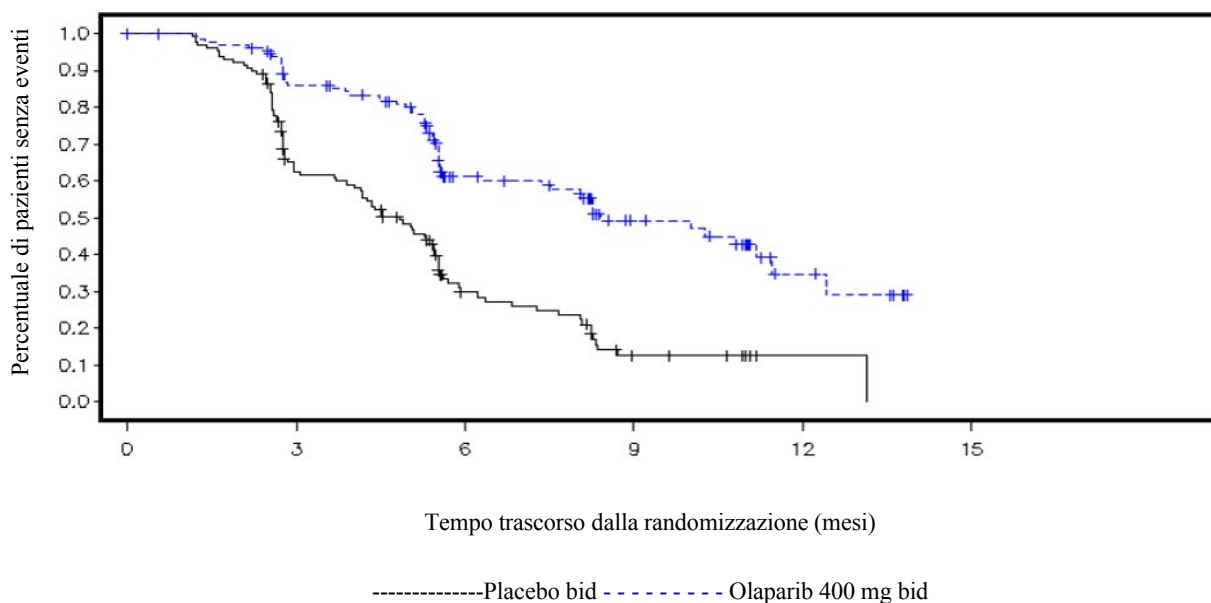
	Tutte le pazienti <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -mutato		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo
<b>PFS – DCO 30 Giugno 2010</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P value (2-sided)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>a</sup> Tutte le pazienti sono state suddivise nei seguenti gruppi: *BRCA1/2*-mutato, *BRCA1/2 wt/VUS* e stato non noto di mutazione di *BRCA1/2* (11 pazienti con stato non noto, non mostrate come un sottogruppo separato nella tabella).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio. Un valore <1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, discendenza etnica, sensibilità al platino e risposta alla terapia finale con platino.

bid: Due volte al giorno; PFS: sopravvivenza libera da progressione; DCO: cut-off dei dati; IC: intervallo di confidenza; NR: non raggiunto;

Figura 2 Studio 19: grafico di Kaplan-Meier per la PFS nella FAS (58% di maturità - valutazione dello sperimentatore) DCO 30 Giugno 2010



Numero di pazienti a rischio:

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

bid Due volte al giorno; DCO cut-off dei dati; FAS Full analysis set; PFS sopravvivenza libera da progressione

Un riassunto dei risultati principali dell'obiettivo secondario per le pazienti con carcinoma ovarico PSR *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19 è riportato in Tabella 5 e per tutte le pazienti nello Studio 19 in Tabella 5 e Figura 3.



Tabella 5 Riassunto dei risultati principali dell'obiettivo secondario per tutte le pazienti con carcinoma ovarico PSR e per le pazienti *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19

	Tutte le pazienti <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -mutato		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo
<b>OS - DCO 09 Maggio 2016</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P value* (2-sided)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>TFST – DCO 09 Maggio 2016</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P value* (2-sided)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

\* Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi o per tutte le pazienti TFST.

