

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynparza 50 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg olaparibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Balta matinė, 0 dydžio kietoji kapsulė, juodais dažais paženklinta „OLAPARIB 50 mg“ ir AstraZeneca logotipu.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lynparza skirtas suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu BRCA mutavusiu (germinacinių ir/ar somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurioms po chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platina, yra pasireiškusi visiška arba dalinė reakcija į gydymą, palaikomajai monoterapijai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lynparza vartojimą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Prieš skiriant Lynparza reikia įsitikinti, kad yra jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) mutacija (germinacinių arba navikinių ląstelių). Ar yra BRCA mutacija, būtina tirti patyrusioje laboratorijoje validuotu metodu (žr. 5.1 skyrių).

Pacienčių, sergančių navikais su somatinėmis BRCA mutacijomis, gydymo duomenų yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

BRCA mutacijų turinčioms pacientėms būtina atlikti genetinį tyrimą vietine tvarka.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Lynparza dozė yra po 400 mg (aštuonias kapsules) 2 kartus per parą (paros dozė – 800 mg).

Vartoti Lynparza reikia pradėti praėjus ne daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatų, kurso dozės.

Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti. Lynparza vartojimo pakartotiniame gydyme po atkryčio duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

### *Svarbūs Lynparza kapsulių ir tablečių dozavimo skirtumai*

Lynparza kapsulių (50 mg) negalima keisti Lynparza tabletėmis (100 mg ar 150 mg) pagal vienodą miligramų skaičių, nes šių farmacinių formų dozavimas ir biologinis įsisavinamumas skiriasi. Būtina laikytis specifinių kiekvienos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

### *Praleista dozė*

Jeigu pacientė praleido vieną Lynparza dozę, tai turi gerti kitą įprastą dozę įprastu laiku.

### *Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų*

Gydymą galima laikinai sustabdyti siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas (pvz., pykinimą, vėmimą, viduriavimą, anemiją), taip pat galima svarstyti galimybę sumažinti dozę (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama sumažinta dozė yra po 200 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 400 mg).

Prireikus dar kartą sumažinti dozę, rekomenduojama skirti po 100 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 200 mg).

### *Dozės koregavimas kartu vartojant CYP3A inhibitorių*

Vaistinių preparatų, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu vartoti nerekomenduojama, todėl būtina įvertinti kitokio gydymo galimybes. Jeigu būtina kartu vartoti vaistinį preparatą, kuris stipriai slopina CYP3A, tai Lynparza dozę rekomenduojama sumažinti iki po 150 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 300 mg). Jeigu būtina kartu vartoti vaistinį preparatą, kuris vidutiniškai slopina CYP3A, tai Lynparza dozę rekomenduojama sumažinti iki po 200 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 400 mg) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvas amžius*

Senyvosms pacientėms pradinės dozės koreguoti nereikia. Vartojimo 75 metų ir vyresnėms pacientėms klinikinių duomenų yra nedaug.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 31 iki 50 ml/min.), rekomenduojama Lynparza dozė yra po 300 mg 2 kartus per parą (atitinka 600 mg suminę paros dozę) (žr. 5.2 skyrių).

Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 51 iki 80 ml/min.), galima vartoti tokią pačią Lynparza dozę.

Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, įskaitant sergančias galutinės stadijos inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas  $\leq$  30 ml/min.), Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes saugumas ir farmakokinetika jų organizme neištirti. Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, galima vartoti Lynparza tik jei nauda viršija galimą riziką. Būtina nuolat tirti jų inkstų funkciją ir stebėti, ar nėra nepageidaujamų reiškinių.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientėms, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (A arba B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), galima vartoti nekoreguotą Lynparza dozę (žr. 5.2 skyrių). Pacientėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes saugumas ir farmakokinetika jų organizme neištirti.

#### *Ne europidų rasės pacientėms*

Vartojimo ne europidų rasės pacientėms klinikinių duomenų yra nedaug, tačiau dėl rasės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientės, kurių fizinio aktyvumo būklė 2-4 balų*

Pacienčių, kurių fizinio aktyvumo būklė vertinama 2-4 balais, gydymo duomenų yra labai nedaug.

### Vaikų populiacija

Lynparza saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Lynparza vartojamas per burną.

Dėl maisto įtakos olaparibo absorbcijai Lynparza reikia vartoti praėjus bent 1 val. po valgio. Paskui pageidautina nevalgyti iki 2 val.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Gydyimo metu ir 1 mėn. po paskutinės dozės negalima žindyti (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Hematotoksinis poveikis

Buvo atvejų, kai vartojant Lynparza pasireiškė hematotoksinis poveikis – nustatyta lengvo arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio pagal CTCAE kriterijus) anemijos, neutropenijos, trombocitopenijos ar limfopenijos klinikinė diagnozė ir (arba) laboratoriniai duomenys. Lynparza negalima pradėti vartoti tol, kol praeis ankstesnio priešvėžinio gydymo sukeltas hematotoksinis poveikis (hemoglobino, trombocitų ir neutrofilų kiekių pokyčiai turi būti ne didesnio kaip 1 laipsnio pagal CTCAE). Prieš skiriant šio vaistinio preparato, kas mėnesį pirmuosius 12 jo vartojimo mėnesių ir periodiškai vėliau rekomenduojama tirti pilną kraujo vaizdą siekiant pastebėti klinikai reikšmingus bet kurio rodiklio pokyčius gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Pasireiškus sunkiam hematotoksiniam poveikiui arba priklausomybei nuo kraujo perpylimų, reikia laikinai sustabdyti Lynparza vartojimą ir atlikti būtinus hematologinius tyrimus. Jeigu 4 savaites laikinai nevartojus Lynparza kraujo rodikliai išlieka kliniškai nenormalūs, rekomenduojama kaulų čiulpų ir (arba) kraujo citogenetinę analizę.

#### Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Mielodisplazinis sindromas arba ūminė mieloidinė leukemija (MDS/ŪML) užfiksuoti < 1,5 % pacienčių, vartojusių Lynparza monoterapijai klinikinių tyrimų metu, įskaitant ilgalaikio išgyvenimo stebėjimą (dauguma tokių atvejų baigėsi mirtimi). MDS ar ŪML pasireiškėdavo olaparibo vartojus nuo < 6 mėn. iki > 2 metų. Visos tokios pacientės turėjo potencialių veiksnių, galėjusių paskatinti MDS ar ŪML; joms anksčiau taikyta chemoterapija platinos preparatais. Be to, daugelis buvo gydytos kitais DNR pažeidžiančiais preparatais ir spinduliais. Dauguma jų buvo jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) germinacinių ląstelių mutacijos Nr. 1 arba Nr. 2 (*gBRCA 1/2*) nešiotojos. Kai kurių anamnezėje anksčiau buvo užfiksuotas kitas vėžys arba kaulų čiulpų displazija. Lynparza vartojančiai pacientei patvirtinus MDS ir (arba) ŪML, rekomenduojama nutraukti Lynparza vartojimą ir atitinkamai gydyti.

#### Pneumonitas

Klinikinių tyrimų metu < 1 % Lynparza vartojusių pacienčių nustatytas pneumonitas, buvo ir mirties atvejų. Vis dėlto pranešimai apie pneumonitą nebuvo nuoseklaus klinikinio pobūdžio, o įtakos jo pasireiškimui galėjo turėti įvairūs predisponuojantys veiksniai, t.y. plaučių vėžys ir (arba) metastazės plaučiuose, kitos plaučių ligos, rūkymas, ankstesnė chemoterapija ir radioterapija. Jeigu pasunkėtų kvėpavimo sutrikimų simptomai ar pasireikštų naujų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas) arba būtų rasta radiologinių krūtinės ląstos anomalijų, reikia laikinai sustabdyti Lynparza vartojimą ir nedelsiant iširti pacientę. Jeigu pneumonito diagnozė būtų patvirtinta, reikia visai nutraukti Lynparza vartojimą ir atitinkamai gydyti.

#### Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Dėl veikimo mechanizmo (PARP slopinimo) nėščios moters vartojama Lynparza gali pakenkti vaisiui. Žiurkių ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad olaparibas blogina embriono ir vaisiaus išgyvenimą bei sukelia

didelių vaisiaus apsigimimų esant mažesnėms ekspozicijoms negu turėtų susidaryti rekomenduojamą dozę (po 400 mg 2 kartus per parą) vartojantiems žmonėms.

#### Nėštumas ir kontracepcija

Lynparza negalima vartoti nėštumo laikotarpiu bei patikimos kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims. Patikima kontracepcija taip pat būtina 1 mėn. po paskutinės Lynparza dozės pavartojimo (žr. 4.6 skyrių).

#### Sąveika

Lynparza nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A (žr. 4.5 skyrių). Jeigu vaistinį preparatą, kuris stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu vartoti būtina, tai Lynparza dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Lynparza nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie vidutiniškai arba stipriai indukuoja CYP3A. Jeigu Lynparza vartojančiai pacientei būtinas vaistinis preparatas, kuris vidutiniškai arba stipriai indukuoja CYP3A, tai žinotina, jog Lynparza veiksmingumas gali gerokai sumažėti (žr. 4.5 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Farmakodinaminė sąveika

Olaparibo derinių su kitais vaistiniais preparatais nuo vėžio, įskaitant pažeidžiančius DNR, klinikiniai tyrimai rodo stipresnį ir ilgesnės trukmės toksinį poveikį kaulų čiulpams. Rekomenduojama Lynparza monoterapijos dozė netinka vartoti kartu su kitais kaulių čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais nuo vėžio.

Olaparibo vartojimas derinyje su vakcinomis ar imunosupresantais netirtas. Dėl to šių vaistinių preparatų kartu su Lynparza skiriama atsargiai, atidžiai stebint pacientę.

#### Farmakokinetinė sąveika

##### *Kitų vaistinių preparatų įtaka olaparibo poveikiui*

Olaparibo metaboliniam klirensui svarbiausi izofermentai yra CYP3A4/5.

Klinikinio tyrimo CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo įtakai įvertinti metu kartu vartoto olaparibo vidutinė  $C_{max}$  padidėjo 42 % (90 % PI – nuo 33 iki 52 %), o vidutinis AUC – 170 % (90 % PI – nuo 144 % iki 197 %). Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai (pvz., itrakonazolo, telitromicino, klaritromicino, proteazės inhibitorių, kurių poveikis stiprinamas ritonaviru ar kobicistatu, bocepreviro, telapreviro) arba vidutiniškai (pvz., eritromicino, diltiazemo, flukonazolo, verapamilio) slopina šį izofermentą, kartu su Lynparza vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vaistinių preparatų, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu vartoti būtina, tai Lynparza dozę reikia sumažinti: kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais rekomenduojama vartoti po 150 mg Lynparza 2 kartus per parą (paros dozė – 300 mg), o kartu su vidutiniais CYP3A inhibitoriais – po 200 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 400 mg) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Be to, vartojant Lynparza nerekomenduojama gerti greipfrutų sulčių, kadangi jos slopina CYP3A.

Klinikinio tyrimo CYP3A induktoriaus rifampicino įtakai įvertinti metu nustatyta, kad vidutinė kartu vartoto olaparibo  $C_{max}$  sumažėjo 71 % (90 % PI: 76-67 %), o vidutinis AUC – 87 % (90 % PI: 89-84 %). Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja šį izofermentą (pvz., fenitoino, rifampicino, rifapentino, karbamazepino, nevirapino, fenobarbitalio ir jonažolės) kartu su Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes gali gerokai sumažėti Lynparza veiksmingumas. Vaistinių preparatų, kurių sukeliama indukcija yra nuo vidutinės iki stiprios (pvz., efavirenzo ir rifabutino), įtaka Lynparza ekspozicijai kiekybiškai neįvertinta, todėl jų vartoti kartu su Lynparza taip pat nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

##### *Olaparibo įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui*

Žinoma, kad olaparibas slopina CYP3A4 *in vitro* ir manoma, kad jis silpnai slopina CYP3A *in vivo*. Dėl to kartu su olaparibu vartojant jautrių arba siaurą terapinę platumą turinčių CYP3A substratų (pvz., simvastatiną, cisapridą, ciklosporiną, skalsių alkaloidų, fentanilį, pimozidą, sirolimužą, takrolimužą ar kvetiapiną) būtinos atsargumo priemonės. Pacientėms, kurios kartu su olaparibu vartoja siaurą terapinę platumą turinčių CYP3A substratų, būtinas atitinkamas klinikinis stebėjimas.

*In vitro* nustatyta CYP1A2, 2B6 ir 3A4 indukcija (iš jų labiausiai tikėtina yra kliniškai reikšminga CYP2B6 indukcija). Taip pat negalima atmesti olaparibo sukeltos CYP2C9, CYP2C19 ir P gp indukcijos galimybės. Dėl to kartu vartojamas olaparibas gali sumažinti šių metabolizmo fermentų ir baltymo nešiklio substratų ekspoziciją. Be to, kartu vartojant olaparibą gali sumažėti kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumas (taip pat žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

*In vitro* olaparibas slopina išpumpuojantį nešiklį P gp ( $SK_{50} = 76 \mu M$ ), todėl negalima atmesti jo kliniškai reikšmingos sąveikos su P gp substratais (pvz., simvastatinu, pravastatinu, dabigatranu, digoksinu ir kolchicinu) galimybės. Pacientėms, kurios kartu vartoja šių vaistinių preparatų, būtinas atitinkamas kliniškas stebėjimas.

Nustatyta, kad *in vitro* olaparibas slopina BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ir MATE2K. Negalima atmesti galimybės, kad olaparibas gali didinti BCRP substratų (pvz., metotreksato, rozuvastatino), OATP1B1 substratų (pvz., bozentano, glibenklamido, repaglinido, statinų, valsartano), OCT1 substratų (pvz., metformino), OCT2 substratų (pvz., serumo kreatinino), OAT3 substratų (pvz., furozemido ir metotreksato), MATE1 substratų (pvz., metformino) ir MATE2K substratų (pvz., metformino) ekspoziciją. Ypatinių atsargumo priemonių reikia olaparibo vartojant kartu su bet kuriuo statinu.

#### *Deriniai su anastrozolu, letrozolu ir tamoksifenu*

Atliktas olaparibo derinių su anastrozolu, letrozolu ir tamoksifenu poveikio kliniškas tyrimas. Reikšmingos sąveikos su anastrozolu ir letrozolu nenustatyta, o tamoksifenas sumažino olaparibo ekspoziciją 27 %. Šio poveikio kliniška reikšmė nežinoma. Olaparibas tamoksifeno farmakokinetikos nekeičia.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi nepastoti, kol vartoja Lynparza; nėščių moterų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima. Visoms vaisingoms moterims būtina atlikti nėštumo testą prieš jį paskiriant. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartoja Lynparza, ir 1 mėn. po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių). Negalima atmesti galimybės, kad olaparibas gali sumažinti CYP2C9 substratų ekspoziciją dėl šio fermento indukcijos, todėl kartu su olaparibu vartojamų kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali būti mažesnis. Dėl to būtina apsvarstyti poreikį taikyti papildomą nehormoninę kontracepciją ir reguliariai kartoti nėštumo testą gydymo metu (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai – sunkų teratogeninį poveikį žiurkėms ir poveikį jų embrionų ir vaisių išgyvenimui, kai sisteminė vaikingų patelių ekspozicija buvo mažesnė negu terapines dozes vartojančių žmonių (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie olaparibo vartojimą nėštumo metu nėra, tačiau, atsižvelgiant į olaparibo veikimo mechanizmą, nėštumo metu bei patikimos kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims Lynparza vartoti negalima. Patikima kontracepcija taip pat būtina 1 mėn. po paskutinės šio vaistinio preparato dozės pavartojimo (daugiau informacijos apie kontracepciją ir nėštumo testus pateikiama ankstesniame paragrafe „Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija“).

