

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 50 mg olapariba (olaparib).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Balta, necaurspīdīga 0. izmēra cietā kapsula ar apzīmējumu “OLAPARIB 50 mg” un ar melnu tinti veidotu AstraZeneca logotipu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lynparza ir indicēts monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm, kurām ir pret platīnu jutīgs recidivējis BRCA-mutāciju (dīgļšūnu un/vai somatisko šūnu) augstas pakāpes serozs epiteliāls olnīcu, tai skaitā olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kurš (pilnīgi vai daļēji) reaģē uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Lynparza jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms ārstēšanas ar Lynparza uzsākšanas jāapstiprina, ka pacientēm ir krūts vēža jutības gēna (*BRCA*) mutācija (dīgļšūnās vai audzējā). *BRCA* mutācijas statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot validētu testa metodi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar somatisko *BRCA*-mutāciju audzēju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ģenētiskās pārbaudes nepieciešamas pacientiem ar *BRCA* mutāciju, vadoties pēc vietējās likumdošanas.

Devas

Lynparza ieteicamā deva ir 400 mg (astoņas kapsulas) divreiz dienā, kas atbilst kopējai dienas devai 800 mg.

Pacientiem jāuzsāk ārstēšana ar Lynparza ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc platīnu saturošās ārstēšanas shēmas devas.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanas brīdim. Nav pieejamu datu par atkārtotu ārstēšanu ar Lynparza pēc sekojoša recidīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Svarīgas atšķirības starp Lynparza kapsulām un tabletēm

Lynparza kapsulas (50 mg) nedrīkst aizstāt ar Lynparza tabletēm (100 un 150 mg) miligramus pret miligramu daudzumā, jo šīm zāļu formām ir atšķirīga dozēšana un biopieejamība. Tāpēc jāievēro konkrēti ieteikumi par devām, lietojot katru zāļu formu.

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž Lynparza devu, viņai jālieto nākamā ierastā deva plānotajā laikā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Lai novērstu tādas nevēlamās reakcijas kā slikta dūša, vemšana, caureja un anēmija, var pārtraukt ārstēšanu un apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamais devas samazinājums ir līdz 200 mg divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 400 mg).

Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, ieteicama devas samazināšana līdz 100 mg divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg).

Devas pielāgošana vienlaicīgas CYP3A inhibitoru lietošanas dēļ

Nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, tādēļ jāapsver iespēja lietot citas zāles. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A inhibitors, ieteicamā Lynparza deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā (atbilst 300 mg kopējai dienas devai). Ja vienlaicīgi jālieto vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 200 mg divas reizes dienā (atbilst 400 mg kopējai dienas devai) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākām pacientēm sākumdeva nav jāpielāgo. Klīniskie dati par 75 gadus vecām un vecākām pacientēm ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 – 50 ml/min) Lynparza ieteicamā deva ir 300 mg divreiz dienā (atbilst 600 mg kopējai dienas devai) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) Lynparza var lietot bez devas pielāgošanas.

Lynparza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss \leq 30 ml/min), jo šādiem pacientiem nav veikti pētījumi par drošumu un farmakokinētiku. Lynparza var tikt lietots pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ja ieguvums ir lielāks par potenciālo risku, un rūpīgi jānovēro pacienta nieru darbība un blakusparādības.

Aknu darbības traucējumi

Lynparza var lietot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lynparza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jo drošums un farmakokinētika nav pierādīta.

Ne-baltās rases pacients

Klīniskie dati par ne-baltās rases pacientēm ir ierobežoti. Tomēr etniskās izcelsmes dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti 2. līdz 4. slimības stadijā

Pieejami ļoti ierobežoti klīniskie dati par pacientiem 2. līdz 4. slimības stadijā.

Pediātriskā populācija

Lynparza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lynparza ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Olapariba ietekmes dēļ uz pārtikas absorbciju, pacientiem ieteicams Lynparza lietot vismaz vienu stundu pēc ēšanas un atturēties no ēšanas 2 stundas pēc zāļu lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Krūts barošana ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējas devas saņemšanas ir kontrindicēta (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte

Ar Lynparza ārstētām pacientēm ziņots par hematoloģisku toksicitāti, ietverot kopumā vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpes pēc CTCAE klasifikācijas) anēmijas, neitropēnijas, trombocitopēnijas un limfopēnijas klīniskās diagnozes un/vai laboratoriskās atrades. Pacientēm nedrīkst sākt ārstēšanu ar Lynparza, kamēr viņām nav izzudusi iepriekšējās pretvēža terapijas izraisītā hematoloģiskā toksicitāte (hemoglobīna, trombocītu un neitrofilo leukocītu līmenim jāatbilst \leq 1. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas). Lai uzraudzītu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, ieteicams veikt pārbaudi terapijas sākumā un pēc tam reizi mēnesī, kontrolējot pilnu asins ainu pirmos 12 terapijas mēnešus un periodiski pēc tam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientei rodas smaga hematoloģiska toksicitāte vai atkarība no asins pārliešanas, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstošas hematoloģiskas pārbaudes. Ja asins rādītāji 4 nedēļas pēc Lynparza lietošanas pārtraukšanas aizvien ir klīniski patoloģiski, ieteicams veikt kaulu smadzeņu analīzi un/vai asins citoģenētisko analīzi.

Mielodisplastiskais sindroms/Akūta mieloleikoze

Mielodisplastiskā sindroma/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) sastopamība pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos saņēma Lynparza monoterapiju, ņemot vērā arī ilgtermiņa dzīvildzes novērošanu, bija <1,5%, un lielākajā daļā gadījumu bija letāls iznākums. Terapijas ilgums pacientēm ar MDS/AML variē no <6 mēnešiem līdz > 2 gadiem. Visām pacientēm bija MDS/AML attīstību potenciāli veicinoši faktori; piemēram, viņas iepriekš bija saņēmušas ķīmijterapiju ar platīna līdzekļiem. Daudzas pacientes bija saņēmušas arī citus DNS bojājošus līdzekļus un staru terapiju. Vairumā gadījumu par to ziņots pacientēm, kuras bija dīgļšūnu krūts vēža sastopamības 1. vai 2. gēna (*gBRCA1/2*) mutācijas nēsātājas, un dažām no pacientēm anamnēzē bija vairāk nekā viens vēža veids vai kaulu smadzeņu displāziju. Ja ārstēšanas laikā ar Lynparza tiek apstiprināts MDS un/vai AML, ieteicams pārtraukt Lynparza lietošanu, un pacienti ieteicams atbilstoši ārstēt.

Pneimonīts

Klīniskajos pētījumos par pneimonītu, tai skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu, ziņots <1,0% pacienšu, kuras lietoja Lynparza. Ziņojumiem par pneimonītu nebija vienveidīga klīniska rakstura un

tos ietekmēja vairāki predisponējoši faktori (vēzis un/vai metastāzes plaušās, plaušu slimība, smēķēšana anamnēzē un/vai iepriekš veikta ķīmijterapija un staru terapija). Ja pacientēm rodas jauni ar elpceļiem saistīti simptomi vai pastiprinās esošie, piemēram, dispnoja, klepus un drudzis, vai ja konstatē patoloģisku atradi krūškurvja rentgenogrammā, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un nekavējoties jāveic izmeklējumi. Ja tiek apstiprināta pneimonīta diagnoze, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un pacientei jāveic atbilstoša terapija.

Embriofetālā toksicitāte

Ņemot vērā darbības mehānismu (PARP inhibīcija), lietojot grūtniecēm, Lynparza var kaitēt auglim. Neklīniskos pētījumos ar žurkām konstatēja, ka olaparibs nelabvēlīgi ietekmē embrija/augļa dzīvildzi un izraisa nozīmīgas augļa anomālijas pie iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par to, kāds paredzams, lietojot cilvēkam ieteicamo devu 400 mg divreiz dienā.

Grūtniecība/ kontracepcija

Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai reproduktīvā vecuma sievietēm bez atbilstošas kontracepcijas terapijas laikā un 1 mēnesi pēc Lynparza pēdējās devas saņemšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Nav ieteicama Lynparza lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem vai inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaikus jālieto spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori, jāsamazina Lynparza deva (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicama Lynparza lietošana vienlaikus ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem. Ja paciente jau saņem Lynparza, un ir nepieciešama ārstēšana ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru, zāļu ordinētājam jāņem vērā, ka var ievērojami samazināties Lynparza efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskie pētījumi par olapariba lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, to vidū DNS bojājošiem līdzekļiem, liecina par mielosupresīvās toksicitātes pastiprināšanos un paildzināšanos. Ieteicamā Lynparza monoterapijas deva nav piemērota lietošanai kombinācijā ar mielosupresīvām pretvēža zālēm.