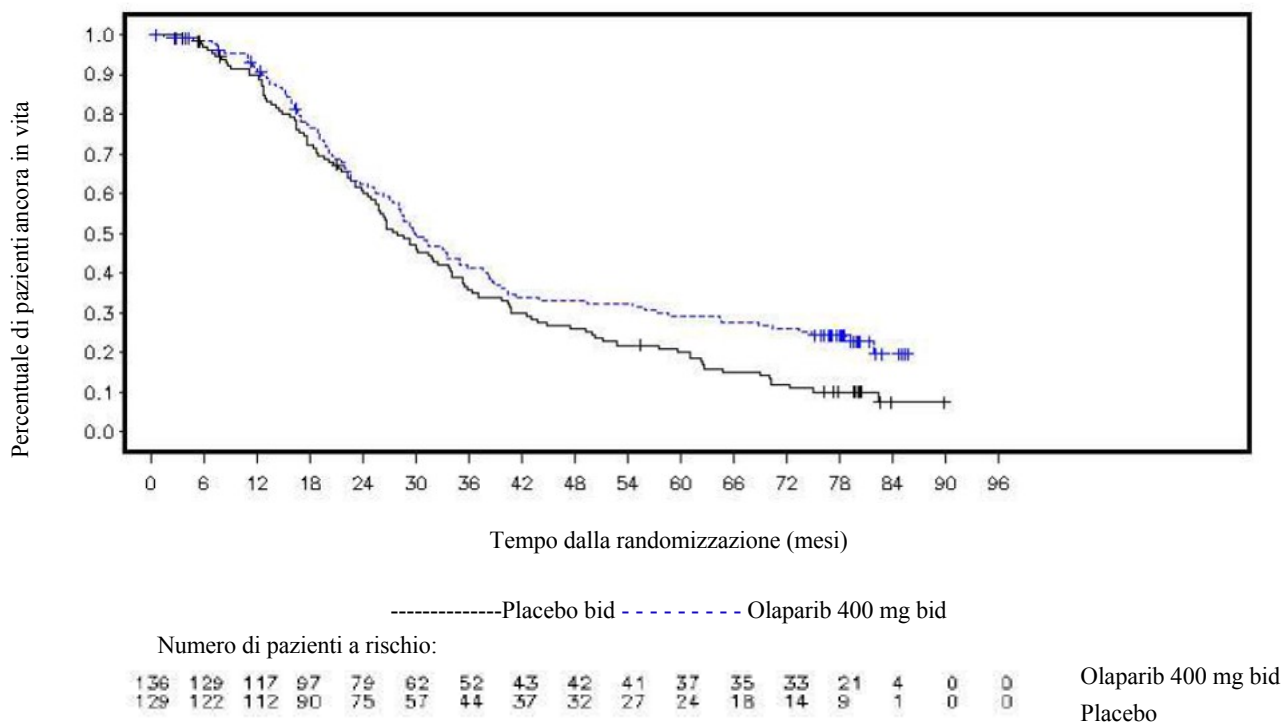
<sup>a</sup> Tutte le pazienti sono state suddivise nei seguenti gruppi: *BRCA1/2*-mutato, *BRCA1/2 wt/VUS* e stato non noto di mutazione di *BRCA* (11 pazienti con stato non noto, non mostrate come un sottogruppo separato nella tabella).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio. Un valore <1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, origine etnica, sensibilità al platino e risposta alla terapia finale con platino.

<sup>c</sup> Approssimativamente un quarto delle pazienti trattate con placebo nel sottogruppo di soggetti con mutazione *BRCA* (14/62; 22,6%) ha ricevuto un trattamento successivo con un inibitore di PARP.

bid Due volte al giorno; OS: sopravvivenza globale; DCO: cut-off dei dati; IC: intervallo di confidenza; TFST: tempo dalla randomizzazione all'inizio della prima terapia successiva o al decesso.

Figura 3 Studio 19: Grafico di Kaplan Meier per l'OS nella FAS (79% di maturità) DCO 09 Maggio 2016



bid Due volte al giorno; DCO cut-off dei dati; FAS Full analysis set; OS sopravvivenza globale

Al momento dell'analisi di PFS la durata mediana del trattamento è stata di 8 mesi per olaparib e 4 mesi per il placebo. La maggior parte delle pazienti ha proseguito la terapia con la dose iniziale di olaparib pari a 400 mg bid. L'incidenza di interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose, dovute a un evento avverso è stata rispettivamente pari al 34,6%, 25,7% e 5,9%. Le interruzioni e le riduzioni della dose erano più frequenti nei primi 3 mesi di trattamento. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato l'interruzione della dose o la riduzione della dose sono state nausea, anemia, vomito, neutropenia e affaticamento. L'incidenza delle reazioni avverse come l'anemia è stata del 22,8% (grado  $\geq 3$  CTCAE 7,4%).

I dati degli esiti riportati dai pazienti (patient-reported outcome (PRO)) indicano che non c'è differenza per le pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo secondo quanto valutato in base ai tassi di miglioramento e peggioramento registrati tramite il Trial Outcome Index (TOI) ed il punteggio totale della Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O totale).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lynparza, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, per il carcinoma ovarico (esclusi il rhabdomyosarcoma e i tumori a cellule germinali) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di olaparib alla dose di una compressa da 300 mg è caratterizzato da una clearance plasmatica apparente di  $\sim 7$  L/ora, un volume apparente di distribuzione di  $\sim 158$  L e un'emivita terminale di 15 ore. Alla somministrazione di dosi multiple è stato rilevato un rapporto di accumulo di AUC di 1,8 e la PK sembrava dipendere dal tempo in misura esigua.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di olaparib tramite la formulazione in compresse (2 x 150 mg), l'assorbimento è rapido ed il picco mediano di concentrazione plasmatica è raggiunto solitamente nel giro di 1,5 ore dopo l'assunzione.