### Žindymas

Nėra tyrimų duomenų apie tai, ar olaparibas išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar olaparibas / jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į Lynparza farmakologines savybes, negalima vartoti šio vaistinio preparato žindymo laikotarpiu ir negalima žindyti 1 mėn. po paskutinės jo dozės pavartojimo (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Poveikio vaisingumui kliniškių duomenų nėra. Gyvūnų tyrimai poveikio pastojimui neparodė, tačiau parodė kenksmingą poveikį embrionų ir vaisių išgyvenimui (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Lynparza gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Lynparza vartojančioms pacientėms gali pasireikšti nuovargis, astenija ar svaigulys. Pasireiškus šių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Lynparza monoterapijos metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniausiai buvo lengvo ar vidutinio laipsnio (1 arba 2 pagal CTCAE kriterijus), dėl jų nutraukti šio vaistinio preparato vartojimo dažniausiai nereikėdavo. Lynparza monoterapijos klinikinių tyrimų metu dažniausiai ( $\geq 10\%$ ) pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dispepsija, nuovargis, galvos skausmas, disgeuzija, sumažėjęs apetitas, svaigulys ir anemija.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Lynparza saugumo vertinimas remiasi bendrais 1248 pacienčių, vartojusių rekomenduojamą Lynparza dozę monoterapijai klinikinių tyrimų metu pagal šią indikaciją, duomenimis.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos Lynparza monoterapijos klinikinių tyrimų metu, kai pacienčių ekspozicija buvo žinoma. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų grupes MedDRA pasirinktiniais terminais. Kiekvienoje organų sistemų grupėje pasirinktini terminai pateikiami mažėjančio dažnio ir paskui mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (pagal turimus duomenis apskaičiuoti negalima).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

	Nepageidaujamos reakcijos	
MedDRA organų sistemų klasė	Bendras visų laipsnių CTCAE dažnis	3 ir didesnio laipsnio CTCAE dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Anemija <sup>a</sup> <b>Dažni</b> Neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Limfopenija	<b>Labai dažni</b> Anemija <sup>a</sup> <b>Dažni</b> Neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Limfopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	<b>Dažni</b> Išbėrimas <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Padidėjęs jautrumas <sup>a</sup> , dermatitas <sup>a</sup>	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Sumažėjęs apetitas	<b>Nedažni</b> Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Svaigulys, galvos skausmas, disgeuzija	<b>Nedažni</b> Svaigulys, galvos skausmas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Kosulys <sup>a</sup>	<b>Nedažni</b> Kosulys <sup>a</sup>
Virškinimo trakto sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija <b>Dažni</b> Stomatitas, viršutinės pilvo dalies skausmas	<b>Dažni</b> Vėmimas, viduriavimas, pykinimas <b>Nedažni</b> Stomatitas, viršutinės pilvo dalies skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<b>Labai dažni</b> Nuovargis (įskaitant asteniją)	<b>Dažni</b> Nuovargis (įskaitant asteniją)
Tyrimai	<b>Dažni</b> Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje <b>Nedažni</b> Padidėjęs vidutinis eritrocitų tūris <sup>b</sup>	<b>Nedažni</b> Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

<sup>a</sup> Anemija apima šiuos pasirinktinus terminus (PT): anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, eritropenija ir sumažėjęs hematokritas. Neutropenija apima šiuos pasirinktinus terminus (PT): neutropenija, granulocitopenija, sumažėjęs granulocitų kiekis ir sumažėjęs neutrofilų kiekis, febrili neutropenija, neutropeninė infekcija ir neutropeninis sepsis. Trombocitopenija apima šiuos PT: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjusi trombocitų gamyba ir sumažėjęs plateletkritis. Leukopenija apima šiuos PT: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis. Kosulys apima šiuos PT: kosulys ir kosulys su skrepliais. Išbėrimas apima šiuos PT: išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išplitęs išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimas mazgeliais, niežintis išbėrimas, eksfoliacinis išbėrimas ir išplitusi eritema. Padidėjęs jautrumas apima šiuos PT: padidėjęs jautrumas ir padidėjęs jautrumas vaistui. Dermatitas apima šiuos PT: dermatitas, alerginis dermatitas ir eksfoliacinis dermatitas.



- <sup>b</sup> Rodo laboratorinius pokyčius (padidėjusį vidutinį eritrocitų tūrį palyginus su pradiniu ir virš viršutinės normos ribos [VNR]), neužfiksuotus kaip nepageidaujamos reakcijos.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Hematotoksinis poveikis*

Anemija ir kitoks hematotoksinis poveikis dažniausiai būdavo lengvo (1 arba 2 CTCAE) laipsnio, tačiau gauta ir pranešimų apie 3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimus. Klinikinių tyrimų metu dažniausia  $\geq 3$  CTCAE laipsnio nepageidaujama reakcija buvo anemija. Laiko iki pirmojo anemijos pasireiškimo mediana buvo maždaug 4 savaitės (iki CTCAE  $\geq 3$  laipsnio anemijos – maždaug 7 savaitės). Pasireiškus anemijai, buvo laikinai nutrauktas vaistinio preparato vartojimas arba sumažinta jo dozė (žr. 4.2 skyrių), prireikus perpilta kraujo. Tyrimo Nr. 19 metu anemijos dažnis buvo 22,8 % (CTCAE  $\geq 3$  laipsnio – 7,4 %), o laikino vartojimo nutraukimo, sumažinimo ar vartojimo visam laikui nutraukimo dėl anemijos – atitinkamai 2,9 %, 3,7 % ir 0 %. 10,3 % olaparibą vartojusių pacienčių gydymo metu vieną ar kelis kartus teko perpilti kraujo. Nustatytas ryšys tarp olaparibo ekspozicijos ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimo. Lynparza klinikinių tyrimų metu  $\geq 2$  CTCAE laipsnio pokyčių (sumažėjimas palyginus su pradiniais rodikliais) nustatyta: hemoglobino koncentracijos – 20 %, absoliutaus neutrofilų skaičiaus – 15 %, trombocitų skaičiaus – 5 %, limfocitų skaičiaus – 30 % ir leukocitų skaičiaus – 20 % atvejų (visi % apytikriai).

Vidutinio eritrocitų tūrio, kuris iš pradžių buvo sumažėjęs arba normalus, padidėjimas virš VNR nustatytas maždaug 55 % atvejų. Baigus gydymą, šis rodiklis sunormalėdavo, klinikinių pasekmių nenustatyta.

Prieš pradėdant gydymą, pirmuosius 12 gydymo mėnesių kas mėnesį ir vėliau periodiškai rekomenduojama tirti visų kraujo kūnelių kieki, kad gydant būtų galima nustatyti klinikai reikšmingus bet kurio rodiklio pokyčius, dėl kurių gali tekti laikinai nevartoti vaistinio preparato, sumažinti jo dozę ir (arba) atitinkamai gydyti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Kiti laboratoriniai duomenys*

Lynparza klinikinių tyrimų metu  $\geq 2$  CTCAE laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje, palyginus su pradine, pokyčių (padidėjimo) dažnis buvo 15 %. Dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo duomenimis, šios koncentracijos, palyginus su pradine, padidėjimo mediana siekė iki 23 %, ji ilgainiui išliko panaši, o baigus gydymą pasidarė tokia kaip buvo iš pradžių ir neturėjo pastebimų klinikinių pasekmių. 90 % pacienčių pradinė kreatinino koncentracija buvo CTCAE 0 laipsnio, 10 % – CTCAE 1 laipsnio.

#### *Pykinimas ir vėmimas*

Pykinimas daugumai pacienčių pasireiškė labai anksti (pirmą kartą – pirmą Lynparza vartojimo mėnesį). Vėmimas daugumai pacienčių pasireiškė anksti (pirmą kartą – per pirmus 2 Lynparza vartojimo mėnesius). Nustatyta, kad tiek pykinimas, tiek vėmimas daugumai pacienčių atsirasdavo su pertraukomis, šiuos sutrikimus galima susilpninti ar pašalinti laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, sumažinus dozę ir (arba) vaistiniaisiais preparatais nuo vėmimo. Profilaktikos vėmimą slopinančiais vaistiniaisiais preparatais nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikų tyrimų neatlikta.

#### *Kitos ypatingos populiacijos*

Saugumo senyvos (75 metų ir vyresnėms) bei ne europidų rasės pacientėms duomenų yra nedaug.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo simptomų nenustatyta, specifinio gydymo perdozavus Lynparza nėra. Perdozavus gydytojas turi taikyti pacientei bendras palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio, ATC kodas – L01XX46.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Olaparibas stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas slopina atrinktų navikinių ląstelių linijų augimą *in vitro* bei navikų augimą *in vivo*, veikdamas vienas arba kartu su iširta chemoterapija.

PARP yra būtinos veiksmingai vienos DNR grandinės pažeidimų reparacijai. Kad vyktų reparacija, po chromatino modifikavimosi PARP turi modifikuoti pačios save, disocijuoti nuo DNR ir taip palengvinti prieigą bazių išpjovimo ir reparacijos (angl. *base excision repair*, toliau – BER) fermentams. Olaparibas, prisijungęs prie su DNR susijusios PARP aktyviojo centro, neleidžia PARP disocijuoti ir pritvirtina jas prie DNR, todėl blokuoja reparaciją. Tuomet besidalijančios ląstelės replikacijos šakutei pasiekus prie DNR prisijungusią PARP, atsiranda dvigubos DNR grandinės nutrūkimų (angl. *double strand breaks*, toliau – DSB). Sveikose ląstelėse šie dvigubos DNR grandinės nutrūkimai veiksmingai pataisomi vykstant homologinei rekombinacinei reparacijai (angl. *homologous recombination repair*, toliau – HRR), kuriai būtina BRCA 1 ir 2 genų veikla. Jeigu BRCA 1 arba 2 genas nefunkcionuoja, tai DNR DSB reparacija HRR būdu vykti negali. Jo vietoje aktyvinami kiti reparacijos būdai, linkę klaidoms, pvz., nehomologinio galo prijungimas (angl. *non homologous end joining*, toliau – NHEJ), todėl genomas pasidaro nestabilus. Po daugelio replikacijos ciklų genomo nestabilumas gali pasiekti su ląstelės gyvavimu nesuderinamą lygį ir sukelti piktybinių ląstelių žuvimą, kadangi jose DNR pažeidimų būna daugiau negu sveikose.

Po gydymo platina olaparibas sulėtino modelių *in vivo*, stokojančių BRCA, navikų progresavimą ir padidino bendrą išgyvenimą (palyginus su atskirai vartota platina).

#### BRCA mutacijos nustatymas

Pacientės laikomos tinkamomis vartoti Lynparza tinkamai validuotu testu patvirtinus arba įtarus kenksmingą (t.y. sutrikdančią normalią geno funkciją) germinacinės linijos arba navikinių ląstelių BRCA mutaciją.

#### Klinikinis veiksmingumas

Olaparibo saugumas ir veiksmingumas platinai jautraus atsinaujinusio (angl. *platinum sensitive relapsed*, toliau – PSR) didelio piktybiškumo laipsnio serozinio kiaušidžių, įskaitant kiaušintakių, ir pirminio pilvaplėvės vėžio palaikomajam gydymui po terapijos dviem ar daugiau deriniais, turinčiais platinos preparatų, tirtas atliekant II fazės randomizuotą dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą Nr. 19. Jo metu lygintas olaparibo ir placebo veiksmingumas palaikomajam gydymui, kol liga pradės progresuoti. Tyrime dalyvavo 265 PSR seroziniu kiaušidžių vėžiu sirgusios pacientės, įtrauktos esant visiškai reakcijai į gydymą (angl. *complete response*, toliau – CR) arba dalinei reakcijai į gydymą (angl. *partial response*, toliau – PR), patvirtintam pagal RECIST ir (arba) CA-125 kriterijus, nustatytus ginekologinio vėžio draugijos (angl. *Gynecologic Cancer InterGroup*, GCIG) (bent 50 % sumažėjusi CA-125 koncentracija, palyginus su buvusia iki gydymo, patvirtinta po 28 dienų), po dviejų ar daugiau chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos preparato, kursų (136 vartojo olaparibo ir 129 – placebo). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *progression-free survival*, toliau – PFS) tyrėjo vertinimu pagal RECIST 1.0 metodiką. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyventas laikotarpis (angl. *overall survival*, toliau – OS), ligos suvaldymo dažnis (angl. *disease control rate*, toliau – DCR), apibrėžtas kaip patvirtintas CR/PR + SD (angl. *stable disease*, stabili liga), su liga susijusi gyvenimo kokybė (angl. *health related quality of life*, toliau – HRQoL) bei su liga susiję simptomai. Be to, atliktos tolesnės laikotarpio nuo randomizacijos iki pirmojo vėlesnio gydymo pradžios arba mirties (angl. *time from randomisation to start of first subsequent therapy or death*, toliau – TFST) ir laikotarpio nuo randomizacijos

iki antrojo vėlesnio gydymo pradžios arba mirties (angl. *time from randomisation to start of second subsequent therapy or death*, toliau – TSST), kuris yra PFS2 aproksimacija, žvalgomosios analizės.

Buvo įtrauktos tik tos PSR vėžiu sirgusios pacientės, kurioms po paskutinio chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platina, kurso nustatyta reakcija į gydymą, ir kurių liga buvo iš dalies jautri platinos preparatams (intervalas be jų – 6-12 mėn.) ar visiškai jautri platinos preparatams (intervalas be jų – daugiau kaip 12 mėn.). Pacienčių, anksčiau vartojusių olaparibo arba kitų PARP inhibitorių, neįtraukta. Anksčiau bevacizumabo vartojusios pacientės būdavo įtraukiamos, išskyrus jo vartojusias prieš pat randomizaciją. Jeigu, vartojant olaparibo, liga progresavo, tai pakartotinis gydymas juo nebuvo leidžiamas.

Pacientės buvo randomizuotos į šį tyrimą po paskutinio chemoterapijos, kurios pagrindinis komponentas platinos preparatas, kurso praėjus laikotarpiui, kurio mediana 40 dienų. Anksčiau joms buvo taikytos vidutiniškai 3 (nuo 2 iki 11) chemoterapijos schemas ir vidutiniškai 2,6 (nuo 2 iki 8) chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos preparatų. 60 % pacienčių buvo nevartojusios platinos preparatų ilgiau kaip > 12 mėn. ir 40 % pacienčių – ilgiau kaip 6-12 mėn. Pilnutinis atsakas į ankstesnę chemoterapiją platinos preparatais buvo pasireiškęs 45 %, dalinis – 55 % pacienčių. Atitinkamai 6 % ir 5 % olaparibo ir placebo grupių pacienčių anksčiau buvo vartojusios bevacizumabą.

Olaparibo grupės pacientės šio vaistinio preparato vartojo ilgiau negu placebo: 2 metus ar ilgiau iš viso gydytos 32 (23,5 %) olaparibo ir 5 (3,9 %) placebo grupės pacientės. 5 metus ar ilgiau iš viso gydyta 18 (13,2 %) olaparibo pacienčių ir 1 (0,8 %) placebo grupės pacientė.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas – įrodytas statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgėjęs bendros populiacijos PFS olaparibo grupę palyginus su placebo (rizikos santykis [HR] – 0,35, 95 % PI – 0,25-0,49,  $p < 0,00001$ , mediana vartojant olaparibą – 8,4 mėn., vartojant placebo – 4,8 mėn.). Atlikus galutinę iki 2016 m. gegužės 9 d. gautų duomenų analizę (esant 79 % OS brandai) nustatyta, kad HR (palyginus olaparibo ir placebo grupes) buvo 0,73 (95 % PI – 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  [neatitiko iš pradžių numatyto < 0,0095 reikšmingumo lygmens]); mediana vartojant olaparibą – 29,8 mėn., vartojant placebo – 27,8 mėn.).

Be to, iš anksto numatyta pogrupių, sudarytų pagal BRCA mutacijos būklę, analizė parodė, kad palaikomoji monoterapija olaparibu didžiausią klinikinę naudą davė BRCA mutavusiu kiaušidžių vėžiu sirgusioms pacientėms ( $n = 136$ , t.y. 51,3 %). Nustatyti BRCA1/2 mutaciją prieš įtraukiant į tyrimą nebuvo būtina (kai kurios pacientės dėl BRCA mutacijos iširtos vėliau). Nustatyta, kad po 10 olaparibo ir placebo grupių pacienčių turėjo somatinę BRCA1/2 mutaciją. Dauginio testavimo strategijos atliekant pogrupių analizes nebuvo.

Pacientėms, sirgusioms BRCA mutavusiu vėžiu ( $n = 136$ ) nustatytas statistikai reikšmingas PFS, TFST ir TSST pailgėjimas. PFS pailgėjimo, vartojant olaparibą palyginus su placebo, mediana buvo 6,9 mėn. (HR – 0,18, 95 % PI – 0,10-0,31,  $p < 0,00001$ , mediana atitinkamai 11,2 mėn. ir 4,3 mėn.). Tyrėjo nustatytas PFS atitiko nustatytą aklo nepriklausomo centrinio radiologinio PFS vertinimo metu. Atlikus galutinę iki 2016 m. gegužės 9 d. gautų duomenų analizę, olaparibo vartojusių pacienčių TFST buvo 9,4 mėn. ilgesnis (HR – 0,33, 95 % PI – 0,22-0,49,  $p < 0,00001$ , mediana atitinkamai 15,6 mėn. ir 6,2 mėn.). Olaparibo vartojusių pacienčių TSST buvo 6,1 mėn. ilgesnis (HR – 0,43, 95 % PI – 0,29-0,64,  $p = 0,00003$ , mediana atitinkamai 21,4 mėn. ir 15,3 mėn.). Pagal antrinę OS vertinamąją baigtį HR (palyginus olaparibo ir placebo grupes) buvo 0,62 (95 % PI – 0,42-0,93,  $p = 0,02140$ , mediana atitinkamai 34,9 mėn. ir 30,2 mėn.) (2 lentelė). 28,4 % olaparibo grupės pacienčių gydytos bent 2 metus ir 14,9 % – bent 5 metus. 8,1 % placebo grupės pacienčių gydytos bent 2 metus ir 1,6 % – bent 5 metus. Po 24 savaičių liga buvo suvaldyta 57 % BRCA mutavusiu vėžiu sirgusių olaparibo ir 24 % placebo grupės pacienčių.

Statistikai reikšmingo skirtumo tarp olaparibo ir placebo grupių nenustatyta pagal pacienčių užfiksuotus simptomus ir HRQoL, vertintą pagal FACT/NCCN kiaušidžių sutrikimų simptomų rodiklio (angl. *Ovarian Symptom Index – FOSI*) pagerėjimų ir pablogėjimų skaičių, tyrimo rezultatų rodiklį (angl. *Trial Outcome Index – TOI*) ir vėžio gydymo funkcinės analizės – kiaušidžių sutrikimų simptomų bendrąjį rodiklį (angl. *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score – bendrąjį FACT-O*).

Svarbiausi tyrimo Nr. 19 metu gauti veiksmingumo BRCA mutavusiu vėžiu sirgusioms pacientėms duomenys pateikiami 2 lentelėje, 1 ir 2 pav.