Olaparibs kombinācijās ar vakcīnām vai imunosupresējošiem aģentiem nav pētīts. Tādēļ, jāievēro piesardzība vienlaicīgā zāļu lietošanā ar Lynparza un pacienti rūpīgi jāuzrauga.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz olaparibu

Olapariba metabolisko klīrensu galvenokārt nodrošina izoenzīms CYP3A4/5.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināmā CYP3A inhibitora itrakonazola ietekme, tika novērots, ka tā lietošana vienlaikus ar olaparibu par 42% palielināja olapariba vidējo C_{max} (90% TI 33–52%) un par 170% palielināja olapariba vidējo AUC (90% TI 144–197%). Tādēļ ir ieteicams izvairīties no Lynparza lietošanas vienlaikus ar zināmiem spēcīgiem šī izoenzīma inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, klaritromicīnu, proteāzes inhibitori kombinēti ar ritonaviru vai kobicistātu, boceprevīru vai telaprevīru), kā arī vidēji spēcīgiem šī izoenzīma inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, diltiazemu, flukonazolu, vai verapamilu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja vienlaikus jālieto spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori, jāsamazina Lynparza deva. Ieteicamais devas samazinājums ir līdz 150 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 300 mg) ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai 200 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 400 mg) ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Lynparza terapijas laikā nav ieteicama arī greipfrūtu sulas lietošana, jo tā ir CYP3A inhibitors.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināma CYP3A induktora rifampicīna ietekme, tika novērots, ka tā lietošana vienlaicīgi ar olaparību par 71% samazināja olaparība vidējo C_{max} (90% TI: 76–67%) un par 87% samazināja olaparība vidējo AUC (90% TI: 89–84%). Tādēļ nav ieteicams vienlaicīgi lietot Lynparza un spēcīgus šī izoenzīma induktorus (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, nevirapīnu, fenobarbitālu un divšķautņu asinszāles preparātus), jo tādā gadījumā varētu būt ievērojami samazināta Lynparza efektivitāte. Nav noteikta spēcīgu vai vidēji spēcīgu induktoru (piemēram, efavirensa, rifabūtīna) ietekme uz olaparība kopējo iedarbību, tādēļ Lynparza nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar šādām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Olaparība ietekme uz citām zālēm

Olaparibs *in vitro* inhibē CYP3A4, un ir paredzams, ka *in vivo* tas ir vājš CYP3A inhibitors. Tādēļ, kombinējot jutīgus CYP3A4 substrātus ar olaparību, īpaši tos, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, ar simvastatīnu, cisapīdu, ciklosporīnu, melnā grauda alkaloīdiem, fentanilu, pimozīdu, sirolimu, takrolimu un kvetiapīnu), jāievēro piesardzība. Piemērota klīniskā novērošana ieteicama pacientiem, kuri saņem CYP3A substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu, vielaicīgi ar olaparību.

In vitro ir novērota CYP1A2, 2B6 un 3A4 indukcija, un visvairāk ir iespējama klīniski nozīmīga CYP2B6 indukcija. Nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var inducēt arī CYP2C9, CYP2C19 un P-gp. Tādēļ pēc vienlaicīgas lietošanas olaparibs var samazināt šo metabolisma enzīmu un transportproteīna substrātu iedarbības intensitāti. Lietojot vienlaicīgi ar olaparību, var samazināties hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

In vitro olaparibs inhibē efluksa transportvielu P-gp ($IK_{50} = 76 \mu M$). Tomēr nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var izraisīt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar P-gp substrātiem (piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, dabigatrānu, digoksīnu vai kolhicīnu). Atbilstoša klīniskā novērošana nepieciešama pacientiem, kuri šīs zāles saņem vienlaicīgi.

In vitro ir novērots, ka olaparibs inhibē BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 un MATE2K. Nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var palielināt BCRP substrātu (piemēram, metotreksāta, rosuvastatīna), OATP1B1 substrātu (piemēram, bosentāna, glibenklamīda, repaglinīda, statīnu un valsartāna), OCT1 substrātu (piemēram, metformīna) un OCT2 substrātu (piemēram, seruma kreatinīna), kā arī OAT3 (piemēram, furosemīds un metotreksāts), MATE1 (piemēram, metformīns) un MATE2K (piemēram, metformīns) substrātu iedarbības intensitāti. Īpaša piesardzība jāievēro, ja olaparību lieto kombinācijā ar kādu statīnu.

Kombinācija ar anastrozolu, letrozolu vai tamoksifēnu

Ir veikts klīniskais pētījums, lai novērtētu olaparība kombināciju ar anastrozolu, letrozolu vai tamsoksifēnu. Būtiska mijiedarbība ar anastrozolu vai letrozolu nav novērota, taču tamoksifēna ietekmē olaparība kopējā iedarbība samazinājās par 27%. Šīs ietekmes klīniskais nozīmīgums nav zināms. Olaparibs neietekmē tamoksifēna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/ sieviešu kontracepcija

Reproduktīvā vecuma sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība un nevajadzētu palikt stāvoklī ārstēšanās sākumā. Grūtniecības tests jāveic visām reproduktīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas.

Reproduktīvā vecumā sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas saņemšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs enzīma indukcijas dēļ var vājināt CYP2C9 substrātu iedarbības intensitāti, pēc vienlaicīgas olaparība lietošanas var mazināties dažu perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Tādēļ terapijas laikā jāapsver nepieciešamība papildus izmantot nehormonālus kontracepcijas līdzekļus un regulāri veikt grūtniecības testus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), ieskaitot smagu teratogēno efektu un ietekmi uz embriju un augļa izdzīvošanu žurkām pie mazākas sistēmiskās lietošanas kā cilvēka terapeitiskā deva. Datu par olapariba lietošanu grūtniecēm nav, tomēr ņemot vērā darbības mehānismu un genotoksicitāti, ir iespējams, ka olaparibs izraisīs reproduktīvo toksicitāti. Tādēļ Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm, kuras var iznēsāt bērnu, taču nelieto atbilstošu kontracepciju terapijas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējas devas Lynparza saņemšanas (skatīt iepriekšējā apakšpunktā “Reproduktīvā vecuma sievietes/ sievietes kontracepcija” sīkākai informācijai par dzimstības kontroli un grūtniecības pārbaudi).

Barošana ar krūti

Nav veikti pētījumi par olapariba ekskreciju krūts pienā. Nav zināms, vai olaparibs vai tā metabolīti izdalās ar cilvēka pienā. Lynparza ir kontrindicēts krūts barošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējas devas saņemšanas, ņemot vērā zāļu farmakoloģisko darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Klīnisko datu par fertilitāti nav. Fertilitātes pētījumā dzīvniekiem netika konstatēts efekts uz grūsnības iestāšanos, bet tika novērota nelabvēlīga ietekme uz embriofetālo izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lynparza mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientēm, kuras lieto Lynparza, var būt nogurums, astēnija vai reibonis. Pacientēm, kurām rodas šie simptomi, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lynparza monoterapija ir bijusi saistīta ar parasti vieglas vai vidēji smagas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc CTCAE klasifikācijas) blakusparādību reakcijām, kuru dēļ ārstēšana parasti nebija jāpārtrauc. Klīniskos pētījumos pacientēm, kuras saņem Lynparza monoterapiju, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, nespēks, galvassāpes, disgeizija, samazināta ēstgriba, reibonis un anēmija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma profils ir balstīts uz apkopotiem datiem par 1248 pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos terapeitiskajai indikācijai saņēmušas Lynparza monoterapiju, lietojot ieteikto devu.

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir konstatētas klīniskos pētījumos pacientēm, kurām veic Lynparza monoterapiju un kurām bija zināma kopējā iedarbība. Nevēlamās blakusparādības 1. tabulā uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (SOC) un tad atbilstoši MedDRA ieteicamajam termina līmenim. Katrā SOC ieteicamie termini sarindoti biežuma un pēc tam nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

| | Blakusparādības | |
|---|--|--|
| MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija | Visu CTCAE pakāpju vispārējais biežums | 3. pakāpes pēc CTCAE klasifikācijas un smagāku reakciju biežums |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Ļoti bieži Anēmija ^a Bieži Neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a , leukopēnija ^a Retāk Limfopēnija | Ļoti bieži Anēmija ^a Bieži Neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a , leukopēnija ^a Retāk Limfopēnija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Bieži Izsitumi ^a Retāk Paaugstināta jutība ^a , dermatīts ^a | - |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Ļoti bieži Samazināta apetīte | Retāk Samazināta apetīte |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži Reibonis, galvassāpes, disgeizija | Retāk Reibonis, galvassāpes |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Ļoti bieži Klepus ^a | Retāk Klepus ^a |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Ļoti bieži Vemšana, diareja, slikta dūša, dispepsija Bieži Stomatīts, sāpes vēdera augšdaļā | Bieži Vemšana, diareja, slikta dūša Retāk Stomatīts, sāpes vēdera augšdaļā |
| Vispārēji traucējumi | Ļoti bieži Nespēks (tai skaitā astēnija) | Bieži Nespēks (tai skaita astēnija) |
| Izmeklējumi | Bieži Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Retāk Eritrocītu vidējā tilpuma palielināšanās ^b | Retāk Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs |

^a Anēmija ietver ieteicamos terminus (IT): anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts eritrocītu skaits, eritropēnija un samazināta hematokrīta vērtība; neitropēnija ietver IT: neitropēnija, granulocitopēnija, samazināts granulocītu skaits un samazināts neitrofilo leukocītu skaits, febrila neitropēnija, neitropēniska infekcija un neitropēniska sepse; trombocitopēnija ietver IT: trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits, samazināta trombocītu veidošanās un pazemināta trombocitokrīta vērtība; leukopēnija ietver IT: leukopēnija un samazināts leukocītu skaits; klepus ietver IT: klepus un produktīvs klepus; izsitumi ietver IT: izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, ekfoliatīvi izsitumi un ģeneralizēta eritēma; paaugstināta jutība ietver IT: paaugstināta jutība un paaugstināta jutība pret zālēm; dermatīts ietver IT: dermatīts, alerģisks dermatīts un ekfoliatīvs dermatīts.