La somministrazione in concomitanza dei pasti ha rallentato la velocità ( $t_{max}$  ritardato di 2,5 ore e  $C_{max}$  ridotta approssimativamente del 21%), ma non ha influito significativamente sull'entità di assorbimento di olaparib (AUC aumentata dell'8%). Di conseguenza, Lynparza può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 4.2).

#### Distribuzione

*In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche è pari approssimativamente all'82% alla concentrazione di 10 µg/mL, che corrisponde approssimativamente alla  $C_{max}$ .

*In vitro*, il legame di olaparib alla proteina plasmatica umana era dose-dipendente; la frazione legata era pari approssimativamente al 91% alla concentrazione di 1 µg/mL, riducendosi all'82% alla concentrazione pari a 10 µg/mL e al 70% alla concentrazione pari a 40 µg/mL. In soluzioni di proteine purificate, la frazione di olaparib legata all'albumina era pari approssimativamente al 56%, indipendentemente dalle concentrazioni di olaparib. Usando lo stesso metodo, la frazione legata all'alfa-1 glicoproteina acida era pari al 29% alla concentrazione di 10 µg/mL, con una tendenza di legami ridotti a concentrazioni più alte.

#### Biotrasformazione

*In vitro*, CYP3A4/5 sono risultati gli enzimi principalmente responsabili del metabolismo di olaparib (vedere paragrafo 4.5).

In seguito alla somministrazione orale di  $^{14}C$ -olaparib in pazienti di sesso femminile, olaparib in forma inalterata ha determinato la maggior parte della radioattività presente in circolo nel plasma (70%) e ha rappresentato il componente principale ritrovato nelle urine e nelle feci (rispettivamente il 15% e il 6% della dose). Il metabolismo di olaparib è estensivo. La maggior parte del metabolismo è stato attribuito a reazioni di ossidazione con diversi componenti prodotti sottoposti a successiva coniugazione con glucuronide o solfato. Sono stati rilevati fino a 20, 37 e 20 metaboliti rispettivamente nel plasma, nelle urine e nelle feci, la maggior parte dei quali rappresentava una percentuale <1% della sostanza somministrata. I componenti principali presenti in circolo erano una frazione dell'anello aperto piperazin-3-ol e due metaboliti mono-ossigenati (ciascuno ~10%), con uno dei metaboliti mono-ossigenati che è risultato essere anche il metabolita più importante presente nelle escrezioni (rispettivamente il 6% e il 5% della radioattività urinaria e fecale).

*In vitro*, olaparib ha determinato un'inibizione scarsa/nulla dei UGT2B7, o CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 e non è atteso essere un inibitore tempo-dipendente clinicamente significativo di nessuno di questi enzimi CYP. Olaparib ha inibito UGT1A1 *in vitro*, tuttavia in base a simulazioni di PBPK questo effetto non ha alcuna rilevanza clinica. *In vitro*, olaparib è un substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P (P-gp), tuttavia è improbabile che ciò abbia una rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.5).

In base a dati *in vitro*, olaparib non è né un substrato per OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, e non è un inibitore di OATP1B3, OAT1 o MRP2.

#### Eliminazione

In seguito alla somministrazione di una dose singola di  $^{14}C$ -olaparib, è stato recuperato ~86% della radioattività somministrata in un periodo di raccolta di 7 giorni, ~44% nelle urine e ~42% nelle feci. La maggior parte della sostanza è stata escreta sotto forma di metaboliti.

#### Popolazioni speciali

Nelle analisi farmacocinetiche (PK analisi) sulla popolazione, l'età, il peso corporeo o l'etnia delle pazienti (inclusi soggetti di etnia bianca o giapponesi) non erano covariate significative.

#### *Compromissione renale*

Nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min), l'AUC è aumentata del 24% e la  $C_{max}$  del 15% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale lieve.

Nelle pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min), l'AUC è aumentata del 44% e la  $C_{max}$  del 26% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. È raccomandato un aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.2).

Non ci sono dati disponibili per le pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <30 mL/min).

#### *Compromissione epatica*

Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione Child-Pugh), l'AUC è aumentata del 15% e la  $C_{max}$  del 13% e nelle pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh) l'AUC è aumentata del 8% e la  $C_{max}$  è diminuita del 13% rispetto alle pazienti con funzione epatica normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati effettuati studi per valutare il profilo farmacocinetico di olaparib nei pazienti pediatrici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Genotossicità

Olaparib non ha evidenziato alcun potenziale di mutagenicità, ma è risultato clastogenico in cellule di mammiferi *in vitro*. Quando è stato somministrato per via orale in ratti, olaparib ha indotto la formazione di micronuclei nel midollo osseo. Questa clastogenicità è compatibile con le proprietà farmacologiche note di olaparib e indica un potenziale rischio di genotossicità nell'uomo.

#### Tossicità a dosi ripetute

In studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 6 mesi condotti su ratti e cani, il trattamento orale con dosi giornaliere di olaparib è stato ben tollerato. In entrambe le specie, l'organo bersaglio primario più importante in termini di tossicità è stato il midollo osseo in associazione ad alterazioni dei parametri ematologici del sangue periferico. Queste alterazioni erano reversibili entro 4 settimane dall'interruzione della dose. Nei ratti sono stati osservati anche effetti degenerativi minimi sul tratto gastrointestinale. Questi risultati sono stati ottenuti a esposizioni inferiori rispetto a quelle osservate clinicamente. Gli studi che utilizzano cellule del midollo osseo umano hanno anche mostrato che l'esposizione diretta ad olaparib può causare tossicità per le cellule del midollo osseo nei saggi *ex vivo*.