2 lentelė. Svarbiausių veiksmingumo BRCA mutavusiu PSR kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms duomenų, gautų tyrimo Nr. 19 metu, santrauka

<b>PFS (iki 2010 m. birželio 30 d. gautais duomenimis)</b>	<b>N (įvykiai ar pacientės) (%)</b>	<b>PFS mediana (mėn.)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % PI</b>	<b>p reikšmė (dvipusė) *</b>
Olaparibas (400 mg) 2 kartus per parą	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebas	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST – PFS2 aproksimacija (iki 2016 m. gegužės 9 d. gautais duomenimis)</b>	<b>N</b>	<b>TSST mediana (mėn.)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % PI</b>	<b>p reikšmė (dvipusė) *</b>
Olaparibas (400 mg)	53/74 (72)	21,4	0,44	0,29-0,64	0,00003
Placebas	56/62 (90)	15,3			
<b>Tarpinis OS (73 % branda) (iki 2016 m. gegužės 9 d. gautais duomenimis)</b>	<b>N</b>	<b>OS mediana (mėn.)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % PI</b>	<b>p reikšmė (dvipusė) *</b>
Olaparibas (400 mg) 2 kartus per parą	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebas <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

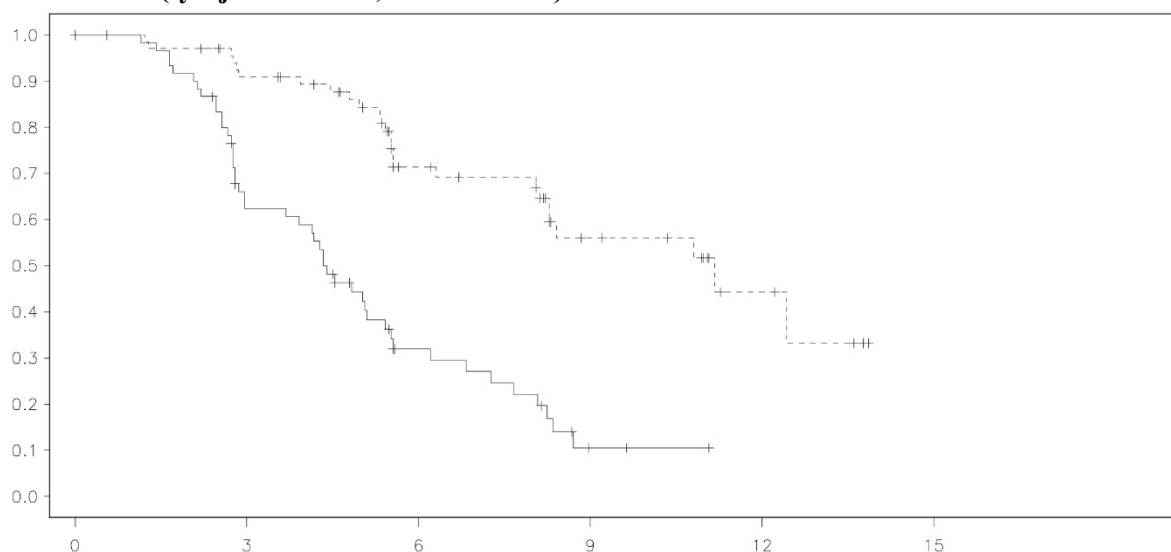
\* Dauginio testavimo strategijos atliekant pogrupių analizes nebuvo.

<sup>a</sup> HR (angl. *Hazard Ratio*) – rizikos santykis (< 1 rodo palankesnę olaparibo poveikį). Analizė atlikta vartojant Cox proporcingos rizikos modelį, kurio kintamieji buvo gydymas, etninė kilmė, jautrumas platinos preparatams ir atsakas į paskutinį gydymo platinos kursą.

<sup>b</sup> Maždaug ketvirtis BRCA mutavusiu vėžiu sirgusio pogrupio pacientų, vartojusių placebo (14 iš 62, t.y. 22,6%), vėliau vartojo PARP inhibitoriaus.

<sup>N</sup> Įvykių ar randomizuotų pacientų skaičius, OS (angl. *overall survival*) – bendras išgyvenimas, PFS (angl. *progression-free survival*) – išgyvenimas neprogresuojant ligai, PI – pasikliautinis intervalas, TSST (angl. *time from randomisation to start of second subsequent therapy or death*) – laikotarpis nuo randomizacijos iki antrojo vėlesnio gydymo pradžios arba mirties.

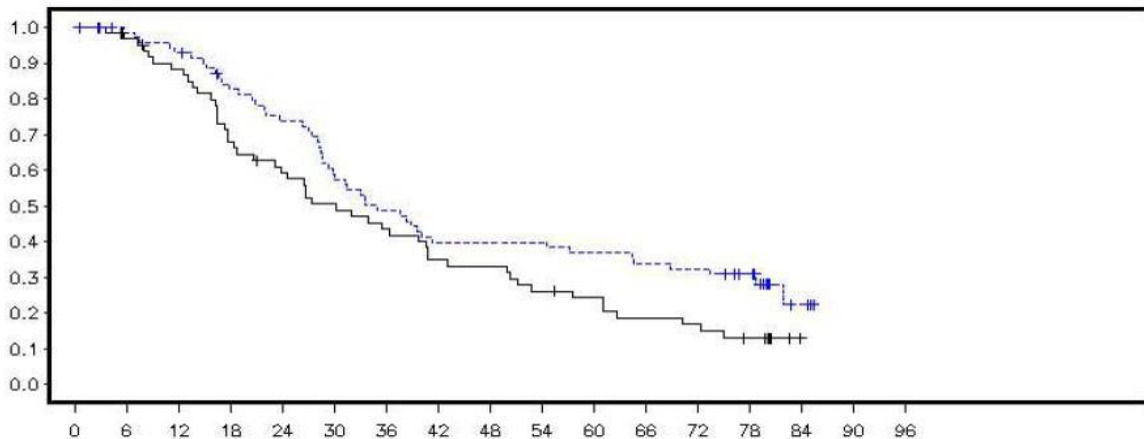
**1 pav. BRCA mutavusiu vėžiu sirgusių pacientų PFS grafikas Kaplan-Meier metodu tyrimo Nr. 19 duomenimis (tyrėjo vertinimu, 53 % branda)**



Mėnesiai	0	3	6	9	12	15
n (olaparibas)	74	59	34	15	5	0
n (placebas)	62	35	13	2	0	0

----- po 400 mg olaparibo 2 kartus per parą, \_\_\_\_ placebo, x ašyje – laikas nuo randomizacijos mėnesiai, y ašyje – PFS (neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis), n (olaparibas) –rizikos grupės pacienčių, vartojusių olaparibo, skaičius, n (placebas) –rizikos grupės pacienčių, vartojusių placebo, skaičius

**2 pav. BRCA mutavusių vėžiu sirgusių pacienčių OS grafikas Kaplan-Meier metodu tyrimo Nr. 19 duomenimis (73 % branda)**



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

----- po 400 mg olaparibo 2 kartus per parą, \_\_\_\_ placebo, x ašyje – laikas nuo randomizacijos mėnesiai, y ašyje – OS (bendras išgyventas laikotarpis), n (olaparibas) –rizikos grupės pacienčių, vartojusių olaparibo, skaičius, n (placebas) –rizikos grupės pacienčių, vartojusių placebo, skaičius.

20 pacienčių, dalyvavusių tyrime Nr. 19, buvo identifikuota somatinė naviko *BRCA* mutacija (t.y. bet kuri naviko mutacija, išskyrus natūralias germinacines). Nedidelio šią somatinę naviko *BRCA* mutaciją (*sBRCA*) turėjusių pacienčių skaičiaus duomenimis, ligos progresavimą patyrusių ar mirusių olaparibo grupės pacienčių buvo mažiau negu placebo grupės (3 lentelė).

**3 lentelė. Neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio ir bendro išgyvento laikotarpio duomenų santrauka *sBRCA* mutaciją turėjusių pacienčių populiacijoje tyrimo Nr. 19 metu**

	N (%) (įvykių ar pacienčių)
<b>Išgyvenimas neprogresuojant ligai</b>	
Olaparibas 400 mg 2 kartus per parą	3/10 (30 %)
Placebas	8/10 (80 %)
<b>Bendras išgyvenimas</b>	
Olaparibas 400 mg 2 kartus per parą	6/10 (60 %)
Placebas	8/10 (80 %)

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lynparza tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kiaušidžių vėžiui, išskyrus rbdmiosarkomą ir lytinių ląstelių navikus, gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Olaparibo farmakokinetikai, vartojant po 400 mg 2 kartus per parą kapsulėmis, būdingas tariamasis plazmos klirensas yra maždaug 8,6 l/val., tariamasis pasiskirstymo tūris – 167 l ir terminalinis pusinės eliminacijos periodas – 11,9 val.

#### Absorbcija

Pavartojus olaparibo kapsulę per burną, absorbcija būna greita, didžiausia koncentracija plazmoje paprastai susidaro po 1-3 val. Šio vaistinio preparato vartojant kartotinai, pastebimos akumuliacijos nenustatyta, o pusiausvyrinė koncentracija susidarydavo per 3-4 dienas.

Olaparibo pavartojus valgio metu, jo absorbcija būdavo lėtesnė ( $T_{max}$  susidarydavo 2 val. vėliau), bet šiek tiek didesnė (AUC padidėjo maždaug 20 %). Dėl to Lynparza rekomenduojama vartoti praėjus bent 1 val. po valgio. Paskui pageidautina nevalgyti dar iki 2 val. (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Esant kliniškai reikšmingai 10 µg/ml koncentracijai, *in vitro* prie baltymų prisijungusi dalis sudaro maždaug 82 %.

*In vitro* prie žmogaus plazmos baltymų prisijungęs olaparibo kiekis priklausė nuo dozės. Kai ji buvo 1 µg/ml, prisijungusi frakcija sudarė maždaug 91 %, kai buvo 10 µg/ml, ji sumažėjo iki 82 %, o kai 40 µg/ml – iki 70 %. Išgrynintų baltymų tirpaluose prisijungusio prie albumino buvo maždaug 56 % olaparibo (nepriklausomai nuo olaparibo koncentracijos). Tuo pačiu metodu nustatyta, kad esant 10 µg/ml koncentracijai prie alfa 1 rūgščiojo glikoproteino prisijungusi frakcija sudarė 29 % ir turėjo tendenciją mažėti esant didesnėms koncentracijoms.

#### Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* parodė, kad pagrindiniai olaparibo metabolizmo fermentai yra CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių).

Pacientėms pavartojus <sup>14</sup>C žymėto olaparibo per burną, daugumą (70 %) plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo nulėmė nepakitęs olaparibas, kuris taip pat buvo pagrindinė medžiaga šlapime (15 % dozės) ir išmatose (6 % dozės). Olaparibo metabolizmas yra ekstensyvus. Didžiąją jo dalį sudaro oksidacijos reakcijos susidarant daugeliui medžiagų, vėliau konjuguojamų su gliukuronidu arba sulfatu. Plazmoje rasta iki 20, šlapime – iki 37 ir išmatose – iki 20 metabolitų, kurių dauguma atitiko < 1 % pavartotos dozės. Pagrindiniai cirkuliuojantys metabolitai buvo atviro žiedo piperazin-3-ol dalis ir 2 monooksigenuoti metabolitai, sudarę maždaug po 10 %. Vienas iš monooksigenuotų metabolitų taip pat buvo pagrindinis išskyrose (sudarė 6 % šlapimo ir 5 % išmatų radioaktyvumo).

*In vitro* olaparibas mažai slopino arba neslopino UGT2B7 ar CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ar 2E1, jo sukeliama kliniškai reikšmingo nuo laiko priklausomo kurio nors CYP fermento slopinimo taip pat nesitikima. Olaparibas slopino UGT1A1 *in vitro*, tačiau PBPK simuliacijos duomenimis tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės. *In vitro* olaparibas yra išpumpavimo siurblio P gp substratas, tačiau tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės (žr. 4.5 skyrių).

*In vitro* duomenimis, olaparibas nėra OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ar MRP2 substratas bei neslopina OATP1B3, OAT1 ir MRP2.

#### Eliminacija

Pavartojus vieną <sup>14</sup>C žymėto olaparibo dozę, maždaug 86 % radioaktyvumo rasti per 7 dienas (apie 44 % šlapime ir apie 42 % išmatose). Daugumą pašalintos medžiagos sudarė metabolitai.

#### Ypatingos populiacijos

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad pacienčių amžius, kūno svoris ir rasė (įskaitant baltaodžius ir japonus) nėra reikšmingi faktoriai.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 51 iki 80 ml/min.), AUC buvo 24 %, o  $C_{max}$  – 15 % didesnis negu toms, kurių inkstų funkcija normali. Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi, Lynparza dozės koreguoti nereikia.

Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 31 iki 50 ml/min.), AUC buvo 44 %, o  $C_{max}$  – 26 % didesnis negu toms, kurių inkstų funkcija normali. Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, Lynparza dozę rekomenduojama koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimo pacientėms, kurios turi sunkiai sutrikusią inkstų funkciją arba serga paskutinės stadijos inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min), duomenų nėra.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientėms, turinčioms lengvai sutrikusią (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkciją, AUC būna 15 % ir  $C_{max}$  – 13 % didesnis, o turinčioms vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) – AUC 8 % ir  $C_{max}$  – 13 % mažesnis negu toms, kurių kepenų funkcija normali. Pacientėms, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, Lynparza dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Pacienčių, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), duomenų nėra.

#### *Vaikų populiacija*

Olaparibo farmakokinetikos vaikų organizme tyrimų neatlikta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Genotoksiškumas

Potencialaus mutageninio olaparibo poveikio nenustatyta, tačiau nustatytas klastogeninis poveikis žinduolių ląstelėms *in vitro*. Per burną žiurkėms duodamas olaparibas sukėlė mikrobranduolių kaulų čiulpuose susidarymą. Šis klastogeniškumas atitinka žinomas olaparibo farmakologines savybes ir rodo potencialų genotoksiškumą žmonėms.

#### Kartotinių dozių toksiškumas

Iki 6 mėn. trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimo metu, kasdien *per os* duodamas olaparibas buvo toleruojamas gerai. Labiausiai dėl toksinio poveikio pažeistas šių abiejų rūšių gyvūnų organas buvo kaulų čiulpai, taip pat pasireiškė susijusių periferinių hematologinių rodiklių pokyčių. Nebeduoiant vaistinio preparato, šie pokyčiai praeidavo per 4 savaites. Be to, nustatytas minimalus žiurkių virškinimo trakto degeneraciją sukeliantis poveikis. Tokių pokyčių rasta esant mažesnėms už klinikinę ekspozicijoms. Žmogaus kaulų čiulpų ląstelių tyrimai taip pat parodė, kad tiesioginė olaparibo ekspozicija gali sukelti toksinį poveikį žmogaus kaulų čiulpų ląstelėms *ex vivo*.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Poveikio žiurkių patelių vaisingumui tyrimo metu šio vaistinio preparato duodant iki implantacijos, pailgėjo kai kurių gyvūnų ruja, tačiau poravimosi pajėgumas ir pastojimų dažnis nepakito. Vis dėlto pažymėtina, kad išgyveno šiek tiek mažiau embrionų ir vaisių.

Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi olaparibo dozės, nesukėlusios reikšmingo toksinio poveikio vaikingoms patelėms, sumažino embrionų ir vaisių išgyvenimą bei vaisių kūno svorį ir sukėlė vaisių vystymosi anomalijų, įskaitant didelius akių apsigimimus (pvz., anoftalmiją, mikroftalmiją), slankstelių ar šonkaulių apsigimimus bei visceralinių organų ir skeleto anomalijas.

#### Kancerogeniškumas

Olaparibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

### Kapsulės turinys

Makrogolio-32 gliceridų lauratai

### Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Gelano lipai (E418)  
Kalio acetatas

### Dažai

Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Negalima užšaldyti. Kapsules, kurios buvo užšaldytos, reikia išmesti..

Lynparza kapsulės gali būti laikomos iki 3 mėnesių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Pasibaigus šiam laikotarpiui, kapsules būtina išmesti.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE plastiko buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu yra 112 kietųjų kapsulių. Pakuotėje yra 448 kapsulės (4 buteliukai po 112).

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data – 2014 m. gruodžio 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**



Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg olaparibo.

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg olaparibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo geltonos iki tamsiai geltonos spalvos, ovali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įgilinta žyma „OP100“, o kita pusė lygi.

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo žalios iki pilkai žalios spalvos, ovali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įgilinta žyma „OP150“, o kita pusė lygi.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lynparza skirtas palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautriu recidyvavusiu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplovės vėžiu, kurioms yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į chemoterapiją platinos preparato pagrindu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lynparza vartojimą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Tiekiamos Lynparza 100 mg ir 150 mg tabletės.

Rekomenduojama Lynparza dozė yra po 300 mg (dvi 150 mg tabletės) 2 kartus per parą (paros dozė – 600 mg). 100 mg tabletės yra skirtos dozei mažinti.

Vartoti Lynparza reikia pradėti praėjus ne daugiau kaip 8 savaitėms po paskutinės chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos preparatų, kurso dozės.

Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti. Lynparza vartojimo pakartotiniam gydymui po atkryčio duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

#### *Svarbūs Lynparza tablečių ir kapsulių dozavimo skirtumai*

Lynparza kapsulių (50 mg) negalima keisti Lynparza tabletėmis (100 mg ar 150 mg) pagal vienodą miligramų skaičių, nes šių farmacinių formų dozavimas ir biologinis įsisavinamumas skiriasi. Būtina laikytis specifinių kiekvienos farmacinės formos dozavimo rekomendacijų.

#### *Praleista dozė*

Jeigu pacientė praleido vieną Lynparza dozę, tai turi gerti kitą įprastą dozę įprastu laiku.