^b Norāda laboratorisko atražu, t.i., vidējā eritrocītu tilpuma palielināšanās virs normas augšējās robežas (NAR) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, nevis ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamību.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiska toksicitāte

Anēmija un cita veida hematoloģiskā toksicitāte parasti bija zemas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc CTCAE klasifikācijas), taču ir saņemti ziņojumi par 3. vai augstākas pakāpes gadījumiem pēc CTCAE klasifikācijas. Klīniskajos pētījumos biežākā ziņotā ≥ 3 . pakāpes nevēlamā blakusparādība pēc CTCAE klasifikācijas bija anēmija. Vidējais laiks līdz anēmijas sākumam bija aptuveni 4 nedēļas (aptuveni 7 nedēļas pie CTCAE 3. pakāpes). Anēmija tika ārstēta ar devas izlaišanu vai devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un asins pārliešanu nepieciešamības gadījumā. 19. pētījumā anēmijas sastopamības biežums bija 22,8% (CTCAE pakāpe ≥ 3 7,4%), un devas izlaišanas, samazināšanās un pārtraukšanas gadījumu skaits anēmijas dēļ bija attiecīgi 2,9%, 3,7% un 0%; 10,3% pacientu, kas ārstējās ar olanapiribu, ārstēšanas laikā bija nepieciešams viens vai vairāki asins pārliešanas gadījumi.

Pierādīta kopējās iedarbības-atbildes reakcijas saistība starp olaparibu un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Tādu gadījumu sastopamība Lynparza klīniskajos pētījumos, kad pakāpe atbilstoši CTCAE klasifikācijai izmainījās par ≥ 2 vienībām (bija vērojams samazinājums), bija 20% attiecībā uz hemoglobīnu, 15% attiecībā uz absolūto leikocītu skaitu, 5% attiecībā uz trombocītu skaitu, 30% attiecībā uz limfocītu skaitu un 20% attiecībā uz leikocītu skaitu (visas procentuālās vērtības ir aptuvenas).

Tādu gadījumu sastopamība, kad bija vērojama eritrocītu vidējā tilpuma palielināšanās no sākotnēji zema vai normāla līmeņa līdz tādām, kas pārsniedz NAR, bija aptuveni 55%. Līmeņi normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas, un to izmaiņām nebija klīnisku sekas.

Ieteicams veikt sākotnēju pārbaudi un pilnas asins ainas uzraudzību reizi mēnesī pirmajos 12 ārstēšanas mēnešos un periodiski pēc tam, lai uzraudzītu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, kuru dēļ var būt jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina deva un/vai jāveic papildu ārstēšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Citas laboratoriskās atradnes

Tādu gadījumu sastopamība Lynparza klīniskajos pētījumos, kad kreatinīna līmenis asinīs salīdzinājumā ar sākumstāvokli izmainījās (paaugstinājās) par ≥ 2 vienībām pēc CTCAE klasifikācijas, bija aptuveni 15%. Dati no dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta pētījuma liecināja par tā mediāno pieaugumu līdz pat par 23% salīdzinājumā ar sākumstāvokli, pēc tam laika gaitā saglabājoties nemainīgam un pēc ārstēšanas pārtraukšanas atgriežoties sākumstāvoklī, bez redzamām klīniskām sekām. 90% pacientu sākumstāvoklī kreatinīna vērtība atbilda 0. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas, bet 10% tā atbilda 1. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas.

Slikta dūša un vemšana

Par sliktu dūšu parasti ziņoja visai agrīni; lielākajai daļai pacienšu tā sākās pirmajā Lynparza terapijas mēnesī. Par vemšanu ziņoja agrīni. Lielākajai daļai pacienšu tā sākās pirmo divu Lynparza terapijas mēnešu laikā. Gan slikta dūša, gan vemšana lielākajai daļai pacienšu bija īslaicīga, un to var kontrolēt, pārtraucot zāļu lietošanu, samazinot devu un/vai lietojot pretvemšanas līdzekļus. Profilaktiska pretvemšanas līdzekļu lietošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Pētījumi bērniem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Par gados vecākām (≥ 75 g.v.) un ne-baltās rases pacientēm pieejamie drošuma dati ir ierobežoti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav noteikti, un Lynparza pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav iespējama. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un pacientei jānodrošina simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX46

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Olaparibs ir spēcīgs cilvēka poli(ADF-ribozes) polimerāzes enzīmu (PARP-1, PARP-2, un PARP-3) inhibitors un tam pierādīta spēja inhibēt atsevišķu audzēja šūnu līniju augšanu *in vitro* un audzēja augšanu *in vivo*, lietojot to vai nu monoterapijas veidā, vai kombinācijā ar apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

PARPi ir nepieciešami viena DNS pavediena bojājumu efektīvai labošanai, un nozīmīgs PARP-inducētas labošanas aspekts nosaka, ka pēc hromatīna modifikācijas PARP modificē pats sevi un atdalās no DNS, lai atvieglotu piekļuvi pamata ekscīzijas labošanas (BER; *base excision repair*) enzīmiem. Kad olaparibs ir piesaistījies pie PARP aktīvās vielas, kas saistīta ar DNS, tas novērš PARP atdalīšanos un fiksē to pie DNS, tādējādi bloķējot labošanas darbus. Vairošanās stadijā esošām šūnām tas izraisa DNS dubultspirāles pārrāvumus, kad replikācijas dakšas sastopas ar PARP-DNS kompleksu. Veselās šūnās ar homologas rekombinācijas labošanas (HRR; *homologous recombination repair*), kurai nepieciešami funkcionējoši *BRCA1* un 2 gēni, palīdzību iespējams efektīvi novērst šos DNS dubultspirāles bojājumus. Ja nav funkcionējoša *BRCA1* vai 2 gēna, DNS dubultspirāles pārrāvumus ar HRR palīdzību nav iespējams novērst. Tā vietā aktivizējas alternatīvi un kļūdu noteikti ceļi, piemēram, nehomologa gala savienojuma (NHEJ; *non-homologous end joining*) ceļš, kas palielina genoma nestabilitāti. Pēc vairākām replikācijas kārtām genoma nestabilitāte var sasniegt galēju līmeni un izraisīt vēža šūnas bojāju, jo vēža šūnām ir liela DNS bojājumu slodze, salīdzinot ar veselām šūnām.

In vivo

BRCA-deficīta modeļos, lietojot olaparibu pēc ārstēšanas ar platīnu, aizkavējās audzēja progresēšana un palielinājās vispārējā dzīvildze, salīdzinot ar tikai platīnu saturošu terapiju.

BRCA mutācijas noteikšana

Pacientes ir piemērotas ārstēšanai ar Lynparza, ja viņām ir konstatēta vai ir iespējama nelabvēlīga *BRCA* mutācija (t.i., mutācija, kas traucē normālu gēnu darbību) dīgļšūnās vai audzējā (noteikta, izmantojot atbilstoši validētu pārbaudi).

Klīniskā efektivitāte

Lynparza balstterapijas drošumu un efektivitāti, ārstējot pret platīnu jutīgu recidivējušu (PSR; *platinum-sensitive relapsed*) augtas pakāpes serozs olnīcu(ieskaitot, olvadu vai primāru peritoneālu) vēzi pēc ārstēšanas ar divām vai vairāk platīnu saturošām shēmām, pētīja 2. fāzes radnomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījumā 19). Pētījumā salīdzināja līdz slimības progresēšanai lietotas olapariba balstterapijas efektivitāti ar balstterapijas neveikšanu 265 pacientēm (136 lietojot olaparibu un 129 lietojot placebo) ar PSR serozu olnīcu vēzi, kurām bija novērota atbildes reakcija (pilnīga atbildes reakcija [CR; *complete response*] vai daļēja atbildes reakcija [PR; *partial response*]) apstiprināta no RECIST un/vai CA-125 Ginekoloģiskā vēža Intergrupas (GCIG) (vismaz 50% samazinājums CA-125 līmenī kopš pēdējā pirms-ārstēšanas parauga, apstiprināta pēc 28 dienām) pēc divu vai vairāku iepriekš veiktu platīnu saturošu ķīmijterapijas kursu pabeigšanas. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression-free survival*),

pamatojoties uz pētnieka vērtējumu atbilstoši RECIST 1.0 kritērijiem. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija vispārējā dzīvildze (OS; *overall survival*), slimības kontroles indekss (DCR; *disease control rate*), kas definēts kā CR/PR + SD (*stable disease*), ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (HRQoL; *health related quality of life*) un ar slimību saistītie simptomi. Pētnieciski analizēja laiku līdz pirmajai turpmākai terapijai vai nāvei (TFST; *time to first subsequent therapy or death*) un laiku līdz otrai turpmākai terapijai vai nāvei (TSST-saskaņošana ar PFS2; *time to second subsequent therapy or death*).