#### Tossicologia riproduttiva

In uno studio sulla fertilità femminile, in cui dei ratti sono stati trattati fino all'impianto, benché sia stato osservato un estro prolungato in alcuni animali, le capacità di accoppiamento e la percentuale di gravidanze non sono state influenzate. Tuttavia, è stata osservata una lieve riduzione della sopravvivenza embrio-fetale.

In studi sullo sviluppo embrio-fetale di ratti, e a livelli di dose che non inducevano tossicità materna significativa, la somministrazione di olaparib ha causato una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e del peso corporeo dei feti, nonché anomalie dello sviluppo fetale, comprese malformazioni oculari significative (per esempio anoftalmia, microftalmia), malformazione delle vertebre/costole e anomalie viscerali e scheletriche.

#### Cancerogenicità

Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con olaparib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Copovidone  
Silice colloidale anidra  
Mannitolo  
Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro nero (E172) (solo per le compresse da 150 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister non perforato in Alu/Alu contenente 8 compresse rivestite con film.

Confezioni:

56 compresse rivestite con film (7 blister).

Confezione multipla contenente 112 compresse rivestite con film (2 confezioni da 56 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca UK Limited  
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Regno Unito

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
  - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
PAES: Al fine di definire ulteriormente l'efficacia a lungo termine di olaparib nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico sieroso di alto grado BRCA mutato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio D0816C00002, uno studio multicentrico randomizzato di fase III in doppio cieco controllato con placebo.  Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:	Giugno 2020
PAES: Al fine di definire ulteriormente l'efficacia di olaparib nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico sieroso di alto grado BRCA mutato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre, e presentare i risultati DI uno studio multicentrico di fase IV, in aperto, a singolo	



<p>braccio, non randomizzato, sulle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico con risposta completa o parziale a seguito di chemioterapia a base di platino e che sono portatrici della mutazione(i) di BRCA nella linea germinale o somatica con perdita di funzione.</p> <p>Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:</p>	<p>Settembre 2018</p>
<p>PAES: Al fine di definire ulteriormente l'efficacia di olaparib nelle pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR) di carcinoma ovarico di alto grado <i>BRCA</i> mutato non germinale nel setting di mantenimento e di investigare per la presenza di biomarcatori predittivi in questo gruppo di pazienti, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio D0816C00020 (OPINION), uno studio di fase IIIb a singolo braccio, in aperto, multicentrico di terapia di mantenimento sulle pazienti con recidiva platino sensibile(PSR) di carcinoma ovarico con mutazione BRCA non germinale che sono in risposta completa o parziale a seguito della chemioterapia a base di platino.</p> <p>Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:</p>	<p>Giugno 2021</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 50 mg capsule rigide  
olaparib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di olaparib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida  
448 capsule (4 flaconi da 112 capsule).

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza compresse salvo diversa indicazione del medico

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONE/ETICHETTA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 50 mg capsule rigide  
olaparib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di olaparib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida  
112 capsule

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza compresse salvo diversa indicazione del medico

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film  
olaparib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di olaparib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
56 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film  
olaparib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di olaparib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film  
56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA – con blue box****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film  
olaparib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di olaparib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla: 112 (2 confezioni da 56) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA – con blue box**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film  
olaparib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di olaparib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla: 112 (2 confezioni da 56) compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO INTERNO – senza blue box**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film  
olaparib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di olaparib.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

56 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****IMBALLAGGIO INTERNO – senza blue box****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film  
olaparib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di olaparib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

56 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non passare alla terapia con Lynparza capsule salvo diversa indicazione del medico

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/959/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 100 mg compresse  
olaparib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lynparza 150 mg compresse  
olaparib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Lynparza 50 mg capsule rigide olaparib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Lynparza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynparza
3. Come prendere Lynparza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lynparza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Lynparza e a cosa serve**

##### **Cos'è Lynparza e come agisce**

Lynparza contiene il principio attivo olaparib. Olaparib è un tipo di medicinale per il tumore chiamato inibitore della PARP (inibitore della poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi).

Nelle pazienti con mutazioni (modifiche) in alcuni geni chiamati *BRCA* (gene del tumore alla mammella), che sono a rischio di sviluppare alcune forme di tumore, gli inibitori della PARP sono in grado di innescare la morte delle cellule tumorali bloccando un enzima che aiuta la riparazione del DNA.

##### **A cosa serve Lynparza**

Lynparza è impiegato per il trattamento di un tipo di tumore ovarico chiamato "carcinoma ovarico *BRCA*-mutato". Viene usato quando il tumore ha risposto ad un precedente trattamento con chemioterapia standard a base di platino. Si utilizza un test per stabilire se una paziente ha un tumore *BRCA*-mutato.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynparza**

##### **Non prenda Lynparza:**

- se è allergica a olaparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2).