#### *Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų*

Gydymą galima laikinai sustabdyti siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas (pvz., pykinimą, vėmimą, viduriavimą, anemiją), taip pat galima svarstyti galimybę sumažinti dozę (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama sumažinta dozė yra po 250 mg (vieną 150 mg tabletę ir vieną 100 mg tabletę) 2 kartus per parą (paros dozė – 500 mg).

Prireikus dar kartą sumažinti dozę, rekomenduojama skirti po 200 mg (dvi 100 mg tabletes) 2 kartus per parą (paros dozė – 400 mg).

#### *Dozės koregavimas kartu vartojant CYP3A inhibitorių*

Vaistinių preparatų, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu su olaparibu vartoti nerekomenduojama, todėl būtina įvertinti kitokio gydymo galimybes. Jeigu būtina kartu vartoti vaistinį preparatą, kuris stipriai slopina CYP3A, tai Lynparza dozę rekomenduojama sumažinti iki po 100 mg (vieną 100 mg tabletę) 2 kartus per parą (paros dozė – 200 mg). Jeigu būtina kartu vartoti vaistinį preparatą, kuris vidutiniškai slopina CYP3A, tai Lynparza dozę rekomenduojama sumažinti iki po 150 mg (vieną 150 mg tabletę) 2 kartus per parą (paros dozė – 300 mg) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvas amžius*

Senyvosms pacientėms pradinės dozės koreguoti nereikia. Vartojimo 75 metų ir vyresnėms pacientėms klinikinių duomenų yra nedaug.

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 31 iki 50 ml/min.), rekomenduojama Lynparza dozė yra po 200 mg (dvi 100 mg tabletes) 2 kartus per parą (atitinka 400 mg suminę paros dozę) (žr. 5.2 skyrių).

Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 51 iki 80 ml/min.), galima vartoti tokią pačią Lynparza dozę.

Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, įskaitant sergančias galutinės stadijos inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas  $\leq 30$  ml/min.), Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes saugumas ir farmakokinetika jų organizme neištirti. Pacientėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, galima vartoti Lynparza tik jei nauda viršija galimą riziką. Būtina nuolat tirti jų inkstų funkciją ir stebėti, ar nėra nepageidaujamų reiškinių.

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientėms, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi (A arba B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), galima vartoti nekoreguotą Lynparza dozę (žr. 5.2 skyrių). Pacientėms, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes saugumas ir farmakokinetika jų organizme neištirti.

##### *Ne europidų rasės pacientėms*

Vartojimo ne europidų rasės pacientėms klinikinių duomenų yra nedaug, tačiau dėl rasės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Pacientės, kurių fizinio aktyvumo būklė 2-4 balų*

Pacienčių, kurių fizinio aktyvumo būklė vertinama 2-4 balais, gydymo duomenų yra labai nedaug.

*Vaikų populiacija*

Lynparza saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Lynparza vartojamas per burną.

Lynparza tabletes reikia nuryti nepažeistas. Jų negalima kramtyti, traiškyti, tirpinti ar dalinti. Lynparza tabletes galima gerti neatsižvelgiant į valgi.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Gydymo metu ir 1 mėn. po paskutinės dozės negalima žindyti (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Hematotoksinis poveikis

Buvo atvejų, kai vartojant Lynparza pasireiškė hematotoksinis poveikis – nustatyta lengvo arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio pagal CTCAE kriterijus) anemijos, neutropenijos, trombocitopenijos ar limfopenijos klinikinė diagnozė ir (arba) laboratoriniai duomenys. Lynparza negalima pradėti vartoti tol, kol praeis ankstesnio priešvėžinio gydymo sukeltas hematotoksinis poveikis (hemoglobino, trombocitų ir neutrofilų kiekių pokyčiai turi būti ne didesnio kaip 1 laipsnio pagal CTCAE). Prieš skiriant šio vaistinio preparato, kas mėnesį pirmuosius 12 jo vartojimo mėnesių ir periodiškai vėliau rekomenduojama tirti pilną kraujo vaizdą siekiant pastebėti klinikai reikšmingus bet kurio rodiklio pokyčius gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Pasireiškus sunkiam hematotoksiniam poveikiui arba priklausomybei nuo kraujo perpylimų, reikia laikinai sustabdyti Lynparza vartojimą ir atlikti būtinus hematologinius tyrimus. Jeigu 4 savaites laikinai nevartojus Lynparza kraujo rodikliai išlieka kliniškai nenormalūs, rekomenduojama kaulų čiulpų ir (arba) kraujo citogenetinė analizė.

#### Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Mielodisplazinis sindromas arba ūminė mieloidinė leukemija (MDS/ŪML) užfiksuoti < 1,5 % pacienčių, vartojusių Lynparza monoterapijai klinikinių tyrimų metu, įskaitant ilgalaikio išgyvenimo stebėjimą (dauguma tokių atvejų baigėsi mirtimi). MDS ar ŪML pasireiškė olaparibo vartojus nuo < 6 mėn. iki > 2 metų, duomenų apie ilgesnės trukmės ekspoziciją yra nedaug. Visos tokios pacientės turėjo potencialių veiksmų, galėjusių paskatinti MDS ar ŪML; joms anksčiau taikyta chemoterapija platinos preparatais. Be to, daugelis buvo gydytos kitais DNR pažeidžiančiais preparatais ir spinduliais. Dauguma jų buvo jautrumo krūties vėžiui geno (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) germinacinių ląstelių mutacijos Nr. 1 arba Nr. 2 (*gBRCA 1/2*) nešiotojos. Kai kurių anamnezėje anksčiau buvo užfiksuotas kitas vėžys arba kaulų čiulpų displazija. Lynparza vartojančiai pacientei patvirtinus MDS ir (arba) ŪML, rekomenduojama nutraukti Lynparza vartojimą ir atitinkamai gydyti.

#### Pneumonitas

Klinikinių tyrimų metu < 1 % Lynparza vartojusių pacienčių nustatytas pneumonitas, buvo ir mirties atvejų. Vis dėlto pranešimai apie pneumonitą nebuvo nuoseklaus klinikinio pobūdžio, o įtakos jo pasireiškimui galėjo turėti įvairūs predisponuojantys veiksniai, t.y. plaučių vėžys ir (arba) metastazės plaučiuose, kitos plaučių ligos, rūkymas, ankstesnė chemoterapija ir radioterapija. Jeigu pasunkėtų kvėpavimo sutrikimų simptomai ar pasireiškėtų naujų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas) arba būtų rasta radiologinių krūtinės

ląstos anomalijų, reikia laikinai sustabdyti Lynparza vartojimą ir nedelsiant ištirti pacientę. Jeigu pneumonito diagnozė būtų patvirtinta, reikia visai nutraukti Lynparza vartojimą ir atitinkamai gydyti.

#### Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Dėl veikimo mechanizmo (PARP slopinimo) nėščios moters vartojama Lynparza gali pakenkti vaisiui. Žiurkių ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad olaparibas blogina embriono ir vaisiaus išgyvenimą bei sukelia didelių vaisiaus apsigimimų esant mažesnėms ekspozicijoms negu turėtų susidaryti rekomenduojamą dozę (po 300 mg 2 kartus per parą) vartojantiems žmonėms.

#### Nėštumas ir kontracepcija

Lynparza negalima vartoti nėštumo laikotarpiu bei patikimos kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims. Patikima kontracepcija taip pat būtina 1 mėn. po paskutinės Lynparza dozės pavartojimo (žr. 4.6 skyrių).

#### Sąveika

Lynparza nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A (žr. 4.5 skyrių). Jeigu vaistinį preparatą, kuris stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu vartoti būtina, tai Lynparza dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Lynparza nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie vidutiniškai arba stipriai indukuoja CYP3A. Jeigu Lynparza vartojančiai pacientei būtinas vaistinis preparatas, kuris vidutiniškai arba stipriai indukuoja CYP3A, tai žinotina, jog Lynparza veiksmingumas gali gerokai sumažėti (žr. 4.5 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Farmakodinaminė sąveika

Olaparibo derinių su kitais vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio, įskaitant pažeidžiančius DNR, klinikiniai tyrimai rodo stipresnę ir ilgesnės trukmės toksišią poveikį kaulų čiulpsams. Rekomenduojama Lynparza monoterapijos dozė netinka vartoti kartu su kitais kaulių čiulpus slopinančiais vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio.

Olaparibo vartojimas derinyje su vakcinomis ar imunosupresantais netirtas. Dėl to šių vaistinių preparatų kartu su Lynparza skiriama atsargiai, atidžiai stebint pacientę.

#### Farmakokinetinė sąveika

*Kitų vaistinių preparatų įtaka olaparibo poveikiui*

Olaparibo metaboliniam klirensui svarbiausi izofermentai yra CYP3A4/5.

Klinikinio tyrimo CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo įtakai įvertinti metu kartu vartoto olaparibo vidutinė  $C_{max}$  padidėjo 42 % (90 % PI – nuo 33 iki 52 %), o vidutinis AUC – 170 % (90 % PI – nuo 144 % iki 197 %). Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai (pvz., itrakonazolo, telitromicino, klaritromicino, proteazės inhibitorių, kurių poveikis stiprinamas ritonaviru ar kobicistatu, bocepreviro, telapreviro) arba vidutiniškai (pvz., eritromicino, diltiazemo, flukonazolo, verapamilio) slopina šį izofermentą, kartu su Lynparza vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vaistinių preparatų, kurie stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A, kartu vartoti būtina, tai Lynparza dozę reikia sumažinti: rekomenduojama vartoti po 100 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 200 mg) kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ir po 150 mg 2 kartus per parą (paros dozė – 300 mg) – kartu su vidutiniu CYP3A inhibitoriumi (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Be to, vartojant Lynparza nerekomenduojama gerti greipfrutų sulčių, kadangi jos slopina CYP3A.

Klinikinio tyrimo CYP3A induktoriaus rifampicino įtakai įvertinti metu nustatyta, kad vidutinė kartu vartoto olaparibo  $C_{max}$  sumažėjo 71 % (90 % PI: 76-67 %), o vidutinis AUC – 87 % (90 % PI: 89-84 %). Dėl to vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja šį izofermentą (pvz., fenitoino, rifampicino, rifapentino, karbamazepino, nevirapino, fenobarbitalio ir jonažolės) kartu su Lynparza vartoti nerekomenduojama, nes gali gerokai sumažėti Lynparza veiksmingumas. Vaistinių preparatų, kurių sukeliama indukcija yra nuo vidutinės iki stiprios (pvz., efavirenzo ir rifabutino), įtaka Lynparza ekspozicijai kiekybiškai neįvertinta, todėl jų vartoti kartu su Lynparza taip pat nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Olaparibo įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui*

Žinoma, kad olaparibas slopina CYP3A4 *in vitro* ir manoma, kad jis silpnai slopina CYP3A *in vivo*. Dėl to kartu su olaparibu vartojant jautrių arba siaurą terapinę platumą turinčių CYP3A substratų (pvz., simvastatiną, cisapridą, ciklosporiną, skalsių alkaloidų, fentanilį, pimozidą, sirolimužą, takrolimužą ar kvetiapiną) būtinos atsargumo priemonės. Pacientėms, kurios kartu su olaparibu vartoja siaurą terapinę platumą turinčių CYP3A substratų, būtinas atitinkamas klinikinis stebėjimas.

*In vitro* nustatyta CYP1A2, 2B6 ir 3A4 indukcija (iš jų labiausiai tikėtina yra kliniškai reikšminga CYP2B6 indukcija). Taip pat negalima atmesti olaparibo sukeltos CYP2C9, CYP2C19 ir P gp indukcijos galimybes. Dėl to kartu vartojamas olaparibas gali sumažinti šių metabolizmo fermentų ir baltymo nešiklio substratų ekspoziciją. Be to, kartu vartojant olaparibą gali sumažėti kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

*In vitro* olaparibas slopina išpumpuojantį nešiklį P gp ( $SK_{50} = 76 \mu M$ ), todėl negalima atmesti jo kliniškai reikšmingos sąveikos su P gp substratais (pvz., simvastatinu, pravastatinu, dabigatranu, digoksinu ir kolchicinu) galimybes. Pacientėms, kurios kartu vartoja šių vaistinių preparatų, būtinas atitinkamas klinikinis stebėjimas.

Nustatyta, kad *in vitro* olaparibas slopina BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ir MATE2K. Negalima atmesti galimybes, kad olaparibas gali didinti BCRP substratų (pvz., metotreksato, rozuvastatino), OATP1B1 substratų (pvz., bozentano, glibenklamido, repaglinido, statinų, valsartano), OCT1 substratų (pvz., metformino), OCT2 substratų (pvz., serumo kreatinino), OAT3 substratų (pvz., furozemido ir metotreksato), MATE1 substratų (pvz., metformino) ir MATE2K substratų (pvz., metformino) ekspoziciją. Ypatingų atsargumo priemonių reikia olaparibo vartojant kartu su bet kuriuo statinu.

#### *Deriniai su anastrozolu, letrozolu ir tamoksifenu*

Atliktas olaparibo derinių su anastrozolu, letrozolu ir tamoksifenu poveikio klinikinis tyrimas. Reikšmingos sąveikos su anastrozolu ir letrozolu nenustatyta, o tamoksifenas sumažino olaparibo ekspoziciją 27 %. Šio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma. Olaparibas tamoksifeno farmakokinetikos nekeičia.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi nepastoti, kol vartoja Lynparza; nėščių moterų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima. Visoms vaisingoms moterims būtina atlikti nėštumo testą prieš pradėdant gydyti. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartoja Lynparza, ir 1 mėn. po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių). Negalima atmesti galimybes, kad olaparibas gali sumažinti CYP2C9 substratų ekspoziciją dėl šio fermento indukcijos, todėl kartu su olaparibu vartojamų kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali būti mažesnis. Dėl to būtina apsvarstyti poreikį taikyti papildomą nehormoninę kontracepciją ir reguliariai kartoti nėštumo testą gydymo metu (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai – sunkų teratogeninį poveikį žiurkėms ir poveikį jų embrionų ir vaisių išgyvenimui, kai sisteminė vaikungų patelių ekspozicija buvo mažesnė negu terapines dozes vartojančių žmonių (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie olaparibo vartojimą nėštumo metu nėra, tačiau, atsižvelgiant į olaparibo veikimo mechanizmą, nėštumo metu bei patikimos kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims Lynparza vartoti negalima. Patikima kontracepcija taip pat būtina 1 mėn. po paskutinės šio vaistinio preparato dozės pavartojimo (daugiau informacijos apie kontracepciją ir nėštumo testus pateikiama ankstesniame paragrafe „Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija“).

### Žindymas

Nėra tyrimų duomenų apie tai, ar olaparibas išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar olaparibas / jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į Lynparza farmakologines savybes, negalima vartoti šio vaistinio preparato žindymo laikotarpiu ir negalima žindyti 1 mėn. po paskutinės jo dozės pavartojimo (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Poveikio vaisingumui klinikinių duomenų nėra. Gyvūnų tyrimai poveikio pastojimui neparodė, tačiau parodė kenksmingą poveikį embrionų ir vaisių išgyvenimui (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lynparza gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Lynparza vartojančioms pacientėms gali pasireikšti nuovargis, astenija ar svaigulys. Pasireiškus šių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Lynparza monoterapijos metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniausiai buvo lengvo ar vidutinio laipsnio (1 arba 2 pagal CTCAE kriterijus), dėl jų nutraukti šio vaistinio preparato vartojimo dažniausiai nereikėdavo. Lynparza monoterapijos klinikinių tyrimų metu dažniausiai ( $\geq 10\%$ ) pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dispepsija, nuovargis, galvos skausmas, disgeuzija, sumažėjęs apetitas, svaigulys ir anemija.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Lynparza saugumo vertinimas remiasi bendrais 1248 pacienčių, vartojusių rekomenduojamą Lynparza dozę monoterapijai klinikinių tyrimų metu pagal šią indikaciją, duomenimis.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos Lynparza monoterapijos klinikinių tyrimų metu, kai pacienčių ekspozicija buvo žinoma. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų grupes MedDRA pasirinktiniais terminais. Kiekvienoje organų sistemų grupėje pasirinktini terminai pateikiami mažėjančio dažnio ir paskui mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (pagal turimus duomenis apskaičiuoti negalima).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	
	Bendras visų laipsnių CTCAE dažnis	3 ir didesnio laipsnio CTCAE dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Anemija <sup>a</sup> <b>Dažni</b> Neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Limfopenija	<b>Labai dažni</b> Anemija <sup>a</sup> <b>Dažni</b> Neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Limfopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	<b>Dažni</b> Išbėrimas <sup>a</sup> <b>Nedažni</b> Padidėjęs jautrumas <sup>a</sup> , dermatitas <sup>a</sup>	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Sumažėjęs apetitas	<b>Nedažni</b> Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Svaigulys, galvos skausmas, disgeuzija	<b>Nedažni</b> Svaigulys, galvos skausmas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Kosulys <sup>a</sup>	<b>Nedažni</b> Kosulys <sup>a</sup>

	Nepageidaujamos reakcijos	
MedDRA organų sistemų klasė	Bendras visų laipsnių CTCAE dažnis	3 ir didesnio laipsnio CTCAE dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	<b>Labai dažni</b> Vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija <b>Dažni</b> Stomatitas, viršutinės pilvo dalies skausmas	<b>Dažni</b> Vėmimas, viduriavimas, pykinimas <b>Nedažni</b> Stomatitas, viršutinės pilvo dalies skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<b>Labai dažni</b> Nuovargis (įskaitant asteniją)	<b>Dažni</b> Nuovargis (įskaitant asteniją)
Tyrimai	<b>Dažni</b> Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje <b>Nedažni</b> Padidėjęs vidutinis eritrocitų tūris <sup>b</sup>	<b>Nedažni</b> Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

<sup>a</sup> Anemija apima šiuos pasirinktinus terminus (PT): anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, eritropenija ir sumažėjęs hematokritas. Neutropenija apima šiuos pasirinktinus terminus (PT): neutropenija, granulocitopenija, sumažėjęs granulocitų kiekis ir sumažėjęs neutrofilų kiekis, febrili neutropenija, neutropeninė infekcija ir neutropeninis sepsis. Trombocitopenija apima šiuos PT: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjusi trombocitų gamyba ir sumažėjęs plateletkritis. Leukopenija apima šiuos PT: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis. Kosulys apima šiuos PT: kosulys ir kosulys su skrepliais. Išbėrimas apima šiuos PT: išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išplitęs išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimas mazgeliais, niežintis išbėrimas, eksfoliacinis išbėrimas ir išplitusi eritema. Padidėjęs jautrumas apima šiuos PT: padidėjęs jautrumas ir padidėjęs jautrumas vaistui. Dermatitas apima šiuos PT: dermatitas, alerginis dermatitas ir eksfoliacinis dermatitas.