Pētījumā iekļāva tikai tās PSR pacientes ar daļēju pret platīnu jutīgu (platīna- brīvais intervāls no 6-12 mēnešiem) un pacientes ar pret platīnu jutīgu (platīna-brīvais intervāls lielāks par 12 mēnešiem) saslimšanu, kurām bija bijusi atbildes reakcija pēc pēdējā platīnu saturošas ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Pacientes iepriekš nedrīkstēja būt lietojušas olaparību vai citu PARP inhibitoru. Pacientes iepriekš varēja būt lietojušas bevacizumabu, izņemot shēmā, kas izmantota tieši pirms randomizācijas. Atkārtota ārstēšana ar olaparību nav aizliegta pēc progresijas stāvokļa.

Pacienti pētījumā tika randomizēti mediāni 40 dienas pēc pēdējā platīna ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Viņi vidēji saņēma 3 iepriekšējās ķīmijterapijas shēmas (no 2-11) un 2.6 iepriekšējās platīnu saturošas ķīmijterapijas (no 2-8). Platīnbrīvais intervāls bija > 12 mēneši 60% un > 6-12 mēneši 40% pacientu. Reakcija uz iepriekšējo platīna ķīmijterapiju beidzās 45% un daļēji 55% pacientu. Olaparība un placebo grupās, 6 % un 5% pacienšu attiecīgi iepriekš bija saņēmušas ārstēšanu ar bevacizumabu.

Olaparība grupā iekļautajām pacientēm ārstēšanu turpināja ilgāk nekā placebo grupā iekļautajām pacientēm. Kopumā ārstēšanu ≥ 2 gadu garumā saņēma 32 (23,5%) pacientes olaparība grupā, salīdzinot ar 5 (3,9%) pacientēm placebo grupā. Kopskaitā 18 olaparība grupā (13,2%) saņēma ārstēšanu ≥ 5 gadus, turpretī placebo grupā šādu pacienšu skaits bija 1 (0,8%).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – pierādīta statistiski nozīmīga un klīniski būtiska PFS uzlabošanās olaparība grupā, salīdzinot ar placebo, vispārējā populācijā ar riska attiecību (RA) 0,35 (95% TI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediāna 8,4 mēneši ar olaparību un 4,8 mēneši ar placebo). Galīgajā analizē (datu nogrieznis (DCO; *data cut-off*) 2016. gada 9. maijs), kad bija apkopoti 79% datu par OS, RA, salīdzinot olaparību ar placebo, bija 0,73 (95% TI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (netika sasniegts iepriekš noteiktais nozīmīguma līmenis $< 0,0095$); mediāna 29,8 mēneši ar olaparību un 27,8 mēneši ar placebo).

Iepriekš plānotajā apakšgrupas analizē atbilstoši BRCA mutācijas statusam konstatēja, ka pacientes ar olnīcu vēzi ar BRCA mutāciju ($n = 136$, 51,3%) ir apakšgrupa, kura guva vislielāko klīnisko ieguvumu no balstterapijas ar olaparību monoterapiju. Nebija nepieciešami pierādījumi par BRCA1/2 mutāciju (BRCA mutācijas statuss dažām pacientēm tika noteikts retrospektīvi); 10 pacientēm olaparība pētījumā un 10 pacientēm placebo pētījumā tika konstatēta somatiskā BRCA 1/2 mutācija. Tā kā netika īstenota vairākkārtējas testēšanas stratēģija apakšgrupu analīžu vietā, visas p vērtības ir nominālas.

Pacientēm ar BRCA mutāciju ($n = 136$) konstatēja statistiski nozīmīgu PFS, TFST un TSST uzlabošanos. Mediānais PFS uzlabojums ar olaparību ārstētām pacientēm bija 6,9 mēneši, salīdzinot ar placebo (RA 0,18; 95% TI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediāni 11,2 mēneši, salīdzinot ar 4,3 mēnešiem). Pētnieka veiktais PFS vērtējums atbilda PFS pārskatam, ko veica maskēta neatkarīga centrāla radioloģiskā komanda. Galīgajā analizē (DCO 2016. gada 9. maijs) laiks kopš randomizācijas līdz pirmās turpmākās terapijas sākumam vai nāvei (TFST) ar olaparību ārstētām pacientēm bija par 9,4 mēnešiem ilgāks (RA 0,33; 95% TI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediāni 15,6 mēneši, salīdzinot ar 6,2 mēnešiem). Laiks kopš randomizācijas līdz otrās turpmākās terapijas sākumam vai nāvei (TSST) ar olaparību ārstētām pacientēm bija par 6,1 mēnešiem ilgāks (RA 0,43; 95% TI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediāni 21,4 mēneši, salīdzinot ar 15,3 mēnešiem). Sekundārā mērķa kritērija OS vērtējumā RA olaparībam salīdzinājumā ar placebo bija 0,62 (95% TI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediāni 34,9 mēneši, salīdzinot ar 30,2 mēnešiem) (2. tabula). Olaparība grupā 28,4% pacienšu turpināja lietot zāles ≥ 2 gadus, bet 14,9% pacienšu - ≥ 5 gadus. Placebo grupā 8,1% pacienšu turpināja lietot zāles

≥2 gadus, bet 1,6% pacienšu - ≥5 gadus. Populācijā ar *BRCA* mutāciju slimības kontroles indekss pēc 24 nedēļām bija 57% un 24% attiecīgi olapariba un placebo grupu pacientēm.

Vērtējot pacienšu ziņotos simptomus vai HRQoL, kas noteikta pēc FACT/NCCN olnīcu simptomu indeksa (FOSI), pētījuma iznākuma indeksa (TOI; *Trial Outcome Index*) un Vēža terapijas funkcionālās analīzes-olnīcu kopējā punktu skaita (FACT-O kopējais; *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score*) uzlabošanās un pasliktināšanās rādītājiem, nekonstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp olaparibu un placebo.

Galvenās pētījuma 19 efektivitātes atrades pacientēm ar *BRCA* mutāciju ir norādītas 2. tabulā un 1. un 2. attēlā.

2. tabula. Kopsavilkums par galvenajām efektivitātes atradēm pētījumā 19 pacientēm, kurām ir PSR olnīcu vēzis ar *BRCA* mutāciju

| PFS (DCO 2010. gada 30. jūnijs) | N (gadījumi/pacientes) (%) | Mediānā PFS (mēneši) | RA^a | 95% TI | p vērtība* (divpusējā) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------------|
| Olaparibs 400 mg 2x dienā | 26/74 (35) | 11,2 | 0,18 | 0,10-0,31 | <0,00001 |
| Placebo | 46/62 (74) | 4,3 | | | |
| TSST-saskaņošana ar PFS2 (DCO 2016. gada 9. maijs) | N | Mediānais TSST (mēneši) | RA^a | 95% TI | p vērtība* (divpusējā) |
| Olaparibs 400 mg 2x dienā | 53/74 (72) | 21,4 | 0,43 | 0,29-0,64 | 0,00003 |
| Placebo | 56/62 (90) | 15,3 | | | |
| OS (apkopoti 73% datu) (DCO 2016. gada 9. maijs) | N | Mediānā OS (mēneši) | RA^a | 95% TI | p vērtība* (divpusējā) |
| Olaparibs 400 mg 2x dienā | 49/74 (66) | 34,9 | 0,62 | 0,42-0,93 | 0,02140 |
| Placebo ^b | 50/62 (81) | 30,2 | | | |

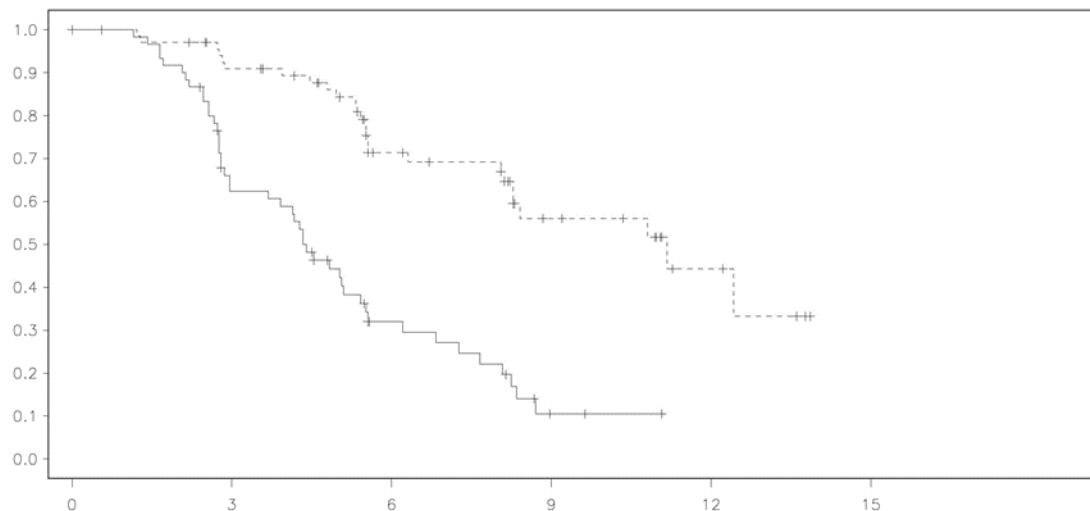
* Netika īstenota vairākkārtējas testēšanas stratēģija apakšgrupu analīžu vietā.