Non deve usare Lynparza se rientra in una delle condizioni sopra descritte. Se ha dei dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Lynparza.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima o durante il trattamento con Lynparza:

- se ha una conta delle cellule sanguigne bassa ai test di laboratorio. Questa può essere una bassa conta dei globuli rossi o bianchi, o una bassa conta delle piastrine. Per ulteriori informazioni su questi effetti indesiderati vedere paragrafo 4, inclusi anche i segni e i sintomi a cui ha bisogno di prestare attenzione (per esempio, febbre o infezione, ecchimosi o sanguinamento). Raramente questi possono essere un segno di problemi più gravi correlati al midollo osseo come la 'sindrome mielodisplastica' (SMD) o la 'leucemia mieloide acuta' (LMA).
- se presenta eventuali sintomi nuovi o un peggioramento di sintomi quali mancanza di respiro, tosse o sibili. Un piccolo numero di pazienti trattate con Lynparza ha riferito un'inflammatione dei polmoni (polmonite). La polmonite è una malattia grave che può richiedere spesso un trattamento in ospedale.

Se pensa di rientrare in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima o durante il trattamento con Lynparza.

### **Test ed esami**

Il medico prescriverà e controllerà gli esami del sangue prima e durante il trattamento con Lynparza.

Lei sarà sottoposta a un esame del sangue:

- prima del trattamento
- ogni mese durante il primo anno di trattamento
- ad intervalli regolari stabiliti dal medico dopo il primo anno di trattamento.

Se la conta delle cellule sanguigne scende a un livello basso, può aver bisogno di sottoporsi a una trasfusione di sangue (con cui riceverà sangue o un prodotto ematico da un donatore).

### **Altri medicinali e Lynparza**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali ottenuti senza una prescrizione medica e i prodotti erboristici, in quanto Lynparza può influire sul meccanismo d'azione di alcuni medicinali. Anche alcuni medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Lynparza.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo o intende assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- qualsiasi altro medicinale antitumorale
- un vaccino o un medicinale che sopprime il sistema immunitario, in quanto può essere necessario effettuare un accurato monitoraggio
- itraconazolo, fluconazolo - impiegati per il trattamento di infezioni fungine
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - impiegate per il trattamento di infezioni batteriche
- inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - impiegati per il trattamento di infezioni virali, incluse le infezioni da HIV
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - impiegate per il trattamento di infezioni batteriche, inclusa la tubercolosi (TB)
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital - impiegati come sedativi o per il trattamento di attacchi convulsivi ed epilessia
- rimedi erboristici contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - impiegati principalmente per il trattamento della depressione
- digossina, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – impiegati per il trattamento di malattie cardiache o pressione sanguigna alta



- bosentan – impiegato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa
- statine, per esempio simvastatina, pravastatina, rosuvastatina – impiegate per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue
- dabigatran – impiegato per fluidificare il sangue
- glibenclamide, metformina, repaglinide – impiegate per il trattamento del diabete
- alcaloidi dell'ergotamina – impiegati per il trattamento di emicrania e mal di testa
- fentanil – impiegato per il trattamento del dolore da tumore
- pimozone, quetiapina – impiegati per il trattamento dei problemi di salute mentale
- cisapride – impiegata per il trattamento di problemi di stomaco
- colchicina – impiegata per il trattamento della gotta
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus – impiegati per sopprimere il sistema immunitario
- metotrexato – impiegato per il trattamento di tumore, artrite reumatoide e psoriasi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati o qualsiasi altro medicinale. I medicinali elencati in questo foglio illustrativo non sono probabilmente gli unici che possono influire su Lynparza.

### **Lynparza con bevande**

Non bere succo di pompelmo durante il trattamento con Lynparza. Può influenzare il modo in cui il medicinale agisce.

### **Contracezione, gravidanza e allattamento**

- Non deve prendere Lynparza se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza. Questo perché può avere effetti nocivi sul bambino
- Deve evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Deve usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Non è noto se Lynparza possa influire sull'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali. Informi il medico se sta assumendo un contraccettivo ormonale, poiché potrebbe raccomandarle l'aggiunta di un metodo contraccettivo non ormonale.
- Deve sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere Lynparza, ad intervalli regolari durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Se inizia una gravidanza durante questo periodo di tempo, deve consultare immediatamente il medico.
- Non è noto se Lynparza passi nel latte materno. Non può allattare al seno durante il trattamento con Lynparza e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Informi il medico se intende allattare al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Lynparza può alterare la capacità di guidare i veicoli e di utilizzare i macchinari. In caso di capogiri, debolezza o stanchezza durante il trattamento con Lynparza, non deve guidare veicoli né utilizzare strumenti o macchinari.

## **3. Come prendere Lynparza**

Il medico ha prescritto Lynparza **capsule** soltanto per lei. Lynparza è anche disponibile in **compresse** da 100 mg e 150 mg.

- Le dosi di Lynparza capsule e compresse non sono le stesse.