<sup>b</sup> Rodo laboratorinius pokyčius (padidėjusį vidutinį eritrocitų tūrį) palyginus su pradiniu ir virš viršutinės normos ribos [VNR]), neužfiksuotus kaip nepageidaujamos reakcijos.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Hematotoksinis poveikis*

Anemija ir kitoks hematotoksinis poveikis dažniausiai būdavo lengvo (1 arba 2 CTCAE) laipsnio, tačiau gauta ir pranešimų apie 3 ir didesnio CTCAE laipsnio sutrikimus. Klinikinių tyrimų metu dažniausia  $\geq 3$  CTCAE laipsnio nepageidaujama reakcija buvo anemija. Laiko iki pirmojo anemijos pasireiškimo mediana buvo maždaug 4 savaitės (iki CTCAE  $\geq 3$  laipsnio anemijos – maždaug 7 savaitės). Pasireiškus anemijai, buvo laikinai nutrauktas vaistinio preparato vartojimas arba sumažinta jo dozė (žr. 4.2 skyrių), prirėkus perpilta kraujo. SOLO2 tyrimo metu anemijos nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 43,6 % (CTCAE  $\geq 3$  atvejų – 19,5 %), o laikino vartojimo nutraukimo, sumažinimo ar vartojimo visam laikui nutraukimo dėl anemijos – atitinkamai 16,9 %, 8,2 % ir 3,1 %. 17,9 % olaparibą vartojusių pacienčių gydymo metu vieną ar kelis kartus teko perpilti kraujo. Nustatytas ryšys tarp olaparibo ekspozicijos ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimo. Lynparza klinikinių tyrimų metu  $\geq 2$  CTCAE laipsnio pokyčių (sumažėjimas palyginus su pradiniais rodikliais) nustatyta: hemoglobino koncentracijos – 20 %, absoliutaus neutrofilų skaičiaus – 15 %, trombocitų skaičiaus – 5 %, limfocitų skaičiaus – 30 % ir leukocitų skaičiaus – 20 % atvejų (visi % apytikriai).

Vidutinio eritrocitų tūrio, kuris iš pradžių buvo sumažėjęs arba normalus, padidėjimas virš VNR nustatytas maždaug 55 % atvejų. Baigus gydymą, šis rodiklis sunormalėdavo, klinikinių pasekmių nenustatyta.

Prieš pradėdant gydymą, pirmuosius 12 gydymo mėnesių kas mėnesį ir vėliau periodiškai rekomenduojama tirti visų kraujo kūnelių kieki, kad gydant būtų galima nustatyti klinikai reikšmingus bet kurio rodiklio pokyčius, dėl kurių gali tekti laikinai nevartoti vaistinio preparato, sumažinti jo dozę ir (arba) atitinkamai gydyti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Kiti laboratoriniai duomenys*



Lynparza klinikinių tyrimų metu  $\geq 2$  CTCAE laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje, palyginus su pradine, pokyčių (padidėjimo) dažnis buvo 15 %. Dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo duomenimis, šios koncentracijos, palyginus su pradine, padidėjimo mediana siekė iki 23 %, ji ilgainiui išliko panaši, o baigus gydymą pasidarė tokia kaip buvo iš pradžių ir neturėjo pastebimų klinikinių pasekmių. 90 % pacienčių pradinė kreatinino koncentracija buvo CTCAE 0 laipsnio, 10 % – CTCAE 1 laipsnio.

#### *Pykinimas ir vėmimas*

Pykinimas daugumai pacienčių pasireiškė labai anksti (pirmą kartą – pirmą Lynparza vartojimo mėnesį). Vėmimas daugumai pacienčių pasireiškė anksti (pirmą kartą – per pirmus 2 Lynparza vartojimo mėnesius). Nustatyta, kad tiek pykinimas, tiek vėmimas daugumai pacienčių atsirasdavo su pertraukomis, šiuos sutrikimus galima susilpninti ar pašalinti laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, sumažinus dozę ir (arba) vaistiniais preparatais nuo vėmimo. Profilaktikos vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Vaikų tyrimų neatlikta.

#### *Kitos ypatingos populiacijos*

Saugumo senyvos (75 metų ir vyresnės) bei ne europidų rasės pacientėms duomenų yra nedaug.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

Olaparibo perdozavimo patirties yra nedaug. Nedideliame skaičiui pacienčių, 2 dienas gėrusių olaparibo tablečių iki 900 mg dozę, netikėtų nepageidaujamų reakcijų neužfiksuota. Perdozavimo simptomų nenustatyta, specifinio gydymo perdozavus Lynparza nėra. Perdozavus gydytojas turi taikyti pacientei bendras palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, kiti vaistiniai preparatai nuo vėžio, ATC kodas – L01XX46.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Olaparibas stipriai slopina žmogaus fermentus – poli (ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3). Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas slopina atrinktų navikinių ląstelių linijų augimą *in vitro* bei navikų augimą *in vivo*, veikdamas vienas arba kartu su iširta chemoterapija.

PARP yra būtinos veiksmingai vienos DNR grandinės pažeidimų reparacijai. Kad vyktų reparacija, po chromatino modifikavimosi PARP turi modifikuoti pačios save, disocijuoti nuo DNR ir taip palengvinti prieigą bazių išpjovimo ir reparacijos (angl. *base excision repair*, toliau – BER) fermentams. Olaparibas, prisijungęs prie su DNR susijusios PARP aktyviojo centro, neleidžia PARP disocijuoti ir pritvirtina jas prie DNR, todėl blokuoja reparaciją. Be to, tai sukelia dvigubos DNR grandinės nutrūkimo (angl. *double strand breaks*, toliau – DSB) susidarymą replikacijos šakutei pasiekus prie DNR prisijungusią PARP. Sveikose ląstelėse šie DNR DSB veiksmingai pataisomi vykstant homologinei rekombinacinei reparacijai (angl. *homologous recombination repair*, toliau – HRR). Vėžinėse ląstelėse, neturinčiose HRR funkcinių komponentų (pvz., BRCA 1 ir 2), DNR DSB negali vykti tiksliai arba veiksmingai. Vietoje to aktyvinami kiti reparacijos būdai, linkę klaidoms, pvz., klasikinis nehomologinio galo prijungimas (angl. *non homologous end joining*, toliau – NHEJ), todėl genomai pasidaro nestabilūs. Po daugelio replikacijos ciklų

genomo nestabilumas gali pasiekti su ląstelės gyvavimu nesuderinamą lygį ir sukelti piktybinių ląstelių žuvimą, kadangi jose DNR pažeidimų jau būna daugiau negu sveikose. Kai BRCA1 ir BRCA2 mutacijų nėra, HRR reparacijos būdas gali sutrikti kitais mechanizmais, nors priežastinės aberancija ir penetrancija pilnai neištirtos. Pilnai funkcionuojančio HRR būdo nebuvimas yra vienas iš esminių kiaušidžių ir kitų vėžių jautrumo platinai faktorių.

Po gydymo platina olaparibas sulėtino modelių *in vivo*, stokojančių BRCA1/2, navikų progresavimą ir padidino bendrą išgyvenimą (palyginus su atskirai vartota platina), kuris koreliavo su palaikomojo gydymo olaparibu trukme.

#### BRCA1/2 mutacijos nustatymas

Jei tiriama, ar nėra BRCA1/2 mutacijos, tą būtina daryti patyrusioje laboratorijoje validuotu metodu.

Pacientėms, kurioms atliktas jautrumo krūties vėžiui genų 1/2 (angl. *breast cancer susceptibility gene*, toliau – BRCA) mutacijų tyrimas, būtina genetinė konsultacija vietine tvarka.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### SOLO2 tyrimas (D0816C00002)

Olaparibo saugumas ir veiksmingumas platinai jautraus atsinaujinusio (angl. *platinum-sensitive relapsed*, PSR) kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminio pilvaplėvės vėžio, turinčio germinacinių ląstelių BRCA1/2 mutaciją, palaikomajam gydymui tirtas III fazės randomizuoto dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo metu. Šio tyrimo metu lygintas palaikomojo gydymo Lynparza (300 mg, t.y. 2 tabletės po 150 mg 2 kartus per parą), taikyto kol liga pradės progresuoti, ir placebo veiksmingumas 295 pacientėms, sirgusioms didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu arba endometrioidiniu PSR kiaušidžių vėžiu (randomizuota santykiu 2:1, 196 pacientės vartojo olaparibą ir 99 – placebo) ir įtrauktoms esant pilnutiniam atsakui (angl. *complete response*, CR) arba daliniam atsakui (angl. *partial response*, PR) baigus chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo platinos preparatas.

Buvo įtrauktos pacientės, iki tol gydytos dviem ar daugiau deriniais, kurių sudėtyje buvo platinos preparatas, ir kurių liga atsinaujino praėjus daugiau kaip 6 mėn. po pačios paskutinės chemoterapijos platinos preparatų pagrindu baigimo. Pacientės iki tol negalėjo būti vartojusios olaparibo ir kitų PARP inhibitorių. Joms anksčiau galėjo būti taikomas gydymas bevacizumabu, išskyrus paskutinį prieš pat randomizaciją vartotą derinį.

Visoms pacientėms iš pradžių nustatyta germinacinę BRCA1/2 mutaciją (*gBRCA1/2m*) rodančių duomenų. BRCA1/2 mutacijų turinčios pacientės identifikuotos atlikus kraujo germinacinį tyrimą vietiniu ar *Myriad CLIA Integrated BRCA Analysis*<sup>®</sup> metodu arba ištyrus naviko mėginį vietiniu metodu. Didelių BRCA1/2 genų išsidėstymo pokyčių rasta 4,7 % (14 iš 295) randomizuotų pacienčių.

Olaparibo ir placebo grupių pacienčių demografinės ir pradinės ypatybės buvo iš esmės gerai subalansuotos. Abejų grupių pacienčių amžiaus mediana buvo 56 metai. Daugiau kaip 80 % pacienčių kiaušidžių vėžys buvo pirminis navikas. Dažniausia histologinė rūšis buvo serozinis (> 90 %), endometrioidinė histologinė struktūra rasta 6 % pacienčių. 55 % olaparibo grupės pacienčių iki tol buvo taikytas 2 eilių, 45 % – 3 ir daugiau eilių gydymas. 61 % placebo grupės pacienčių iki tol buvo taikytas tik eilių, 39 % – 3 ir daugiau eilių gydymas. Daugumos (81%) pacienčių fizinė būklė įvertinta 0 ECOG balų. 60 % pacienčių buvo nevartojusios platinos preparatų ilgiau kaip 12 mėn. ir 40 % pacienčių – ilgiau kaip 6-12 mėn. Pilnutinis atsakas į ankstesnę chemoterapiją platinos preparatais buvo pasireiškęs 47 %, dalinis – 53 % pacienčių. Atitinkamai 17 % ir 20 % olaparibo ir placebo grupių pacienčių anksčiau buvo vartojusios bevacizumabą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas neprogresuojant ligai (angl. *progression free survival*, PFS), nustatytas tyrėjų pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) 1.1 versiją. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo laikas nuo randomizacijos iki antro ligos progresavimo arba mirties (PFS2), OS (bendras išgyvenimas, angl. *overall survival*), laikas nuo randomizacijos iki gydymo nutraukimo arba mirties (angl. *discontinuation of treatment or death*, TDT), laikas nuo randomizacijos iki pirmo vėlesnio gydymo nuo vėžio arba mirties (angl. *time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*, TFST), laikas nuo randomizacijos iki antro vėlesnio gydymo nuo vėžio arba mirties (angl. *time from randomisation to start of second subsequent*

anti-cancer therapy or death, TSST) ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *health related quality of life*, HRQoL).

Šio tyrimo metu įrodytas veiksmingumas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – nustatytas statistiškai reikšmingas PFS tyrėjo vertinimu pailgėjimas vartojant olaparibą palyginus su placebo. Rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR) buvo 0,30 (95 % PI – 0,22-0,41,  $p < 0,0001$ , mediana vartojant olaparibą – 19,1 mėn. vartojant placebo – 5,5 mėn.). Tyrėjų nustatytus PFS duomenis patvirtino maskuota nepriklausoma radiologinė PFS peržiūra (HR – 0,25, 95 % PI – 0,18-0,35,  $p < 0,0001$ , mediana vartojant olaparibą – 30,2 mėn., vartojant placebo – 5,5 mėn.). Po 2 metų liga buvo neprogresavusi 43 % olaparibą ir tik 15 % placebo vartojusių pacientų.

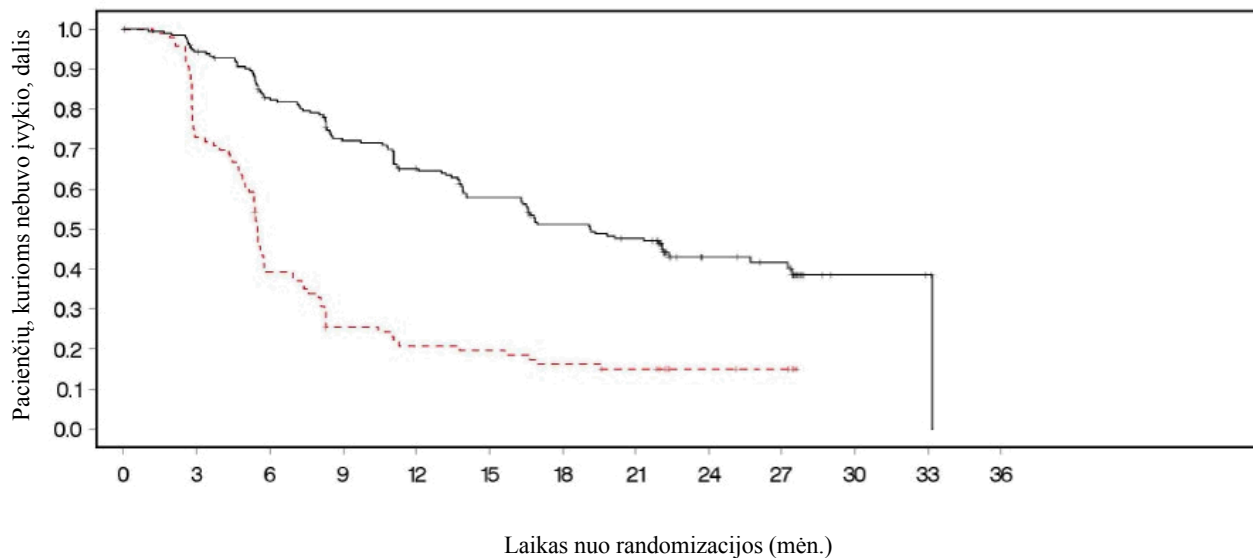
Pagrindinių SOLO2 tyrimo vertinamųjų baigčių santrauka *gBRCA1/2m* PSR kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms pateikiama 2 lentelėje ir 1 pav.

2 lentelė. Pagrindinių SOLO2 tyrimo vertinamųjų baigčių santrauka *gBRCA1/2m* PSR kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms

	<b>Olaparibo tabletės po 300 mg 2 kartus per parą</b>	<b>Placebas</b>
<b>PFS (63 % branda)</b>		
Atvejų skaičius: bendras pacientų skaičius (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95 % PI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P reikšmė (dvipusė)	P < 0,0001	

HR – rizikos santykis. Reikšmė < 1 rodo palankesnę olaparibo poveikį. Analizė atlikta naudojant logaritminio rango testą, stratifikavus pagal reakciją į ankstesnę chemoterapiją platinos preparatais (CR ar PR) ir laiką iki ligos progresavimo (> 6-12 mėn. ir > 12 mėn.) po pačios paskutinės chemoterapijos platinos preparatų pagrindu. PFS – išgyvenimas neprogresuojant ligai, PI – pasikliautinas intervalas

1 pav. PFS kreivės Kaplan-Meier metodu *gBRCA1/2m* PSR kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms SOLO 2 tyrimo duomenimis (tyrėjo vertinimu, 63 % branda)



----- Placebas 2 kartus per parą ----- Olaparibas 300 mg 2 kartus per parą

Pacientų su rizika skaičius:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparibas 300 mg 2 kartus per parą
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebas 2 kartus per parą

PFS – išgyvenimas neprogresuojant ligai.

Olaparibo grupės pacientėms, palyginus su placebo, nustatytas nuolatinis ir statistiškai reikšmingas antrinių vertinamųjų baigčių TFST ir PFS2 rodiklių pagerėjimas (3 lentelė).