^a RA=riska attiecība. Vērtība <1 liecina par labu olaparibam. Analīzi veica, izmantojot Cox proporcionālā riska modeli ar faktoriem attiecībā uz ārstēšanu, etniskajām atšķirībām, jutīgumu pret platīnu saturošu terapiju un atbildes reakciju uz platīnu saturošās terapijas pēdējo kursu.

^b Aptuveni ceturtdaļa ar placebo ārstēto pacienšu *BRCA* mutācijas apakšgrupā (14/62; 22,6%) turpmāk saņēma PARP inhibitoru.

^N Traucējumu skaits/randomizēto pacienšu skaits; bd-divreiz dienā, OS – vispārējā dzīvildze; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI-ticamības intervāls; DCO – datu nogrieznis (*data cut off*); TSST – laiks kopš randomizācijas līdz otrās turpmākās terapijas sākumam vai nāvei.

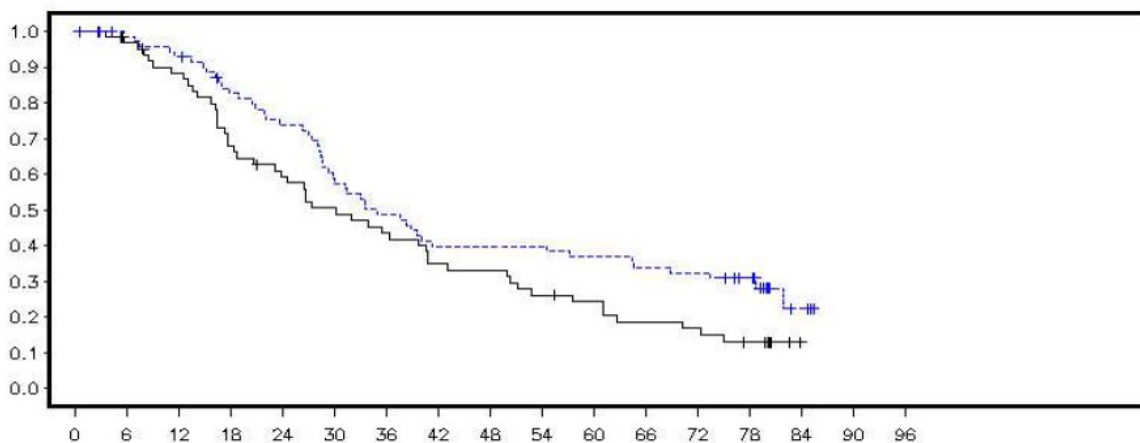
1. attēls. Pētījums 19: PFS *Kaplan-Meier* līkne pacientēm ar *BRCA* mutāciju (apkopoti 53% datu – pētnieka vērtējums)



| | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|
| mēneši | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| n-olaparibs | 74 | 59 | 34 | 15 | 5 | 0 |
| n-placebo | 62 | 35 | 13 | 2 | 0 | 0 |

-----olaparib 400 mg bd divas reizes dienā, placebo, x-ass= laiks no randomizācijas mēnešos, y-axis=PFS (progresija- brīvā izdzīvošana), n-olaparib= riska pacienti-olaparibs, n-placebo=riska pacienti placebo

2. attēls. Pētījums 19: OS *Kaplan-Meier* līkne pacientēm ar *BRCA* mutāciju (apkopoti 73% datu)



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

-----olaparib 400 mg bd divas reizes dienā, placebo, x-ass= laiks no randomizācijas mēnešos, y-axis=PFS (progresija- brīvā izdzīvošana), n-olaparib= riska pacienti-olaparibs, n-placebo=riska pacienti placebo

19 pētījumā, 20 pacienti tika identificēti ar somatisko audzēja *BRCA* mutāciju (mutācijā audzējā, taču savvaļas tips dīgļšūnās). Ierobežoti dati par šiem somatiskajiem *BRCA* (s*BRCA*) mutētajiem pacientiem norāda, ka ir ziņots par mazāku pacientu skaitu pēc olapariba ar progresiju vai nāvi, salīdzinot ar placebo (3. tabula).

3. tabula Kopsavilkums par progresijas brīvo izdzīvošanu un kopējo dzīvildzi: s*BRCA* mutētajās populācijās 19. pētījumā

| | N gadījumi/pacienti (%) |
|--------------------------------------|--|
| Progresijas brīvā izdzīvošana | |
| Olaparibs 400 mg 2x dienā | 3/10 (30%) |
| Placebo | 8/10 (80%) |
| Kopējā dzīvildze | |
| Olaparibs 400 mg 2xdienā | 6/10 (60%) |
| Placebo | 8/10 (80%) |

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Lynparza visās pediātriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz olnīcu karcinomu (izņemot rabdomiosarkomu un dīgļšūnu audzējus) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olapariba farmakokinētiku, lietojot kapsulas pa 400 mg divreiz dienā, raksturo šķietamais plazmas klīrens ~8,6 l/h, šķietamais izkļedes tilpums ~167 l un eliminācijas pusperiods 11,9 stundas.

Uzsūkšanās

Pēc olapariba perorālas lietošanas kapsulu veidā uzsūkšanās notiek strauji, un maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 1 – 3 stundas pēc zāļu lietošanas. Lietojot vairākas devas, būtiska uzkrāšanās nenotiek, un līdzsvara ekspozīcijas līmenis tiek sasniegts ~3 - 4 dienu laikā.

Lietošana vienlaicīgi ar uzturu palēnināja šo ātrumu (t_{max} paildzinājās par 2 stundām) un pakāpeniski palielināja olapariba uzsūkšanās apjomu (AUC palielinājās par aptuveni 20%). Tamdēļ pacientēm iesaka Lynparza lietot vismaz vienu stundu pēc ēšanas un atturēties no ēšanas līdz 2 stundām pēc zāļu lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkļiede

Kad *in vitro* sasniegta klīniski nozīmīga koncentrācija 10 µg/ml, ar proteīniem saistās aptuveni 82% olapariba.

In vitro olapariba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem bija atkarīga no zāļu devas; ja koncentrācija bija 1 µg/ml, frakcija, kas bija saistījusies, bija aptuveni 91%, savukārt, ja koncentrācija bija 10 µg/ml vai 40 µg/ml, tā bija samazinājusies attiecīgi līdz 82% un 70%. Attīrītu proteīnu šķīdumos pie albumīna saistījusies olapariba frakcija bija aptuveni 56%, un tā nebija atkarīga no olapariba koncentrācijas. Identiskā eksperimentā pie alfa-1 skābā glikoproteīna saistījusies frakcija 10 µg/ml koncentrācijā bija 29%, bet augstākā koncentrācijā tai bija tendence samazināties.

Biotransformācija

In vitro pierādīts, ka CYP3A4/5 ir enzīmi, kas galvenokārt nodrošina olapariba metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ¹⁴C-olapariba iekšķīgas lietošanas pacientēm nemainīts olaparibs veidoja lielāko daļu plazmā cirkulējošās radioaktivitātes (70%) un bija galvenā urīnā un izkārnījumos konstatētā viela (attiecīgi 15% un 6% devas). Olapariba metabolisms ir plašs. Lielākā daļa metabolisma bija saistīta ar oksidācijas reakcijām, veidojoties vairākiem savienojumiem, kam seko konjugācija ar glikuronīdu vai sulfātu. Plazmā, urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi līdz 20, 37 un 20 metabolītiem, lielākā daļa no tiem veidoja < 1% lietotās vielas. Galvenie cirkulējošie savienojumi bija piperazīna-3-ola daļa ar atvērtu gredzenu un divi mono-oksigenēti metabolīti (katrs ~10%), viens no mono-oksigenētiem metabolītiem bija arī galvenais izdalījumos konstatētais metabolīts (attiecīgi 6% un 5% no urīnā un izkārnījumos konstatētās radioaktivitātes).

In vitro olaparibs nedaudz inhibēja vai nemaz neinhibēja UGT2B7 vai CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1 un nav paredzams, ka tas būs klīniski nozīmīgs no laika atkarīgs kāda no šiem CYP enzīma inhibitors. *In vitro* olaparibs inhibēja UGT1A1, taču PBPK simulācijas liecina, ka tam nepiemīt klīniska nozīme. *In vitro* olaparibs ir izplūdes transporta proteīna P-gp substrāts, taču maz ticams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dati arī liecina, ka olaparibs nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP vai MRP2 substrāts un OATP1B3, OAT1 vai MRP2 inhibitors.

Eliminācija

Pēc vienreizējas ¹⁴C-olapariba devas lietošanas ~86% lietotās radioaktivitātes atguva 7 dienu savākšanas periodā, ~44% urīnā un ~42% izkārnījumos. Lielākā daļa materiāla izdalījās metabolītu veidā.