L'assunzione della dose sbagliata o di una compressa al posto di una capsula può portare Lynparza a non funzionare adeguatamente o a causare più effetti indesiderati.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Come assumere questo medicinale**

- Prenda una dose (8 capsule) di Lynparza per bocca con acqua, una volta al mattino e una volta alla sera.

- Assuma Lynparza almeno un'ora dopo aver mangiato del cibo. Non mangi preferibilmente fino a 2 ore dopo l'assunzione di Lynparza.

#### **Qual è la dose da prendere**

- Il medico le dirà quante capsule di Lynparza prendere. È importante assumere ogni giorno la dose totale raccomandata. Deve proseguire il trattamento per il tempo indicato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.
- La dose raccomandata abituale è di 8 capsule (pari a 400 mg) da assumere per bocca due volte al giorno (per un totale di 16 capsule al giorno).

#### **Il medico può prescrivere una dose differente se:**

- ha problemi ai reni. Le verrà chiesto di prendere 6 capsule (300 mg) due volte al giorno – un totale di 12 capsule al giorno.
- sta assumendo alcuni medicinali che possono influire su Lynparza (vedere paragrafo 2).
- manifesta alcuni effetti indesiderati durante il trattamento con Lynparza (vedere paragrafo 4). Il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento per un breve periodo di tempo o definitivamente.

#### **Se prende più Lynparza di quanto deve**

Se assume una quantità superiore di Lynparza rispetto alla dose abituale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Lynparza**

Se dimentica di prendere Lynparza, assuma la dose abituale successiva, all'orario previsto. Non prenda una dose doppia (due dosi in una sola volta) per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10):

- sensazione di fiato corto, affaticamento, pallore o battito cardiaco accelerato – questi possono essere sintomi di una diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia).

**Non Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- reazioni allergiche (per es. orticaria, respirazione o deglutizione difficoltose, capogiri che possono essere segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità).

#### **Altri effetti indesiderati comprendono:**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10):

- nausea
- vomito
- stanchezza/debolezza
- cattiva digestione/bruciore di stomaco (dispepsia)
- perdita di appetito
- mal di testa
- disturbi del gusto (disgeusia)
- capogiri

- tosse
- diarrea. In caso di diarrea grave, contatti immediatamente il medico.

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- eruzione cutanea con prurito, su pelle arrossata e gonfia (dermatite)
- ferite alla bocca (ulcere a livello della bocca, stomatite)
- dolore nella zona dello stomaco sotto le costole (dolore addominale superiore).

Effetti indesiderati **comuni** che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- diminuzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia) – può manifestare i seguenti sintomi:
  - lividi o sanguinamento per un periodo di tempo più lungo rispetto al solito in caso di ferita
- conta bassa dei globuli bianchi (leucopenia, neutropenia o linfopenia) che può ridurre la sua capacità di combattere le infezioni e può essere associata a febbre
- aumento della creatinina nel sangue – questo esame è usato per verificare la funzione dei reni.

Effetti indesiderati **non comuni** che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- aumento delle dimensioni dei globuli rossi (non associato ad altri sintomi).

Il medico le prescriverà ogni mese gli esami del sangue per il primo anno di trattamento e successivamente a intervalli regolari. Il medico le riferirà eventuali alterazioni degli esami del sangue che potrebbero richiedere un trattamento.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, si rivolga immediatamente al medico.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Lynparza**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Gettare via tutte le capsule di Lynparza che sono state congelate.

Se preferito, può conservare Lynparza capsule fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 30°) fino a 3 mesi. Dopo questo periodo gettare via tutte le capsule che non sono state utilizzate. È raccomandato registrare la data in cui le capsule sono state rimosse dal frigorifero e la data dopo la quale devono essere gettate via.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Lynparza

Il principio attivo è olaparib. Ogni capsula rigida contiene 50 mg di olaparib.

Gli altri componenti (eccipienti) sono:

- Contenuto della capsula: lauroil macrogol-32 gliceridi.
- Involucro della capsula: ipromellosa, biossido di titanio (E171), gomma di gellano (E418), acetato di potassio.
- Inchiostro da stampa: shellac, ossido di ferro nero (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Lynparza e contenuto della confezione

Lynparza è una capsula rigida di colore bianco, opaca con "OLAPARIB 50 mg" e il logo di AstraZeneca stampati con inchiostro nero.

Lynparza è fornito in flaconi di plastica HDPE contenenti 112 capsule rigide. Una confezione contiene 448 capsule (4 flaconi da 112 capsule).

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България  
ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 10 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Lynparza 100 mg compresse rivestite con film Lynparza 150 mg compresse rivestite con film olaparib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Lynparza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynparza
3. Come prendere Lynparza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lynparza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

#### **1. Cos'è Lynparza e a cosa serve**

##### **Cos'è Lynparza e come agisce**

Lynparza contiene il principio attivo olaparib. Olaparib è un tipo di medicinale per il tumore chiamato inibitore della PARP (inibitore della poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi).