3 lentelė. Svarbiausių antrinių SOLO2 tyrimo vertinamųjų baigčių santrauka *gBRCA1/2m* PSR kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms

	<b>Olaparibo tabletės po 300 mg 2 kartus per parą</b>	<b>Placebas</b>
<b>TFST (58 % branda)</b>		
Atvejų skaičius: bendras pacienčių skaičius (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	27,9 (22,6-NP)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95 % PI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
P reikšmė* (dvipusė)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (40 % branda)</b>		
Atvejų skaičius: bendras pacienčių skaičius (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (24,1-NP)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95 % PI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P reikšmė (dvipusė)	p = 0,0002	

\* Nekontroliuota pagal daugelio faktorių įtaką.

<sup>a</sup> HR – rizikos santykis. Reikšmė < 1 rodo palankesnę olaparibo poveikį. Analizė atlikta naudojant logaritminio rango testą, stratifikavus pagal reakciją į ankstesnę chemoterapiją platinos preparatais (CR ar PR) ir laiką iki ligos progresavimo (> 6-12 mėn. ir > 12 mėn.) po pačios paskutinės chemoterapijos platinos preparatų pagrindu.

NP – nepasiekta, PI – pasikliautinis intervalas, PFS2 – laikas nuo randomizacijos iki antro ligos progresavimo arba mirties, TFST – laikas nuo randomizacijos iki pirmo vėlesnio gydymo nuo vėžio arba mirties.

Objektyvaus atsako dažnis Lynparza grupės pacientėms, įtrauktoms į tyrimą tuo metu, kai sirgo išmatuojamu vėžiu (t.y. iš pradžių turėjo išmatuotų židinių), buvo 41 %, placebo – 17 %. Pilnutinis atsakas pasireiškė 15 % Lynparza ir 9,1 % placebo vartojusių pacienčių, įtrauktų į tyrimą esant ligą rodančių duomenų (iš pradžių buvo išmatuotų arba neišmatuotų navikinių židinių).

Atliekant PFS analizę, olaparibo vartojimo trukmės mediana buvo 19,4 mėn., placebo – 5,6 mėn. Dauguma pacienčių toliau vartojo 300 mg olaparibo 2 kartus per parą (kaip ir iš pradžių). Dėl nepageidaujamų reiškinių vartojimą teko laikinai sustabdyti 45,1 %, sumažinti dozę – 25,1 %, o vartojimą nutraukti – 10,8 % atvejų. Laikina sustabdyti vartojimą dažniausiai teko per pirmuosius 3, o sumažinti dozę – per pirmuosius 3-6 gydymo mėnesius. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai teko laikinai sustabdyti vartojimą arba sumažinti dozę, buvo anemija, pykinimas ir vėmimas.

Pagal pacienčių užfiksuotus baigčių duomenis skirtumo tarp olaparibo ir placebo grupių nenustatyta. Vertinimas atliktas pagal tyrimo rezultatų rodiklį (angl. *Trial Outcome Index*, TOI) ir funkcinį [kiaušidžių] vėžio gydymo įvertį (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*, FACT-O).

Tyrimas Nr. 19 (D0810C00019)

Olaparibo saugumas ir veiksmingumas PSR kiaušidžių (įskaitant kiaušintakių ir pirminį pilvaplėvės) vėžio palaikomajam gydymui po ankstesnio gydymo dviem ar daugiau deriniais su platinos preparatais tirtas atliekant didelės apimties II fazės randomizuotą dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą Nr. 19. Jo metu lygintas palaikomojo gydymo Lynparza kapsulėmis (400 mg, t.y. 8 x 50 mg kapsulės 2 kartus per parą) iki ligos progresavimo ir placebo veiksmingumas 265 pacientėms (136 vartojo olaparibą ir 129 placebo) PSR didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms buvo pasireiškęs atsakas (CR arba PR) baigus chemoterapiją deriniais su platinos preparatais. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo PFS, nustatytas tyrėjo pagal RECIST 1.0 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys

buvo OS, ligos suvaldymo dažnis (angl. disease control rate, DCR), apibrėžtas kaip patvirtintas CR/PR + SD (stabili liga), HRQoL ir su liga susiję simptomai. Be to, atliktos žvalgamosios TFST ir TSST analizės.

Buvo įtrauktos pacientės, kurių liga atsinaujino praėjus daugiau kaip 6 mėn. po pačios paskutinės chemoterapija platinos preparatų pagrindu baigimo. Nustatyti BRCA1/2 mutaciją prieš įtraukiant į tyrimą nebuvo būtina (kai kurios pacientės dėl BRCA mutacijos ištirtos vėliau). Pacientės iki tol negalėjo būti vartojusios olaparibo ir kitų PARP inhibitorių. Joms galėjo būti taikytas gydymas bevacizumabu, išskyrus paskutinį prieš randomizaciją vartotą derinį. Ligai progresavus vartojant olaparibą, pakartotinis gydymas juo nebuvo leidžiamas.

BRCA1/2 mutacijų turinčios pacientės identifikuotos atlikus kraujo germinacinį tyrimą vietiniu ar *Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis*<sup>®</sup> metodu arba ištyrus naviko mėginių *Foundation Medicine*. Didelių BRCA1/2 genų išsidėstymo pokyčių rasta 4,7 % (14 iš 295) randomizuotų pacienčių.

Olaparibo ir placebo grupių pacienčių demografinės ir pradinės ypatybės buvo iš esmės gerai subalansuotos. Abejų grupių pacienčių amžiaus mediana buvo 59 metai. 86 % pacienčių kiaušidžių vėžys buvo pirminis navikas. 44 % olaparibo grupės pacienčių iki tol buvo taikytas 2 eilių, 56 % – 3 ir daugiau eilių gydymas. 49 % placebo grupės pacienčių iki tol buvo taikytas 2 eilių, 51 % – 3 ir daugiau eilių gydymas. Daugumos (77 %) pacienčių fizinė būklė įvertinta 0 ECOG balų. 60 % pacienčių buvo nevartojusios platinos preparatų ilgiau kaip 12 mėn. ir 40 % pacienčių – ilgiau kaip 6-12 mėn. Pilnutinis atsakas į ankstesnę chemoterapiją platinos preparatais buvo pasireiškęs 45 %, dalinis – 55 % pacienčių. Atitinkamai 6 % ir 5 % olaparibo ir placebo grupių pacienčių anksčiau buvo vartojusios bevacizumabą.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas – įrodytas statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgėjęs bendros populiacijos PFS palyginus olaparibo ir placebo grupes (rizikos santykis – 0,35, 95 % PI – 0,25-0,49,  $p < 0,00001$ , mediana vartojant olaparibą – 8,4 mėn., vartojant placebo – 4,8 mėn.). Atlikus galutinę iki 2016 m. gegužės 9 d. gautų OS duomenų analizę (esant 79 % brandai) nustatyta, kad rizikos santykis (palyginus olaparibo ir placebo grupes) buvo 0,73 (95 % PI – 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  [neatitiko iš pradžių numatyto  $< 0,0095$  reikšmingumo lygmens]); mediana vartojant olaparibą – 29,8 mėn., vartojant placebo – 27,8 mėn.). 2 metus ar ilgiau gydytos 23,5 % (32 iš 136) olaparibo ir 3,9 % (5 iš 128) placebo grupės pacienčių. Nors pacienčių buvo nedaug, tačiau pažymėtina, kad bent 5 metus gydytos 13,2 % (18 iš 136) buvusių olaparibo ir 0,8 % (1 iš 128) placebo grupėje.

Iš anksto suplanuota pogrupių analizė parodė, kad palaikomoji olaparibo monoterapija davė didžiausią klinikinę naudą BRCA1/2 mutavusiu kiaušidžių vėžiu sirgusio pogrupio pacientėms ( $n = 136$ , 51,3 %, iš jų 20 turėjo somatinę naviko BRCA1/2 mutaciją). Be to, mažesnė nauda nustatyta natūralaus tipo (angl. *wild-type*, wt) BRCA1/2 ir nežinomos reikšmės variantų (angl. *variants of uncertain significance*, VUS) (BRCA1/2wt/VUS) pogrupių pacientėms. Atliekant pogrupių analizes, testavimo atsižvelgiant į daugelį faktorių strategijos nebuvo.

Tyrimo Nr. 19 pagrindinių vertinamųjų baigčių santrauka BRCA1/2 mutavusiu ir BRCA1/2wt/VUS PSR kiaušidžių vėžiu sirgusioms pacientėms pateikiama 4 lentelėje, o visoms tyrime Nr. 19 dalyvavusioms pacientėms – 4 lentelėje bei 2 pav.

4 lentelė. Tyrimo Nr. 19 pagrindinių vertinamųjų baigčių santrauka visoms bei sirgusioms BRCA1/2 mutavusiu ir BRCA1/2wt/VUS PSR kiaušidžių vėžiu pacientėms

Visos pacientės <sup>a</sup>		Su BRCA1/2 mutacija		BRCA1/2wt/VUS	
Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas
PFS (duomenys rinkti iki 2010 m. birželio 30 d.)					

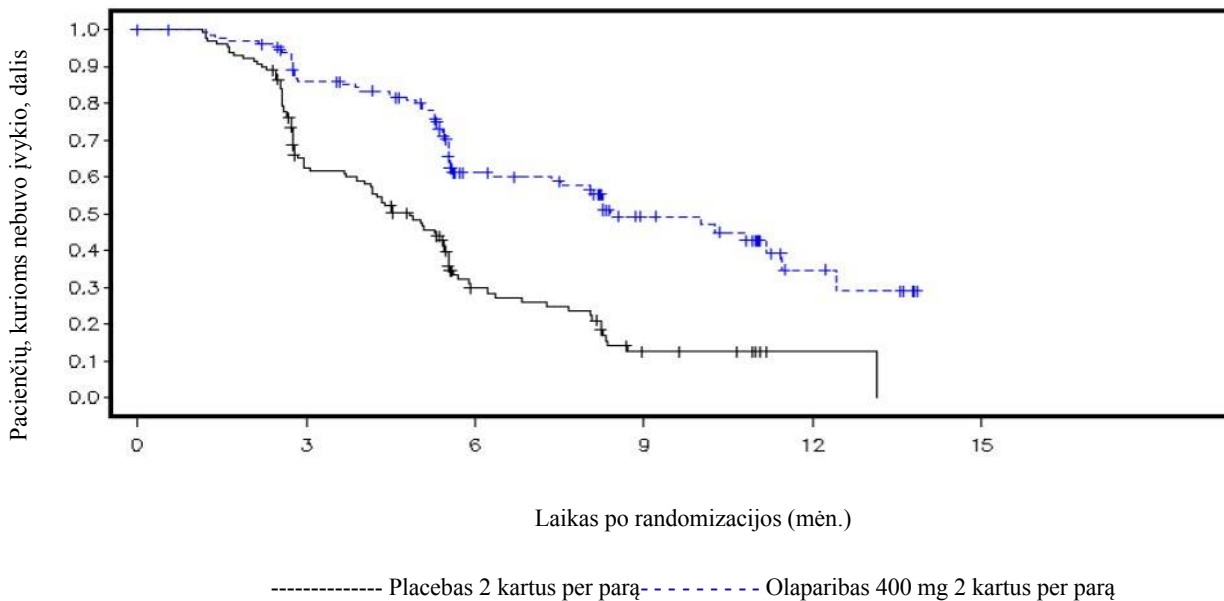
	Visos pacientės <sup>a</sup>		Su <i>BRCA1/2</i> mutacija		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo 400 mg kapsulės 2 kartus per parą	Placebas
Atvejų skaičius: bendras pacienčių skaičius (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95 % PI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P reikšmė (dvipusė)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

<sup>a</sup> Grupė „visos pacientės“ sudaro šie pogrupiai: turėjusios *BRCA1/2* mutaciją, *BRCA1/2wt/VUS* ir nežinomos *BRCA1/2* būklės (11 pacienčių, kurių būklė nežinoma, atskiro pogrupio duomenys lentelėje nepateikiami).

<sup>b</sup> HR – rizikos santykis. Reikšmė < 1 rodo palankesnį olaparibo poveikį. Analizė atlikta vartojant Cox proporcingos rizikos modelį, kurio kintamieji buvo gydymas, etninė kilmė, jautrumas platinos preparatams ir atsakas į paskutinį gydymo platina kursą.

PFS – išgyvenimas neprogresuojant ligai, PI – pasikliautinis intervalas, NP – nepasiekta.

2 pav. FAS PFS kreivės Kaplan-Meier metodu (tyrėjo vertinimu, branda – 58 %) tyrimo Nr. 19 duomenimis iki 2010 m. birželio 30 d.



Pacienčių su rizika skaičius:

136	106	53	24	7	0	Olaparibas 400 mg 2 kartus per parą
129	72	24	7	1	0	Placebas

FAS (angl. *Full analysis set*) – pilnos analizės rinkinys, PFS (angl. *progression-free survival*) – išgyvenimas neprogresuojant ligai.

Tyrimo Nr. 19 svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių santrauka *BRCA1/2* mutavusiu ir *BRCA1/2wt/VUS* PSR kiaušidžių vėžiu sirgusioms pacientėms pateikiama 5 lentelėje, o visoms tyrimo Nr. 19 pacientėms – 5 lentelėje bei 3 pav.

5 lentelė. Tyrimo Nr. 19 svarbiausių antrinių baigčių santrauka visoms bei sirgusioms BRCA1/2 mutavusiu ir BRCA1/2wt/VUS PSR kiaušidžių vėžiu pacientėms

	Visos pacientės <sup>a</sup>		Su <i>BRCA1/2</i> mutacija		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparibo kapsulės po 400 mg 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo kapsulės po 400 mg 2 kartus per parą	Placebas	Olaparibo kapsulės po 400 mg 2 kartus per parą	Placebas
<b>OS (duomenys rinkti iki 2016 m. gegužės 9 d.)</b>						
Atvejų skaičius: bendras pacienčių skaičius (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95 % PI) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P reikšmė* (dvipusė)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
<b>TFST (duomenys rinkti iki 2016 m. gegužės 9 d.)</b>						
Atvejų skaičius: bendras pacienčių skaičius (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Laiko mediana (mėn.) (95 % PI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95 % PI) <sup>b</sup>	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P reikšmė* (dvipusė)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

\* Analizuojant pogrupius bei apskaičiuojant visų pacienčių TFST, nebuvo testavimo strategijos atsižvelgiant į daugelį faktorių.

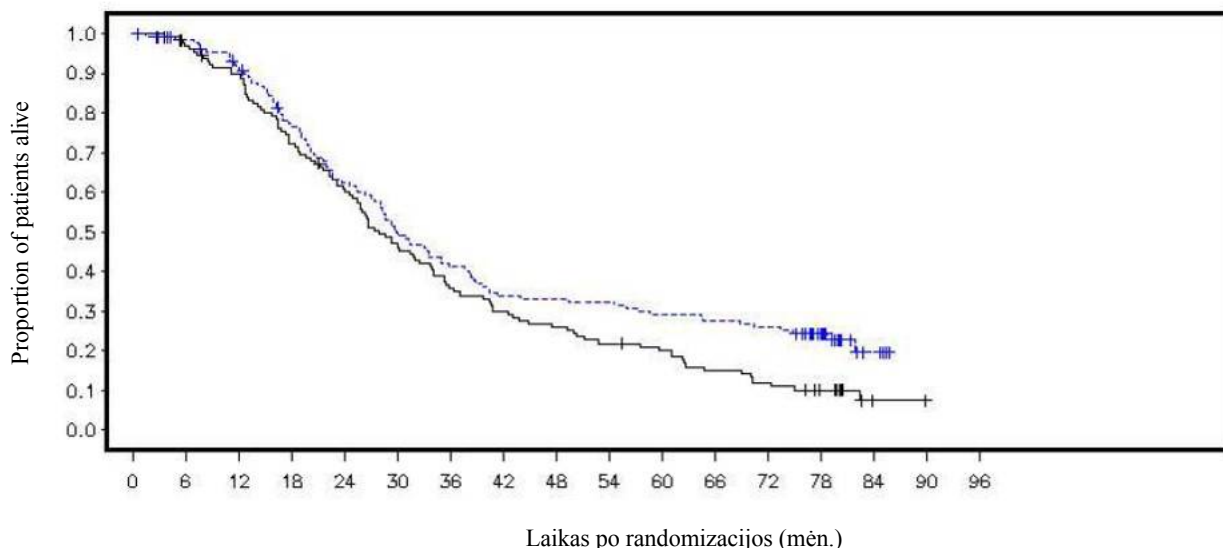
<sup>a</sup> Grupę „visos pacientės“ sudaro šie pogrupiai: turėjusios *BRCA1/2* mutaciją, *BRCA1/2wt/VUS* ir nežinomos *BRCA1/2* būklės (11 pacienčių, kurių būklė nežinoma, atskiro pogrupio duomenys lentelėje nepateikiami).

<sup>b</sup> HR – rizikos santykis. Reikšmė < 1 rodo palankesnę olaparibo poveikį. Analizė atlikta naudojant *Cox* proporcingos rizikos modelį, kurio kintamieji buvo gydymas, etninė kilmė, jautrumas platinos preparatams ir atsakas į paskutinį gydymą platinos preparatais.

<sup>c</sup> Maždaug ¼ placebą vartojusių *BRCA* mutaciją turėjusio pogrupio (14 iš 62, 22,6 %) pacienčių vėliau vartojo PARP inhibitorių.

OS – bendras išgyvenimas, PI – pasikliautinis intervalas, TSST – laikas nuo randomizacijos iki pirmojo vėlesnio gydymo arba mirties.

3 pav. FAS OS kreivės Kaplan-Meier metodu (79 % branda) iki 2016 m. gegužės 9 d. gautais duomenimis



----- Placebas 2 kartus per parą - - - - - Olaparibas 400 mg 2 kartus per parą  
 Pacienčių su rizika skaičius:

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

Olaparibas 400 mg  
 2 kartus per parą  
 Placebas

DCO – data, iki kurios rinkti duomenys, FAS – pilnos analizės rinkinys, OS (angl. *overall survival*) – bendras išgyvenimas.