Īpašas pacientu grupas

Populācijā bāzētā FK analīzē pacientes vecums, ķermeņa masa vai rase (analīzē bija iekļauti dati par baltās rases un Japānas izcelsmes pacientēm) nebija būtiski kovariāti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 - 80 ml/min) AUC palielinājās par 24% un C_{max} par 15%, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 - 50 ml/min) AUC palielinājās par 44% un C_{max} par 26%, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Lynparza devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav datu par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), AUC palielinājās par 15% un C_{max} par 13%, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palielinājās par 8%, bet C_{max} pazeminājās par 13%, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu funkcija. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav pieejamu datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Pediātriskā populācija

Pētījumi olapariba farmakokinētikas pētīšanai pediātriskiem pacientiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Genotoksicitāte

Olaparibam nekonstatēja mutagēnu iedarbību, bet tas bija klastogēns zīdītāju šūnās *in vitro*. Lietojot iekšķīgi žurkām, olaparibs izraisīja kodoliņu veidošanos kaulu smadzenēs. Šī klastogenitāte atbilst zināmajai olapariba farmakoloģijai un liecina par iespējamu genotoksicitāti cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Līdz 6 mēnešus ilgus atkārtotas devas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem katru dienu iekšķīgi lietotu olapariba devu panesamība bija laba. Nozīmīgākais primārais toksiskās iedarbības mērķorgāns abām sugām bija kaulu smadzenes, izraisot saistītas perifēro hematoloģisko rādītāju izmaiņas. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Žurkām konstatēja arī minimāli deģeneratīvu ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu. Šīs atrades konstatēja pie iedarbības līmeņa, kas bija zemāks par klīniski novēroto.

Pētījumos ar cilvēka kaulu smadzeņu šūnām arī konstatēja, ka olapariba tieša iedarbība var izraisīt toksisku ietekmi uz kaulu smadzeņu šūnām *ex vivo* testos.

Reproduktīvā toksikoloģija

Mātīšu fertilitātes pētījumā, kurā žurkām zāles lietoja līdz implantācijai, lai gan dažiem dzīvniekiem novēroja pagarinātu pārošanās ciklu, pārošanās efektivitātes un grūsnības biežums nemainījās. Taču embrija/augļa dzīvildze nedaudz samazinājās.

Žurku embrija/augļa attīstības pētījumos lietojot devas, kas neizraisīja nozīmīgu toksicitāti mātītei, olaparibs izraisīja embrija/augļa dzīvildzes samazināšanos, augļa ķermeņa masas samazināšanos un augļa attīstības patoloģijas, ieskaitot smagas acu malformācijas (t.i., anoftalmija, mikroftalmija), to vidū viscerālas un skeleta patoloģijas, kā arī būtiskas acu un mugurkaula skriemeļu/ribu anomālijas.

Kancerogēnēze

Kancerogēnēzes pētījumi ar olaparibu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Lauroilmakrogol-32 glicerīdi

Kapsulas apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Gellāna sveķi (E418)

Kālija acetāts

Apdrukāšanas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt. Kapsulas, kas tikušas sasaldētas ir jāiznīcina.

Lynparza kapsulas var tikt uzglabātas līdz 3 mēnešiem temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C. Pēc šī perioda kapsulas ir jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE plastmasas pudele ar 112 cietajām kapsulām un bērniem neatveramu aizdari.

Iepakojumā ir 448 kapsulas (4 pudeles pa 112 kapsulām).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba (*olaparib*).

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba (*olaparib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena līdz tumši dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu “OP100” vienā pusē un gluda no otras puses.

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

Zaļa līdz zaļpelēka, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu “OP150” vienā pusē un gludas no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lynparza ir indicēts monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušām pacientēm, kurām ir pret platīnu jutīgs recidivējis augstas pakāpes epiteliāls olnīcu, olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kurš (pilnīgi vai daļēji) reaģē uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Lynparza jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Lynparza pieejams 100 mg un 150 mg tabletēs.

Lynparza ieteicamā deva ir 300 mg (divas 150 mg tabletes) divreiz dienā, kas atbilst kopējai dienas devai 600 mg. Devas samazināšanai ir pieejama 100 mg tablete.

Pacientēm jāuzsāk ārstēšana ar Lynparza ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc platīnu saturošās ārstēšanas shēmas pēdējās devas.

Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz pamatslimības progresēšanas brīdim. Dati par atkārtotu ārstēšanu ar Lynparza pēc sekojoša recidīva nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Svarīgas atšķirības starp Lynparza kapsulām un tabletēm

Lynparza kapsulas (50 mg) nedrīkst aizstāt ar Lynparza tabletēm (100 un 150 mg) miligramus pret miligramu daudzumā, jo šīm zāļu formām ir atšķirīga dozēšana un biopieejamība.

Tāpēc jāievēro konkrēti ieteikumi par devām, lietojot katru zāļu formu.

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž Lynparza devu, viņai jālieto nākamā ierastā deva plānotajā laikā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Lai novērstu tādas nevēlamās reakcijas kā slikta dūša, vemšana, caureja un anēmija, var pārtraukt ārstēšanu un apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamais devas samazinājums ir līdz 250 mg (vienai 150 mg tabletei un vienai 100 mg tabletei) divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 500 mg).

Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, ieteicama devas samazināšana līdz 200 mg (divām 100 mg tabletēm) divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 400 mg).

Devas pielāgošana vienlaicīgas CYP3A inhibitoru lietošanas dēļ

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, tādēļ jāapsver iespēja lietot citas zāles. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A inhibitors, Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 100 mg (vienai 100 mg tabletei) divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg). Ja vienlaicīgi jālieto vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, ieteicamā Lynparza deva jāsamazina līdz 150 mg (vienai 150 mg tabletei) divreiz dienā (atbilst 300 mg kopējai dienas devai) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacienšu grupas

Gados vecākas patientes

Gados vecākām pacientēm sākumdeva nav jāpielāgo. Klīniskie dati par 75 gadus vecām un vecākām pacientēm ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 – 50 ml/min) Lynparza ieteicamā deva ir 200 mg (divas 100 mg tabletes) divreiz dienā (atbilst 400 mg kopējai dienas devai) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) Lynparza var lietot bez devas pielāgošanas.

Lynparza nav ieteicams lietot pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min), jo nav pētīts drošums un farmakokinētika šādām pacientēm. Lynparza pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem drīkst lietot vienīgi tad, ja ieguvums ir lielāks par potenciālo risku, un rūpīgi jānovēro pacientu nieru darbība un nevēlamās blakusparādības.

Aknu darbības traucējumi

Lynparza var lietot pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lynparza nav

ieteicams lietot pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jo drošums un farmakokinētika šīm pacientēm nav pētīta.

Ne-baltās rases pacientēs

Klīniskie dati par ne-baltās rases pacientēm ir ierobežoti. Tomēr etniskās izcelsmes dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientes 2. - 4. slimības stadijā

Pieejami ļoti ierobežoti klīniskie dati par pacientēm 2. - 4. slimības stadijā.

Pediātriskā populācija

Lynparza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lynparza ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Lynparza tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt šķīdināt vai sadalīt. Lynparza tabletes drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Krūts barošana ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējas devas saņemšanas ir kontrindicēta (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte

Ar Lynparza ārstētām pacientēm ziņots par hematoloģisku toksicitāti, ietverot kopumā vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpes pēc *CTCAE* klasifikācijas) anēmijas, neitropēnijas, trombocitopēnijas un limfopēnijas klīniskās diagnozes un/vai laboratoriskās atrades. Pacientēm nedrīkst sākt ārstēšanu ar Lynparza, kamēr viņām nav izzudusi iepriekšējās pretvēža terapijas izraisītā hematoloģiskā toksicitāte (hemoglobīna, trombocītu un neitrofilo leukocītu līmenim jāatbilst ≤ 1 . pakāpei pēc *CTCAE* klasifikācijas). Lai uzraudzītu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, ieteicams veikt pārbaudi terapijas sākumā un pēc tam reizi mēnesī, kontrolējot pilnu asins ainu pirmos 12 terapijas mēnešus un periodiski pēc tam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientei rodas smaga hematoloģiska toksicitāte vai atkarība no asins pārliešanas, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstošas hematoloģiskas pārbaudes. Ja asins rādītāji 4 nedēļas pēc Lynparza lietošanas pārtraukšanas aizvien ir klīniski patoloģiski, ieteicams veikt kaulu smadzeņu analīzi un/vai asins citoģenētisko analīzi.

Mielodisplastiskais sindroms/Akūta mieloleikoze

Mielodisplastiskā sindroma/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) sastopamība pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos saņēma Lynparza monoterapiju, ņemot vērā arī ilgtermiņa dzīvildzes novērošanu, bija $<1,5\%$, un lielākajā daļā gadījumu bija letāls iznākums. Terapijas ilgums ar olaparibu pacientēm ar MDS/AML variē no <6 mēnešiem līdz > 2 gadiem. Visām pacientēm bija MDS/AML attīstību potenciāli veicinoši faktori, piemēram, viņas iepriekš bija saņēmušas ķīmijterapiju ar platīna līdzekļiem. Daudzas pacientes bija saņēmušas arī citus DNS bojājošus līdzekļus un staru terapiju. Vairumā gadījumu viņas bija dīgļšūnu *BRCA* (gBRCA) mutācijas nēsātājas, un dažām no pacientēm anamnēzē bija vairāk par vienu vēža veidu vai arī kaulu smadzeņu displāzija. Ja ārstēšanas laikā ar Lynparza tiek apstiprināts MDS un/vai AML, ieteicams pārtraukt Lynparza lietošanu un pacienti ieteicams atbilstoši ārstēt.