Gli inibitori della PARP possono distruggere le cellule tumorali che non sono capaci di riparare i danni del DNA. Queste cellule tumorali specifiche possono essere individuate in base a:

- risposta alla chemioterapia con platino o
- ricerca di geni difettosi per la riparazione del DNA, ad esempio geni *BRCA* (BReast CAncer – gene del tumore alla mammella).

##### **A cosa serve Lynparza**

Lynparza è impiegato per il trattamento del tumore ovarico ricomparso (recidiva). Può essere usato quando il tumore ha risposto ad un precedente trattamento con chemioterapia standard a base di platino.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Lynparza**

##### **Non prenda Lynparza**

- se è allergica a olaparib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- se sta allattando (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2)

Non deve usare Lynparza se rientra in una delle condizioni sopra descritte. Se ha dei dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Lynparza.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima o durante il trattamento con Lynparza:

- se ha una conta delle cellule sanguigne bassa ai test di laboratorio. Questa può essere una bassa conta dei globuli rossi o bianchi, o una bassa conta delle piastrine. Per ulteriori informazioni su questi effetti indesiderati vedere paragrafo 4, inclusi anche i segni e i sintomi a cui ha bisogno di prestare attenzione (per esempio, febbre o infezione, ecchimosi o sanguinamento). Raramente questi possono essere un segno di problemi più gravi correlati al midollo osseo come la 'sindrome mielodisplastica' (SMD) o la 'leucemia mieloide acuta' (LMA).
- se presenta eventuali sintomi nuovi o un peggioramento di sintomi quali mancanza di respiro, tosse o sibili. Un piccolo numero di pazienti trattate con Lynparza ha riferito un'inflammatione dei polmoni (polmonite). La polmonite è una malattia grave che può richiedere spesso un trattamento in ospedale.

Se pensa di rientrare in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima o durante il trattamento con Lynparza.

### **Test ed esami**

Il medico prescriverà e controllerà gli esami del sangue prima e durante il trattamento con Lynparza.

Lei sarà sottoposta a un esame del sangue:

- prima del trattamento
- ogni mese durante il primo anno di trattamento
- ad intervalli regolari stabiliti dal medico dopo il primo anno di trattamento.

Se la conta delle cellule sanguigne scende a un livello basso, può aver bisogno di sottoporsi a una trasfusione di sangue (con cui riceverà sangue o un prodotto ematico da un donatore).

### **Altri medicinali e Lynparza**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali ottenuti senza una prescrizione medica e i prodotti erboristici, in quanto Lynparza può influire sul meccanismo d'azione di alcuni medicinali. Anche alcuni medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Lynparza.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo o intende assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- qualsiasi altro medicinale antitumorale
- un vaccino o un medicinale che sopprime il sistema immunitario, in quanto può essere necessario effettuare un accurato monitoraggio
- itraconazolo, fluconazolo - impiegati per il trattamento di infezioni fungine
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - impiegate per il trattamento di infezioni batteriche
- inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - impiegati per il trattamento di infezioni virali, incluse le infezioni da HIV
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - impiegate per il trattamento di infezioni batteriche, inclusa la tubercolosi (TB)
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbital - impiegati come sedativi o per il trattamento di attacchi convulsivi ed epilessia
- rimedi erboristici contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - impiegati principalmente per il trattamento della depressione
- digossina, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – impiegati per il trattamento di malattie cardiache o pressione sanguigna alta
- bosentan – impiegato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa

- statine, per esempio simvastatina, pravastatina, rosuvastatina – impiegate per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue
- dabigatran – impiegato per fluidificare il sangue
- glibenclamide, metformina, repaglinide – impiegate per il trattamento del diabete
- alcaloidi dell'ergotamina – impiegati per il trattamento di emicrania e mal di testa
- fentanil – impiegato per il trattamento del dolore da tumore
- pimozone, quetiapina – impiegati per il trattamento dei problemi di salute mentale
- cisapride – impiegata per il trattamento di problemi di stomaco
- colchicina – impiegata per il trattamento della gotta
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus – impiegati per sopprimere il sistema immunitario
- metotrexato – impiegato per il trattamento di tumore, artrite reumatoide e psoriasi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati o qualsiasi altro medicinale. I medicinali elencati in questo foglio illustrativo non sono probabilmente gli unici che possono influire su Lynparza.

### **Lynparza con bevande**

Non bere succo di pompelmo durante il trattamento con Lynparza. Può influenzare il modo in cui il medicinale agisce.

### **Contracezione, gravidanza e allattamento**

- Non deve prendere Lynparza se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza. Questo perché può avere effetti nocivi sul bambino
- Deve evitare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Deve usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con questo medicinale e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Non è noto se Lynparza possa influire sull'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali. Informi il medico se sta assumendo un contraccettivo ormonale, poiché potrebbe raccomandarle l'aggiunta di un metodo contraccettivo non ormonale.
- Deve sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere Lynparza, ad intervalli regolari durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Se inizia una gravidanza durante questo periodo di tempo, deve consultare immediatamente il medico.
- Non è noto se Lynparza passi nel latte materno. Non può allattare al seno durante il trattamento con Lynparza e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Informi il medico se intende allattare al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Lynparza può alterare la capacità di guidare i veicoli e di utilizzare i macchinari. In caso di capogiri, debolezza o stanchezza durante il trattamento con Lynparza, non deve guidare veicoli né utilizzare strumenti o macchinari.