Atliekant PFS analizę, olaparibo vartojimo trukmės mediana buvo 8 mėn., placebo – 4 mėn. Dauguma pacienčių toliau vartojo 400 mg olaparibo 2 kartus per parą (kaip ir iš pradžių). Dėl nepageidaujamų reiškinių vartojimą teko laikinai sustabdyti 34,6 %, sumažinti dozę – 25,7 %, o vartojimą nutraukti – 5,9 % atvejų. Laikina sustabdyti vartojimą arba sumažinti dozę dažniausiai teko per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko laikinai sustabdyti vartojimą arba sumažinti dozę, buvo pykinimas, anemija, vėmimas, neutropenija ir nuovargis. Anemijos nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 22,8 % (CTCAE  $\geq$  3 atvejų – 7,4 %).

Pagal pacienčių užfiksuotus baigčių duomenis skirtumo tarp olaparibo ir placebo grupių nenustatyta. Vertinimas atliktas pagal tyrimo rezultatų rodiklio (angl. *Trial Outcome Index*, TOI) ir funkcinio [kiaušidžių] vėžio gydymo įverčio (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*, FACT-O) pagerėjimo ir pablogėjimo dažnį.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lynparza tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kiaušidžių vėžiui, išskyrus rabdmosarkomą ir lytinių ląstelių navikus, gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Olaparibo farmakokinetikai, vartojant po 300 mg dozę tabletėmis, būdingas tariamasis plazmos klirensas yra maždaug 7 l/val., tariamasis pasiskirstymo tūris – 158 l ir terminalinis pusinis periodas – 15 val. Vartojant kartotinais, AUC akumuliacijos santykis buvo 1,8, farmakokinetika šiek tiek priklausė nuo laiko.

### Absorbcija

Pavartojus 2 olaparibo tabletes po 150 mg per burną, absorbcija būna greita, didžiausios koncentracijos plazmoje mediana paprastai susidaro po 1,5 val.

Pavartojus valgio metu olaparibo absorbcija buvo lėtesnė ( $T_{max}$  2,5 val. vėlesnė,  $C_{max}$  maždaug 21 % mažesnė), bet absorbuotas kiekis reikšmingai nepakito (AUC padidėjo 8 %). Dėl to Lynparza galima vartoti neatsižvelgiant į maitinimąsi (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas



Esant 10 µg/ml koncentracijai (ji maždaug lygi  $C_{max}$ ), prie plazmos baltymų *in vitro* prisijungusi dalis sudaro maždaug 82 %.

*In vitro* prie žmogaus plazmos baltymų prisijungęs olaparibo kiekis priklausė nuo dozės. Kai ji buvo 1 µg/ml, prisijungusi frakcija sudarė maždaug 91 %, kai buvo 10 µg/ml, ji sumažėjo iki 82 %, o kai 40 µg/ml – iki 70 %. Išgrynintų baltymų tirpaluose prisijungusio prie albumino buvo maždaug 56 % olaparibo (nepriklausomai nuo olaparibo koncentracijos). Tuo pačiu metodu nustatyta, kad esant 10 µg/ml koncentracijai prie alfa 1 rūgštiesio glikoproteino prisijungusi frakcija sudarė 29 % ir turėjo tendenciją mažėti esant didesnėms koncentracijoms.

#### Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* parodė, kad pagrindiniai olaparibo metabolizmo fermentai yra CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių).

Pacientėms pavartojus  $^{14}C$  žymėto olaparibo per burną, daugumą (70 %) plazmoje cirkuliuojančio radioaktyvumo nulėmė nepakitęs olaparibas, kuris taip pat buvo pagrindinė medžiaga šlapime (15 % dozės) ir išmatose (6 % dozės). Olaparibo metabolizmas yra ekstensyvus. Didžiąją jo dalį sudaro oksidacijos reakcijos susidarant daugeliui medžiagų, vėliau konjuguojamų su gliukuronidu arba sulfatu. Plazmoje rasta iki 20, šlapime – iki 37 ir išmatose – iki 20 metabolitų, kurių dauguma atitiko < 1 % pavartotos dozės. Pagrindiniai cirkuliuojantys metabolitai buvo atviro žiedo piperazin-3-ol dalis ir 2 monooksigenuoti metabolitai, sudarę maždaug po 10 %. Vienas iš monooksigenuotų metabolitų taip pat buvo pagrindinis išskyrose (sudarė 6 % šlapimo ir 5 % išmatų radioaktyvumo).

*In vitro* olaparibas mažai slopino arba neslopino UGT2B7 ar CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ar 2E1, jo sukeliama klinikai reikšmingo nuo laiko priklausomo kurio nors CYP fermento slopinimo taip pat nesitikima. Olaparibas slopino UGT1A1 *in vitro*, tačiau PBPk simuliacijos duomenimis tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės. *In vitro* olaparibas yra išpumpavimo siurblio P gp substratas, tačiau tai neturėtų turėti klinikinės reikšmės (žr. 4.5 skyrių).

*In vitro* duomenimis, olaparibas nėra OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ar MRP2 substratas bei neslopina OATP1B3, OAT1 ir MRP2.

#### Eliminacija

Pavartojus vieną  $^{14}C$  žymėto olaparibo dozę, maždaug 86 % radioaktyvumo rasti per 7 dienas (apie 44 % šlapime ir apie 42 % išmatose). Daugumą pašalintos medžiagos sudarė metabolitai.

#### Ypatingos populiacijos

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad pacienčių amžius, kūno svoris ir rasė (įskaitant baltaodžius ir japonus) nėra reikšmingi faktoriai.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 51 iki 80 ml/min.), AUC buvo 24 %, o  $C_{max}$  – 15 % didesnis negu toms, kurių inkstų funkcija normali. Pacientėms, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi, Lynparza dozės koreguoti nereikia.

Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 31 iki 50 ml/min.), AUC buvo 44 %, o  $C_{max}$  – 26 % didesnis negu toms, kurių inkstų funkcija normali. Pacientėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, Lynparza dozę rekomenduojama koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimo pacientėms, kurios turi sunkiai sutrikusią inkstų funkciją arba serga paskutinės stadijos inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min), duomenų nėra.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientėms, turinčioms lengvai sutrikusią (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkciją, AUC būna 15 % ir  $C_{max}$  – 13 % didesnis, o turinčioms vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) – AUC 8 % ir  $C_{max}$  – 13 % mažesnis negu toms, kurių kepenų funkcija normali. Pacientėms, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, Lynparza dozės koreguoti nereikia (žr.

4.2 skyrių). Pacienčių, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), duomenų nėra.

#### Vaikų populiacija

Olaparibo farmakokinetikos vaikų organizme tyrimų neatlikta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Genotoksiškumas

Potencialaus mutageninio olaparibo poveikio nenustatyta, tačiau nustatytas klastogeninis poveikis žinduolių ląstelėms *in vitro*. Per burną žiurkėms duodamas olaparibas sukėlė mikrobranduolių kaulų čiulpuose susidarymą. Šis klastogeniškumas atitinka žinomas olaparibo farmakologines savybes ir rodo potencialų genotoksiškumą žmonėms.

#### Kartotinių dozių toksiškumas

Iki 6 mėn. trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimo metu, kasdien *per os* duodamas olaparibas buvo toleruojamas gerai. Labiausiai dėl toksinio poveikio pažeistas šių abiejų rūšių gyvūnų organas buvo kaulų čiulpai, taip pat pasireiškė susijusių periferinių hematologinių rodiklių pokyčių. Nebuduodant vaistinio preparato, šie pokyčiai praeidavo per 4 savaites. Be to, nustatytas minimalus žiurkių virškinimo trakto degeneraciją sukeliantis poveikis. Tokių pokyčių rasta esant mažesnėms už klinikinę ekspozicijoms. Žmogaus kaulų čiulpų ląstelių tyrimai taip pat parodė, kad tiesioginė olaparibo ekspozicija gali sukelti toksinį poveikį žmogaus kaulų čiulpų ląstelėms *ex vivo*.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Poveikio žiurkių patelių vaisingumui tyrimo metu šio vaistinio preparato duodant iki implantacijos, pailgėjo kai kurių gyvūnų ruja, tačiau poravimosi pajėgumas ir pastojimų dažnis nepakito. Vis dėlto pažymėtina, kad išgyveno šiek tiek mažiau embrionų ir vaisių.

Tiriant poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi olaparibo dozės, nesukėlusios reikšmingo toksinio poveikio vaikingsioms patelėms, sumažino embrionų ir vaisių išgyvenimą bei vaisių kūno svorį ir sukėlė vaisių vystymosi anomalijų, įskaitant didelius akių apsigimimus (pvz., anoftalmiją, mikroftalmiją), slankstelių ar šonkaulių apsigimimus bei visceralinių organų ir skeleto anomalijas.

#### Kancerogeniškumas

Olaparibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Kopovidonas  
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis  
Manitolis  
Natrio stearylumaratas

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė  
Makrogolis 400  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonas geležies oksidas (E172)  
Juodas geležies oksidas (E172) (tik 150 mg tabletėse)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio / aliuminio neperforuota lizdinė plokštelė, kurioje yra 8 tabletės.

Pakuočių dydžiai:

56 plėvele dengtos tabletės (7 lizdinės plokštelės).

Dauginė pakuotė, kurioje yra 112 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 56).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data – 2014 m. gruodžio 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca UK Limited  
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA  
Jungtinė Karalystė

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) su visais papildymais, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINT

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
PRVT: kad būtų papildomai įrodytas olaparibo veiksmingumas platinai jautriu atsinaujinusių BRCA mutaciją turinčiu didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, registruotojas turi pateikti III fazės randomizuoto dvigubai aklo placebo kontroliuojamo daugelio centrų tyrimo D0816C00002 duomenis.	
Šio klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki	2020 m. birželio mėn.
PRVT: kad būtų išsamiau apibūdintas olaparibo veiksmingumas platinai jautriu atsinaujinusių somatinę BRCA mutaciją turinčiu didelio piktybiškumo laipsnio seroziniu kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, registruotojas turi atlikti IV fazės atvirą vienos grupės nerandomizuotą daugelio centrų tyrimą su atsinaujinusių platinai jautriu kiaušidžių vėžiu sergančiomis pacientėmis, kurios yra funkcijos netekimą	2018 m. rugsėjo mėn.

<p>lemiančios (-ių) germinacinės arba somatinės BRCA mutacijos (-ų) nešiotojos (jos turi būti įtrauktos į tyrimą esant pilnutiniam ar daliniam atsakui po chemoterapijos platinos pagrindu), ir pateikti jo duomenis.</p> <p>Šio klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki</p>	
<p>PRVT: siekiant išsamiau apibūdinti olaparibo veiksmingumą platinai jautriu atsinaujinsiu (PSR) negerminacinę <i>BRCA</i> mutaciją turinčiu didelio piktybiškumo laipsnio kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių palaikomajam gydymui ir iširti prognozinis žymenis šiai pacienčių grupei, registruotojas turi pateikti IIIb fazės vienos grupės atviro daugelyje centrų atliekamo palaikomojo gydymo tyrimo D0816C00020 (OPINION) duomenis (šiam tyrime dalyvauja PSR negerminacinę <i>BRCA</i> mutaciją turinčiu kiaušidžių vėžiu sergančios pacientės, kurioms po chemoterapijos platinos pagrindu yra pasireiškęs pilnutinis arba dalinis atsakas).</p> <p>Šio klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki</p>	<p>2021 m. birželio mėn.</p>

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 50 mg kietosios kapsulės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė  
448 kapsulės (4 buteliukai po 112 kapsulių)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza kapsulių negalima pakeisti tabletėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS / ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 50 mg kietosios kapsulės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė  
112 kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza kapsulių negalima pakeisti tabletėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių negalima pakeisti kapsulėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg olaparibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių negalima pakeisti kapsulėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (su mėlynuoju laukeliu)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
Dauginė pakuotė: 112 (2 pakuotės po 56) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių negalima pakeisti kapsulėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DAUGINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (su mėlynuoju laukeliu)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
Dauginė pakuotė: 112 (2 pakuotės po 56) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių negalima pakeisti kapsulėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****VIDINĖ DĖŽUTĖ (be mėlynojo laukelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
Dauginės pakuotės dalis (atskirai neparduodama).

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių negalima pakeisti kapsulėmis, išskyrus atvejį, kai tą nurodo gydytojas.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****VIDINĖ DĖŽUTĖ (be mėlynojo laukelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg olaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
Dauginės pakuotės dalis (atskirai neparduodama).

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Lynparza tablečių ir kapsulių NEGALIMA keisti vienu kitomis.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/959/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

lynparza 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 100 mg tabletės  
olaparibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lynparza 150 mg tabletės  
olaparibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Lynparza 50 mg kietosios kapsulės olaparibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Lynparza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lynparza
3. Kaip vartoti Lynparza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lynparza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Lynparza ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Lynparza ir kaip jis veikia?**

Lynparza kapsulėse yra veikliosios medžiagos – olaparibo. Olaparibas priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų PARP inhibitoriais (poli [adenozino difosfato ribozės] polimerazės inhibitoriais), grupei.

Pacientams, turinčioms tam tikro geno, vadinamo BRCA (angl. *breast cancer gene*) mutacijų (pokyčių) ir kai kurių rūšių vėžio riziką, PARP inhibitoriai gali sukelti vėžinių ląstelių žuvimą, blokuodami fermentą, palengvinantį DNR reparaciją (struktūros pažeidimų šalinimą).

##### **Kam vartojamas Lynparza?**

Lynparza vartojamas gydyti kiaušidžių vėžį, vadinamą BRCA mutavusiu. Jo skiriama po veiksmingos įprastinės vėžio chemoterapijos, kurios pagrindą sudaro platinos preparatas. Norint patikrinti, ar vėžio BRCA yra mutavusios, atliekamas specialus tyrimas.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Lynparza**

##### **Lynparza vartoti negalima**

- jeigu yra alergija olaparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs žindote kūdikį (daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje žemiau).

Jeigu yra anksčiau nurodyta problema, Lynparza Jums vartoti negalima. Jeigu abejojate, tai, prieš vartodami Lynparza, dėl to pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu prieš pradėdami vartoti Lynparza arba jo vartojant būtų šių sutrikimų:

- jeigu tyrimai rodo, kad Jūsų kraujo kūnelių kiekis yra sumažėjęs. Tai gali būti sumažėjęs raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių arba kraujo plokštelių kiekis. Daugiau informacijos apie šį šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje. Taip pat ten nurodyta dėl kokių galimų požymių ir simptomų pasireiškimo reikia stebėjimo (pvz., karščiavimo ar infekcijos, kraujosruvų ar kraujavimo). Retais atvejais jie gali rodyti sunkesnę kaulų čiulpų sutrikimą – mielodisplazijos sindromą (MDS) arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML);
- jeigu pasireikštų arba sustiprėtų dusulys, kosulys arba švokštimas. Nedaugeliui Lynparza vartojusių pacienčių pasireiškė plaučių uždegimas – pneumonitas (sunki liga, kurią dažnai tenka gydyti ligoninėje).

Jeigu Jūs manote, kad gali būti kuri nors anksčiau nurodyta problema, tai pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdama vartoti Lynparza arba kai vartojate šį vaistą.

### **Tyrimai**

Prieš pradėdant vartoti Lynparza ir gydymo metu gydytojas tirs Jūsų kraują.

Kraujo tyrimas Jums bus atliktas:

- prieš pradėdant gydymą;
- pirmuosius gydymo metus – kas mėnesį;
- nuo antrųjų gydymo metų – reguliariais gydytojo nustatytais intervalais.

Jeigu Jūsų kraujo kūnelių skaičius pasidarytų mažas, gali tekti perpilti donoro kraujo arba iš jo pagaminto preparato.

### **Kiti vaistai ir Lynparza**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant nereceptinius ir augalinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai svarbu dėl to, kad Lynparza gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti Lynparza veikimą.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate arba planuojate vartoti kurio nors iš šių vaistų:

- bet kurį kitą vaistą nuo vėžio;
- vakciną arba vaistą, kuris slopina imuninę sistemą (tokiu atveju Jums gali reikėti atidaus stebėjimo);
- itrakonazolo arba flukonazolo (nuo grybelio infekcijų);
- telitromicino, klaritromicino arba eritromicino (nuo bakterijų infekcijų);
- proteazės inhibitorių, kurių poveikis stiprinamas ritonaviru arba kobicistatu, bocepreviro, telapreviro, nevirapino arba efavireno (nuo virusų infekcijų, įskaitant ŽIV);
- rifampicino, rifapentino arba rifabutino (nuo bakterijų infekcijų, įskaitant tuberkuliozę);
- fenitoino, karbamazepino arba fenobarbitalio (jų vartojama kaip raminamųjų arba nuo epilepsijos ar traukulių);
- vaistažolių, įskaitant jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus, dažniausiai vartojamus nuo depresijos;
- digoksino, diltiazemo, furozemido, verapamilio, valsartano (nuo širdies ligų ir aukšto kraujospūdžio);
- bozentano (plaučių arterinei hipertenzijai gydyti);
- statinų, pvz., simvastatino, pravastatino, rozuvastatino (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- dabigatrano (kraujui skystinti);
- glibenklamido, metformino, repaglinido (diabetui gydyti);
- skalsių alkaloidų (migrenai ir galvos skausmui gydyti);
- fentanilio (vėžiniams skausmams malšinti);
- pimozido, kvetiapino (psichikos sutrikimams gydyti);
- cisaprido (skrandžio sutrikimams gydyti);
- kolchicino (podagrai gydyti);
- ciklosporino, sirolimuzo, takrolimuzo (imuninei sistemai slopinti);
- metotreksato (vėžiui, reumatoidiniam artritui ar žvynelinei gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors aukščiau nurodytą arba kitą vaistą, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pažymėtina, kad įtakos Lynparza veikimui gali turėti ne vien čia išvardyti vaistai.