Pneimonīts

Klīniskajos pētījumos par pneimonītu, tai skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu ziņots <1,0% pacienšu, kuras lietoja Lynparza. Ziņojumiem par pneimonītu nebija vienveidīga klīniska rakstura un tos ietekmēja vairāki predisponējoši faktori (vēzis un/vai metastāzes plaušās, plaušu slimība, smēķēšana anamnēzē un/vai iepriekš veikta ķīmijterapija un staru terapija). Ja pacientēm rodas jauni ar elpceļiem saistīti simptomi vai pastiprinās esošie, piemēram, dispnoja, klepus un drudzis, vai tiek konstatēta patoloģija krūškurvja rentgenizmeklējumā, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un nekavējoties jāveic izmeklējumi. Ja tiek apstiprināta pneimonīta diagnoze, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un pacientei jāveic atbilstoša terapija.

Embriofetālā toksicitāte

Ņemot vērā darbības mehānismu (PARP inhibīcija), lietojot grūtniecēm, Lynparza var kaitēt auglim. Neklīniskos pētījumos ar žurkām konstatēja, ka olaparibs nelabvēlīgi ietekmē embrija/augļa dzīvildzi un izraisa nozīmīgas augļa anomālijas pie iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par to, kāds paredzams, lietojot cilvēkam ieteicamo devu 300 mg divreiz dienā.

Grūtniecība/ kontracepcija

Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai reproduktīvā vecuma sievietēm bez atbilstošas kontracepcijas terapijas laikā un 1 mēnesi pēc Lynparza pēdējās devas saņemšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Lynparza lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, jāsamazina Lynparza deva (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Lynparza lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem nav ieteicama. Ja paciente jau saņem Lynparza, un ir nepieciešama ārstēšana ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru, zāļu ordinētājam jāņem vērā, ka var ievērojami samazināties Lynparza efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskie pētījumi par olapariba lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, tai skaitā DNS bojājošiem līdzekļiem, liecina par mielosupresīvās toksicitātes pastiprināšanos un paildzināšanos. Ieteicamā Lynparza monoterapijas deva nav piemērota lietošanai kombinācijā ar mielosupresīvām pretvēža zālēm.

Olaparibs kombinācijā ar vakcīnām vai imūnsupresantiem nav pētīts. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar Lynparza, un pacientes rūpīgi jāuzrauga.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz olaparibu

Olapariba metabolisko klīrensu galvenokārt nodrošina izoenzīmi CYP3A4/5.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināmā CYP3A inhibitora itrakonazola ietekme, tika pierādīts, ka tā lietošana vienlaicīgi ar olaparibu par 42% palielināja olapariba vidējo C_{max} (90% TI 33–52%) un par 170% palielināja olapariba vidējo AUC (90% TI 144–197%), tādēļ Lynparza nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar zināmiem spēcīgiem šī izoenzīma inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, klaritromicīnu, proteāzes inhibitoriem kombinētiem ar ritonavīru vai kobicistatu, boceprevīru, telaprevīru), kā arī vidēji spēcīgiem šī izoenzīma inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, diltiazemu, flukonazolu, verapamilu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori, jāsamazina Lynparza deva. Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 100 mg

divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg) ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai līdz 150 mg divreiz dienā (atbilst kopējai dienas devai 300 mg) ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Lynparza terapijas laikā nav ieteicama arī greipfrūtu sulas lietošana, jo tā ir CYP3A inhibitors.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināma CYP3A induktora rifampicīna ietekme, tika pierādīts, ka tā lietošana vienlaicīgi ar olaparibu par 71% pazemināja olapariba vidējo C_{max} (90% TI: 76–67%) un par 87% samazināja olapariba vidējo AUC (90% TI: 89–84%). Tādēļ nav ieteicams vienlaicīgi lietot Lynparza un spēcīgus šī izoenzīma induktorus (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, nevirapīnu, fenobarbitālu un divšķautņu asinszāles preparātus), jo tādā gadījumā varētu būt ievērojami samazināta Lynparza efektivitāte. Spēcīgu vai vidēji spēcīgu induktoru (piemēram, efavirenza, rifabutīna) ietekme uz olapariba kopējo iedarbību nav noteikta, tādēļ Lynparza nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar šādām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Olapariba ietekme uz citām zālēm

Olaparibs *in vitro* inhibē CYP3A4, un ir paredzams, ka *in vivo* tas būs vājš CYP3A inhibitors. Tādēļ, kombinējot ar olaparibu jutīgus CYP3A4 substrātus vai substrātus, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, simvastatīnu, cisapīdu, ciklosporīnu, melnā rudzu grauda alkaloīdus, fentanilu, pimozīdu, sirolimu, takrolimu un kvetiapīnu), jāievēro piesardzība. Pacientēm, kuras vienlaicīgi ar olaparibu saņem CYP3A substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu, ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

In vitro ir novērota CYP1A2, 2B6 un 3A4 indukcija, un visvairāk ir iespējama klīniski nozīmīga CYP2B6 indukcija. Nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var inducēt arī CYP2C9, CYP2C19 un P-gp. Tādēļ pēc vienlaicīgas lietošanas olaparibs var samazināt šo metabolisma enzīmu un transportproteīna substrātu kopējo iedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar olaparibu, var samazināties hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

In vitro olaparibs inhibē izplūdes transportvielu P-gp ($IK_{50} = 76 \mu M$), tādēļ nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var izraisīt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar P-gp substrātiem (piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, dabigatranu, digoksīnu vai kolhicīnu). Pacientēm, kuras vienlaicīgi saņem šā veida zāles, ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

In vitro ir novērots, ka olaparibs inhibē BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 un MATE2K. Nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs var palielināt BCRP substrātu (piemēram, metotreksātu, rosuvastatīna), OATP1B1 substrātu (piemēram, bosentāna, glibenklamīda, repaglinīda, statīnu un valsartāna), OCT1 substrātu (piemēram, metformīna) un OCT2 substrātu (piemēram, seruma kreatinīna), kā arī OAT3 (piemēram, furosemīda un metotreksāta), MATE1 (piemēram, metformīna) un MATE2K (piemēram, metformīna) substrātu kopējo iedarbību. Īpaša piesardzība jāievēro, ja olaparibu lieto kombinācijā ar kādu statīnu.

Kombinācija ar anastrozolu, letrozolu vai tamoksifēnu

Ir veikts klīniskais pētījums, lai novērtētu olapariba kombināciju ar anastrozolu, letrozolu vai tamsoksifēnu. Būtiska mijiedarbība ar anastrozolu vai letrozolu nav novērota, taču tamoksifēna ietekmē olapariba kopējā iedarbība samazinājās par 27%. Šīs ietekmes klīniskais nozīmīgums nav zināms. Olaparibs neietekmē tamoksifēna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/ sievietes kontracepcija

Reproduktīvā vecuma sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība Lynparza lietošanas laikā, un viņas nedrīkst būt stāvoklī ārstēšanās sākumā. Grūtniecības tests pirms ārstēšanas jāveic visām reproduktīvā vecuma sievietēm. Reproduktīvā vecumā sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas saņemšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs enzīma indukcijas dēļ var mazināt CYP2C9 substrātu kopējo

iedarbību, pēc lietošanas vienlaicīgi ar olaparību var mazināties dažu perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Tādēļ terapijas laikā jāapsver nepieciešamība papildus izmantot nehormonālus kontracepcijas līdzekļus un regulāri veikt grūtniecības testus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina par reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā nopietnu teratogēnu ietekmi un ietekmi uz embriju un augļa izdzīvošanu žurkām pie mazākas sistēmiskās iedarbības mātītēm nekā cilvēkam, lietojot terapeitiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par olaparību lietošanu grūtniecēm nav, tomēr, ņemot vērā olaparība darbības mehānismu, Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto atbilstošu kontracepciju terapijas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas saņemšanas (sīkāku informāciju par kontracepciju un grūtniecības testiem skatīt iepriekšējā rindkopā “Reproduktīvā vecuma sievietes/ sievietes kontracepcija”).

Barošana ar krūti

Pētījumi par olaparība ekskreciju krūts pienā dzīvniekiem nav veikti. Nav zināms, vai olaparibs vai tā metabolīti izdalās ar cilvēka pienā. Lynparza ir kontrindicēts krūts barošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas saņemšanas, ņemot vērā zāļu farmakoloģisko darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Klīnisko datu par fertilitāti nav. Dzīvniekiem veiktajos pētījumos netika konstatēta ietekme uz grūsnības iestāšanos, bet tika novērota nelabvēlīga ietekme uz embriofetālo izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lynparza mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientēm, kuras lieto Lynparza, var būt nogurums, astēnija vai reibonis. Pacientēm, kurām rodas šie simptomi, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lynparza monoterapija ir bijusi saistīta ar parasti vieglas vai vidēji smagas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc CTCAE klasifikācijas) nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ ārstēšana parasti nebija jāpārtrauc. Klīniskos pētījumos pacientēm, kuras saņem Lynparza monoterapiju, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, nespēks, galvassāpes, disgeizija, samazināta ēstgriba, reibonis un anēmija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma profils ir balstīts uz apkopotiem datiem par 1248 pacientēm, kuras klīniskajos pētījumos terapeitiskajai indikācijai saņēmušas Lynparza monoterapiju, lietojot ieteikto devu.