## **3. Come prendere Lynparza**

Il medico ha prescritto Lynparza **compresse rivestite con film** soltanto per lei. Lynparza è anche disponibile in **capsule** da 50 mg.

- Le dosi di Lynparza compresse e capsule non sono le stesse.
- L'assunzione della dose sbagliata o di una capsula al posto di una compressa può portare Lynparza a non funzionare adeguatamente o a causare più effetti indesiderati.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Come assumere questo medicinale**

- Le compresse di Lynparza devono essere assunte intere indipendentemente dai pasti.



- Lynparza deve essere assunto una volta al mattino e una volta alla sera.
- Non masticare, schiacciare, sciogliere o dividere le compresse in quanto ciò può influire sulla velocità di assorbimento del medicinale nel corpo.

#### **Qual è la dose da prendere**

- Il medico le dirà quante compresse di Lynparza prendere. È importante assumere ogni giorno la dose totale raccomandata. Deve proseguire il trattamento per il tempo indicato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.
- La dose raccomandata abituale è 300 mg (2 compresse da 150 mg) due volte al giorno – per un totale di 4 compresse al giorno.

#### **Il medico può prescrivere una dose differente se:**

- ha problemi ai reni. Dovrà assumere 200 mg (2 compresse da 100 mg) due volte al giorno – per un totale di 4 compresse al giorno.
- sta assumendo alcuni medicinali che possono influire su Lynparza (vedere paragrafo 2).
- manifesta alcuni effetti indesiderati durante il trattamento con Lynparza (vedere paragrafo 4). Il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento per un breve periodo di tempo o definitivamente.

#### **Se prende più Lynparza di quanto deve**

Se assume una quantità superiore di Lynparza rispetto alla dose abituale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Lynparza**

Se dimentica di prendere Lynparza, assuma la dose abituale successiva, all'orario previsto. Non prenda una dose doppia (due dosi in una sola volta) per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10):

- sensazione di fiato corto, affaticamento, pallore o battito cardiaco accelerato – questi possono essere sintomi di una diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia).

**Non Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- reazioni allergiche (per es. orticaria, respirazione o deglutizione difficoltose, capogiri che possono essere segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità).

#### **Altri effetti indesiderati comprendono:**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10):

- nausea
- vomito
- stanchezza/debolezza
- cattiva digestione/bruciore di stomaco (dispepsia)
- perdita di appetito
- mal di testa
- disturbi del gusto (disgeusia)

- capogiri
- tosse
- diarrea. In caso di diarrea grave, contatti immediatamente il medico.

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- eruzione cutanea con prurito, su pelle arrossata e gonfia (dermatite)
- ferite alla bocca (ulcere a livello della bocca, stomatite)
- dolore nella zona dello stomaco sotto le costole (dolore addominale superiore).

Effetti indesiderati **comuni** che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- diminuzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia) – può manifestare i seguenti sintomi:
  - lividi o sanguinamento per un periodo di tempo più lungo rispetto al solito in caso di ferita
- conta bassa dei globuli bianchi (leucopenia, neutropenia o linfopenia) che può ridurre la sua capacità di combattere le infezioni e può essere associata a febbre
- aumento della creatinina nel sangue – questo esame è usato per verificare la funzione dei reni.

Effetti indesiderati **non comuni** che possono essere rilevati dagli esami del sangue:

- aumento delle dimensioni dei globuli rossi (non associato ad altri sintomi).

Il medico le prescriverà ogni mese gli esami del sangue per il primo anno di trattamento e successivamente a intervalli regolari. Il medico le riferirà eventuali alterazioni degli esami del sangue che potrebbero richiedere un trattamento.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, si rivolga immediatamente al medico.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Lynparza**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad.e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Lynparza**

Il principio attivo è olaparib

- Ogni compressa rivestita con film di Lynparza 100 mg contiene 100 mg di olaparib.

- Ogni compressa rivestita con film di Lynparza 150 mg contiene 150 mg di olaparib.

Gli altri componenti (eccipienti) sono:

- Nucleo della compressa: copovidone, silice colloidale anidro, mannitolo, sodio stearil fumarato.
- Rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol 400, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172) (solo per le compresse da 150 mg).

### **Descrizione dell'aspetto di Lynparza e contenuto della confezione**

Lynparza compresse da 100 mg sono compresse rivestite con film, biconvesse, ovali, di colore da giallo a giallo scuro, con "OP100" inciso su un lato e lisce sull'altro lato.

Lynparza compresse da 150 mg sono compresse rivestite con film, biconvesse, ovali, di colore da verde a verde/grigio, con "OP150" inciso su un lato e lisce sull'altro lato.

Lynparza è fornito in confezioni contenenti 56 compresse rivestite con film (7 blister da 8 compresse ciascuno) o in confezioni multiple contenenti 112 (2 confezioni da 56) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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

#### **Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.