### **Lynparza vartojimas su gėrimais**

Kol vartojate Lynparza, negerkite greipfrutų sulčių, kadangi jos gali pakeisti šio vaisto veikimą.

### **Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jeigu esate nėščia arba galėtumėte pastoti, Lynparza Jums vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui.
- Vartojant šio vaisto negalima pastoti. Būtina taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartojate Lynparza ir 1 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Ar Lynparza gali turėti įtakos kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumui, nežinoma. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, apie tai pasakykite gydytojui – jis gali rekomenduoti papildomą nehormoninę kontracepciją.
- Prieš pradėdant vartoti Lynparza, reguliariai gydymo metu ir praėjus 1 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės reikia atlikti nėštumo testą. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasikonsultuokite su gydytoju.
- Ar Lynparza patenka į moters pieną, nežinoma. Vartojant Lynparza ir 1 mėn. po paskutinės jo dozės negalima žindyti. Jeigu planuojate žindyti, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Lynparza gali trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu, vartojant Lynparza, svaigtų galva, jaustumėte silpnumą arba nuovargį, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Lynparza**

Gydytojas Jums paskyrė vartoti Lynparza **kapsules**. Atkreipkite dėmesį, kad taip pat gaminamos Lynparza 100 mg ir 150 mg **tabletės**.

- Lynparza dozės vartojant kapsules ir tabletes yra nevienodos. Išgėrus netinkamą dozę arba tabletę vietoje kapsulės, Lynparza gali tinkamai neveikti arba gali sukelti daugiau šalutinių poveikių.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kaip vartoti šį vaistą**

- Gerkite po vieną Lynparza dozę (8 kapsules) su vandeniu ryte ir vakare.
- Gerkite Lynparza bent 1 val. po valgio. Išgėrus šio vaisto, pageidautina nevalgyti iki 2 val.

### **Kiek šio vaisto vartoti**

- Kiek Lynparza kapsulių gerti, pasakys gydytojas. Svarbu kasdien išgerti visą rekomenduojamą dozę. Vartokite šį vaistą visą gydytojo, vaistininko arba slaugytojo nurodytą laikotarpį.
- Įprastinė rekomenduojama dozė yra 8 kapsulės (400 mg). Ji geriama 2 kartus per parą (iš viso kasdien po 16 kapsulių).

### **Gydytojas gali skirti kitokią dozę, jeigu:**

- Jūsų inkstai nesveiki. Tokiu atveju gydytoju patars gerti po 6 kapsules (300 mg) 2 kartus per parą (iš viso kasdien po 12 kapsulių);
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų, kurie gali turėti įtakos Lynparza veikimui (žr. 2 skyrių);
- vartojant Lynparza Jums pasireikštų tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių). Tuomet gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Lynparza dozę?**

Išgėrę per didelę Lynparza dozę, tuojau kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti Lynparza**

Užmiršę išgerti Lynparza, kitą tokio pat dydžio dozę vartokite nustatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- dusulys, didelis nuovargis, blyški oda arba dažni širdies susitraukimai – šie simptomai gali rodyti sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių kiekį (mažakraujystę).

**Nedažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- alerginės reakcijos (pvz., dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas ir svaigulys, kurie yra padidėjusio jautrumo reakcijų požymiai ir simptomai).

**Kitas šalutinis poveikis išvardytas žemiau.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas;
- vėmimas;
- nuovargis ar silpnumas;
- nevirškinimas ar rėmuo (dispepsija);
- apetito stoka;
- galvos skausmas;
- pakitęs maisto skonis (disgeuzija);
- svaigulys;
- kosulys;
- viduriavimas (jeigu suviduriuotumėte stipriai, tuoj pat pasakykite gydytojui).

**Dažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- išbėrimas arba paburkusios ir paraudusios odos niežtintis išbėrimas (dermatitas);
- burnos ertmės perštėjimas (stomatitas);
- skausmas pilvo srityje žemiau šonkaulių (viršutinės pilvo dalies skausmas).

**Dažnas** šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- sumažėjęs trombocitų kiekis (trombocitopenija) – tuomet galite pastebėti kraujosruvų arba ilgesnės negu įprasta trukmės kraujavimą susižeidus;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija, neutropenija arba limfopenija), dėl kurio gali susilpnėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijoms ir pasireikšti karščiavimas;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (jo tyrimas rodo inkstų funkciją).

**Nedažnas** šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- padidėję raudonieji kraujo kūneliai (be jokių simptomų).

Gydytojas tirs Jūsų kraują pirmaisiais gydymo metais kas mėnesį ir vėliau reguliariais intervalais. Gydytojas Jums praneš, ar neatsirado tokių kraujo tyrimų pokyčių, dėl kurių reikia atitinkamai gydyti.

Jeigu pastebėtumėte šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Lynparza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Negalima užšaldyti. Lynparza kapsules, kurios buvo užšaldytos, reikia išmesti.

Jeigu norite, Lynparza kapsules galite laikyti ne šaldytuve (žemesnėje kaip 30°C temperatūroje), bet ne ilgiau kaip 3 mėnesius.

Per šį laikotarpį nesuvartotas kapsules reikia išmesti. Rekomenduojama užsirašyti kapsulių išėmimo iš šaldytuvo datą ir taip pat datą, po kurios jas būtina išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Lynparza sudėtis

Veiklioji medžiaga yra olaparibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg olaparibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- kapsulės turinyje: makrogolio-32 gliceridų lauratai;
- kapsulės apvalkale: hipromelozė, titano dioksidas (E171), gelano lipai (E418) ir kalio acetatas;
- dažuose: šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172).

### Lynparza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lynparza – tai balta matinė kietoji kapsulė, juodais dažais paženklinta „OLAPARIB 50 mg“ ir AstraZeneca logotipu.

Lynparza tiekiamas DTPE (plastiko) buteliukuose po 112 kietųjų kapsulių. Pakuotėje yra 448 kapsulės (4 buteliukai po 112).

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva



Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA PACIENTUI

Lynparza 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Lynparza 150 mg plėvele dengtos tabletės  
olaparibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Lynparza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lynparza
3. Kaip vartoti Lynparza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lynparza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Lynparza ir kam jis vartojamas**

**Kas yra Lynparza ir kaip jis veikia?**

Lynparza kapsulėse yra veikliosios medžiagos – olaparibo. Olaparibas priklauso vaistų nuo vėžio, vadinamų PARP inhibitoriais (poli [adenozino difosfato ribozės] polimerazės inhibitoriais), grupei.

PARP inhibitoriai gali sunaikinti vėžines ląsteles, kurios nesugeba gerai atitaisyti DNR pažeidimų. Šias specifines vėžio ląsteles galima atpažinti pagal:

- reakciją į chemoterapiją platinos preparatais arba
- ieškant pakitusių DNR pažeidimų atitaisymo genų, pvz., *BRCA* (angl. *BReast CAncer* – krūties vėžio).

**Kam vartojamas Lynparza?**

Lynparza vartojamas atsinaujinusiame kiaušidžių vėžiui gydyti. Šį vaistą galima vartoti pasireiškus atsakui į įprastinę chemoterapiją, kurios pagrindą sudaro platinos preparatas.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Lynparza**

**Lynparza vartoti negalima**

- jeigu yra alergija olaparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs žindote kūdikį (daugiau informacijos pateikiama 2 skyriuje žemiau).

Jeigu yra anksčiau nurodyta problema, Lynparza Jums vartoti negalima. Jeigu abejojate, tai, prieš vartodami Lynparza, dėl to pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

**Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu prieš pradėdant vartoti Lynparza arba jo vartojant būtų šių sutrikimų:

- jeigu tyrimai rodo, kad Jūsų kraujo kūnelių kiekis yra sumažėjęs. Tai gali būti sumažėjęs raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių arba kraujo plokštelių kiekis. Daugiau informacijos apie šį šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje. Taip pat ten nurodyta dėl kokių galimų požymių ir simptomų pasireiškimo reikia stebėjimo (pvz., karščiavimo ar infekcijos, kraujosruvų ar kraujavimo). Retais atvejais jie gali rodyti sunkesnę kaulų čiulpų sutrikimą – mielodisplazijos sindromą (MDS) arba ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML);
- jeigu pasireikštų arba sustiprėtų dusulys, kosulys arba švokštimas. Nedaugeliui Lynparza vartojusių pacienčių pasireiškė plaučių uždegimas – pneumonitas (sunki liga, kurią dažnai tenka gydyti lignoninėje).

Jeigu Jūs manote, kad gali būti kuri nors anksčiau nurodyta problema, tai pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdama vartoti Lynparza arba kai vartojate šį vaistą.

### **Tyrimai**

Prieš pradėdant vartoti Lynparza ir gydymo metu gydytojas tirs Jūsų kraują.

Kraujo tyrimas Jums bus atliktas:

- prieš pradėdant gydymą;
- pirmuosius gydymo metus – kas mėnesį;
- nuo antrųjų gydymo metų – reguliariais gydytojo nustatytais intervalais.

Jeigu Jūsų kraujo kūnelių skaičius pasidarytų mažas, gali tekti perpilti donoro kraujo arba iš jo pagaminto preparato.

### **Kiti vaistai ir Lynparza**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant nereceptinius ir augalinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai svarbu dėl to, kad Lynparza gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti Lynparza veikimą.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate arba planuojate vartoti kurio nors iš šių vaistų:

- bet kurį kitą vaistą nuo vėžio;
- vakciną arba vaistą, kuris slopina imuninę sistemą (tokiu atveju Jums gali reikėti atidaus stebėjimo);
- itrakonazolo arba flukonazolo (nuo grybelio infekcijų);
- telitromicino, klaritromicino arba eritromicino (nuo bakterijų infekcijų);
- proteazės inhibitorių, kurių poveikis stiprinamas ritonaviru arba kobicistatu, bocepreviro, telapreviro, nevirapino arba efavirenzo (nuo virusų infekcijų, įskaitant ŽIV);
- rifampicino, rifapentino arba rifabutino (nuo bakterijų infekcijų, įskaitant tuberkuliozę);
- fenitoino, karbamazepino arba fenobarbitalio (jų vartojama kaip raminamųjų arba nuo epilepsijos ar traukulių);
- vaistažolių, įskaitant jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus, dažniausiai vartojamus nuo depresijos;
- digoksino, diltiazemo, furozemido, verapamilio, valsartano (nuo širdies ligų ir aukšto kraujospūdžio);
- bozentano (plaučių arterinei hipertenzijai gydyti);
- statinų, pvz., simvastatino, pravastatino, rozuvastatino (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- dabigatrano (kraujui skystinti);
- glibenklamido, metformino, repaglinido (diabetui gydyti);
- skalsių alkaloidų (migrenai ir galvos skausmui gydyti);
- fentanilio (vėžiniam skausmui malšinti);
- pimozido, kvetiapino (psichikos sutrikimams gydyti);
- cisaprido (skrandžio sutrikimams gydyti);
- kolchicino (podagrai gydyti);
- ciklosporino, sirolimuzo, takrolimuzo (imuninei sistemai slopinti);

- metotreksato (vėžiui, reumatoidiniam artritui ar žvynelinei gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors aukščiau nurodytą arba kitą vaistą, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pažymėtina, kad įtakos Lynparza veikimui gali turėti ne vien čia išvardyti vaistai.

### **Lynparza vartojimas su gėrimais**

Kol vartojate Lynparza, negerkite greipfrutų sulčių, kadangi jos gali pakeisti šio vaisto veikimą.

### **Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jeigu esate nėščia arba galėtumėte pastoti, Lynparza Jums vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui.
- Vartojant šio vaisto negalima pastoti. Būtina taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartojate Lynparza ir 1 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės pavartojimo. Ar Lynparza gali turėti įtakos kai kurių hormoninių kontraceptikų veiksmingumui, nežinoma. Jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, apie tai pasakykite gydytojui – jis gali rekomenduoti papildomą nehormoninę kontracepciją.
- Prieš pradėdant vartoti Lynparza, reguliariai gydymo metu ir praėjus 1 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės reikia atlikti nėštumo testą. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasikonsultuokite su gydytoju.
- Ar Lynparza patenka į moters pieną, nežinoma. Vartojant Lynparza ir 1 mėn. po paskutinės jo dozės negalima žindyti. Jeigu planuojate žindyti, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Lynparza gali trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu, vartojant Lynparza, svaigtų galva, jaustumėte silpnumą arba nuovargį, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Lynparza**

Gydytojas Jums paskyrė vartoti Lynparza **plėvele dengtų tablečių**. Atkreipkite dėmesį, kad taip pat gaminamos Lynparza 50 mg **kapsulės**.

- Lynparza dozės vartojant tabletes ir kapsules yra nevienodos.
- Išgėrus netinkamą dozę arba kapsulę vietoje tabletės, Lynparza gali tinkamai neveikti arba gali pasireikšti daugiau šalutinių poveikių.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kaip vartoti šį vaistą**

- Nurykite Lynparza tabletes nepažeistas, su maistu arba be jo.
- Gerkite Lynparza ryte ir vakare.
- Nekramtykite, netraiškykite, netirpinkite ir nedalinkite tablečių, kadangi dėl to gali pakisti vaisto patekimo į organizmą greitis.

### **Kiek šio vaisto vartoti**

- Kiek Lynparza tablečių gerti, pasakys gydytojas. Svarbu kasdien išgerti visą rekomenduojamą dozę. Vartokite šį vaistą visą gydytojo, vaistininko arba slaugytojo nurodytą laikotarpį.
- Įprastinė rekomenduojama dozė yra po 300 mg (dvi 150 mg tabletes) 2 kartus per parą (iš viso kasdien po 4 tabletes).

### **Gydytojas gali skirti kitokią dozę, jeigu:**

- Jūsų inkstai nesveiki. Tokiu atveju gydytoju patars gerti po 200 mg (dvi 100 mg tabletės) 2 kartus per parą (iš viso kasdien po 4 tabletes);
- Jūs vartojate tam tikrų vaistų, kurie gali turėti įtakos Lynparza veikimui (žr. 2 skyrių);
- vartojant Lynparza Jums pasireikštų tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių). Tuomet gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Lynparza dozę?**

Išgėrę per didelę Lynparza dozę, tuojau kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti Lynparza**

Užmiršę išgerti Lynparza, kitą tokio pat dydžio dozę vartokite nustatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- dusulys, didelis nuovargis, blyški oda arba dažni širdies susitraukimai – šie simptomai gali rodyti sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių kiekį (mažakraujystę).

**Nedažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- alerginės reakcijos (pvz., dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas ir svaigulys, kurie yra padidėjusio jautrumo reakcijų požymiai ir simptomai).

**Kitas šalutinis poveikis išvardytas žemiau.**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas;
- vėmimas;
- nuovargis ar silpnumas;
- nevirškinimas ar rėmuo (dispepsija);
- apetito stoka;
- galvos skausmas;
- pakitęs maisto skonis (disgeuzija);
- svaigulys;
- kosulys;
- viduriavimas (jeigu suviduriuotumėte stipriai, tuoj pat pasakykite gydytojui).

**Dažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- išbėrimas arba paburkusios ir paraudusios odos niežtintis išbėrimas (dermatitas);
- burnos ertmės perštėjimas (stomatitas);
- skausmas pilvo srityje žemiau šonkaulių (viršutinės pilvo dalies skausmas).

**Dažnas** šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- sumažėjęs trombocitų kiekis (trombocitopenija) – tuomet galite pastebėti
  - kraujosruvų arba ilgesnės negu įprasta trukmės kraujavimą susižeidus;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija, neutropenija arba limfopenija), dėl kurio gali susilpnėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijoms ir pasireikšti karščiavimas;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (jo tyrimas rodo inkstų funkciją).

**Nedažnas** šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- padidėję raudonieji kraujo kūneliai (be jokių simptomų).

Gydytojas tirs Jūsų kraują pirmaisiais gydymo metais kas mėnesį ir vėliau reguliariais intervalais. Gydytojas Jums praneš, ar neatsirado tokių kraujo tyrimų pokyčių, dėl kurių reikia atitinkamai gydyti.

Jeigu pastebėtumėte šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Lynparza**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikia.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Lynparza sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra olaparibas.

- Kiekvienoje Lynparza 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg olaparibo.
- Kiekvienoje Lynparza 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg olaparibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdyje: kopovidonas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, manitolis, natrio stearilfumaratas;
- tabletės plėvelėje: hipromeliozė, makrogolis 400, titano dioksidas (E171), geltonas geležies oksidas (E172) ir juodas geležies oksidas (E172) (tik 150 mg tabletėse).

### **Lynparza išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Lynparza 100 mg tabletės yra nuo geltonos iki tamsiai geltonos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, paženklintos „OP100“ vienoje pusėje ir lygios – kitoje.

Lynparza 150 mg tabletės nuo žalios iki pilkai žalios spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, paženklintos „OP150“ vienoje pusėje ir lygios – kitoje.

Lynparza pakuotėje yra 56 plėvele dengtos tabletės (7 lizdinės plokštelės po 8 tabletes), dauginėje pakuotėje – 112 (2 pakuotės po 56) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

AstraZeneca AB  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

### **Gamintojas**

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010



**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.