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir konstatētas klīniskos pētījumos pacientēm, kurām veic Lynparza monoterapiju ar zināmu kopējo iedarbību pacientei. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (SOC; *System Organ Class*) un tad izmantojot MedDRA ieteicamos terminus. Katrā SOC nevēlamās blakusparādības, izmantojot ieteicamos terminus, sakārtotas to biežuma un tad nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

| | Nevēlamās blakusparādības | |
|--|--|--|
| MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija | Visu CTCAE pakāpju biežums | 3. pakāpes pēc CTCAE klasifikācijas un smagāku reakciju biežums |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Ļoti bieži Anēmija ^a Bieži Neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a , leukopēnija ^a Retāk Limfopēnija | Ļoti bieži Anēmija ^a Bieži Neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a , leukopēnija ^a Retāk Limfopēnija |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Bieži Izsitumi ^a Retāk Paaugstināta jutība ^a , dermatīts ^a | - |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Ļoti bieži Samazināta apetīte | Retāk Samazināta apetīte |
| Nervu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži Reibonis, galvassāpes, disgeizija | Retāk Reibonis, galvassāpes |
| Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes traucējumi | Ļoti bieži Klepus ^a | Retāk Klepus ^a |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Ļoti bieži Vemšana, diareja, slikta dūša, dispepsija Bieži Stomatīts, sāpes vēdera augšdaļā | Bieži Vemšana, diareja, slikta dūša Retāk Stomatīts, sāpes vēdera augšdaļā |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži Nespēks (tai skaitā astēnija) | Bieži Nespēks (tai skaitā astēnija) |
| Izmeklējumi | Bieži Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Retāk Vidējā eritrocītu tilpuma palielināšanās ^b | Retāk Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs |

^a Anēmija ietver ieteicamos terminus (IT): anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts eritrocītu skaits, eritropēnija un samazināta hematokrīta vērtība; neitropēnija ietver IT: neitropēnija, granulocitopēnija, samazināts granulocītu skaits un samazināts neitrofilo leukocītu skaits, febrila neitropēnija, neitropēniska infekcija un neitropēniska sepse; trombocitopēnija ietver IT: trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits, samazināta trombocītu veidošanās un pazemināta trombocitokrīta vērtība; leukopēnija ietver IT: leukopēnija un samazināts leukocītu skaits; klepus ietver IT: klepus un produktīvs klepus; izsitumi ietver IT: izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, ekzfoliatīvi izsitumi un ģeneralizēta eritēma; paaugstināta jutība ietver IT: paaugstināta jutība un paaugstināta jutība pret zālēm; dermatīts ietver IT: dermatīts, alergisks dermatīts un ekzfoliatīvs dermatīts.

^b Norāda laboratorisko atražu, t.i., vidējā eritrocītu tilpuma palielināšanās virs normas augšējās robežas (NAR) salīdzinājumā ar sākumstāvokli, nevis ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamību.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiska toksicitāte

Anēmija un citāda hematoloģiskā toksicitāte parasti ir zemas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc CTCAE klasifikācijas), taču ir ziņots arī par 3. vai augstākas pakāpes notikumiem pēc CTCAE klasifikācijas. Klīniskajos pētījumos biežākā ziņotā ≥ 3 . pakāpes nevēlamā blakusparādība pēc CTCAE klasifikācijas bija anēmija. Vidējais laiks līdz anēmijas sākumam bija aptuveni 4 nedēļas (aptuveni 7 nedēļas pie CTCAE 3. pakāpes). Anēmija tika ārstēta ar devas izlaišanu vai devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un asiņu pārliešanu, kad nepieciešams. SOLO2 pētījumā, anēmijas sastopamība kā blakusparādība novērota 43,6 % (CTCAE klasifikācija ≥ 3 19,5%) un devas izlaišana, samazināšana un pārtraukšana anēmijas dēļ bija attiecīgi 16,9%, 8,2% un 3,1% gadījumu; 17,9% pacientu, kuras tika ārstētas ar olaparibu, bija nepieciešama atkārtota asins pārliešana. Ir pierādīta iedarbības – atbildes reakcijas attiecība starp olaparibu un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Lynparza klīniskajos pētījumos, kad sastopamība atbilstoši CTCAE klasifikācijai salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību izmainījās par ≥ 2 vienībām (bija vērojams samazinājums) hemoglobīna līmeņa izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 20%, absolūtā neitrofilo 15%, trombocītu 5%, 30% limfocītu un leikocītu 20% (visi% aptuveni).

Tādu gadījumu sastopamība, kad bija vērojama eritrocītu vidējā tilpuma palielināšanās no sākotnēji zema vai normāla līmeņa līdz tādām, kas pārsniedz NAR, bija aptuveni 55%. Līmeņi normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas, un to izmaiņām nebija klīnisku sekas.

Ieteicams veikt sākotnēju pārbaudi un pilnas asins ainas uzraudzību reizi mēnesī pirmajos 12 ārstēšanas mēnešos un periodiski pēc tam, lai uzraudzītu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, kuru dēļ var būt jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina deva un/vai jāveic papildu ārstēšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Citas laboratoriskās atradnes

Tādu gadījumu sastopamība Lynparza klīniskajos pētījumos, kad kreatinīna līmenis asinīs salīdzinājumā ar sākumstāvokli izmainījās (paaugstinājās) par ≥ 2 vienībām pēc CTCAE klasifikācijas, bija aptuveni 15%. Dati no dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta pētījuma liecināja par tā mediāno pieaugumu līdz pat par 23% salīdzinājumā ar sākumstāvokli, pēc tam laika gaitā saglabājoties nemainīgam un pēc ārstēšanas pārtraukšanas atgriežoties sākumstāvoklī, bez redzamām klīniskām sekām. 90% pacientu sākumstāvoklī kreatinīna vērtība atbilda 0. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas, bet 10% tā atbilda 1. pakāpei pēc CTCAE klasifikācijas.

Slikta dūša un vemšana

Par sliktu dūšu parasti ziņoja visai agrīni; lielākajai daļai pacientu tā sākās pirmajā Lynparza terapijas mēnesī. Par vemšanu ziņoja agrīni. Lielākajai daļai pacientu tā sākās pirmo divu Lynparza terapijas mēnešu laikā. Gan slikta dūša, gan vemšana lielākajai daļai pacientu bija īslaicīga, un to var kontrolēt, pārtraucot zāļu lietošanu, samazinot devu un/vai lietojot pretvemšanas līdzekļus. Profilaktiska pretvemšanas līdzekļu lietošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Pētījumi bērniem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Par gados vecākām (≥ 75 g.v.) un ne-baltās rases pacientēm pieejamie drošuma dati ir ierobežoti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze saistībā ar olapariba pārdozēšanu ir ierobežota. Nelielam skaitam pacienšu, kuras divas dienas lietoja līdz 900 mg lielu olapariba tablešu dienas devu, nenovēroja neparedzētas nevēlamās blakusparādības. Pārdozēšanas simptomi nav noteikti, un Lynparza pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav iespējama. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jāveic vispārēji uzturoši pasākumi, un pacientei jāsaņem simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX46

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Olaparibs ir spēcīgs cilvēka poli(ADF-ribozes) polimerāzes enzīmu (PARP-1, PARP-2 un PARP-3) inhibitors un tam pierādīta spēja inhibēt atsevišķu audzēja šūnu līniju augšanu *in vitro* un audzēja augšanu *in vivo*, lietojot to vai nu monoterapijas veidā, vai kombinācijā ar apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem.

PARP ir nepieciešami viena DNS pavediena bojājumu efektīvai labošanai, un nozīmīgs PARP-inducētas labošanas aspekts nosaka, ka pēc hromatīna modifikācijas PARP modificē pats sevi un atdalās no DNS, lai atvieglotu piekļuvi pamata ekscīzijas labošanas (BER; *base excision repair*) enzīmiem. Kad olaparibs ir piesaistījies pie PARP aktīvās vielas, kas saistīta ar DNS, tas novērš PARP atdalīšanos un fiksē to pie DNS, tādējādi bloķējot labošanas darbus. Vairošanās stadijā esošām šūnām tas izraisa arī DNS dubultspirāles pārrāvumu (DSP) veidošanos, kad replikācijas dakšas sastopas ar PARP-DNS kompleksu. Veselās šūnās ar homologas rekombinācijas labošanas (HRR; *homologous recombination repair*) palīdzību iespējams efektīvi novērst šos DNS DSP. Ja vēža šūnās nav funkcionējošu HRR komponentu, piemēram, *BRCA1* vai 2 gēna, DNS DSP nav iespējams pareizi vai efektīvi novērst. Tā vietā aktivizējas alternatīvi un kļūdu noteikti ceļi, piemēram, klasiskais nehomologa gala savienojuma (NHEJ; *non-homologous end joining*) ceļš, kas palielina genoma nestabilitāti. Pēc vairākām replikācijas kārtām genoma nestabilitāte var sasniegt galēju līmeni un izraisīt vēža šūnas bojāju, jo vēža šūnām jau ir liela DNS bojājumu slodze, salīdzinot ar veselām šūnām. Ja nav mutāciju *BRCA1* vai *BRCA2* gēnos, HRR ceļu var negatīvi ietekmēt citi mehānismi, lai gan noteicošā aberācija un penetrance nav pilnībā noskaidrota. Pilnīgi funkcionējoša HRR ceļa trūkums ir viens no galvenajiem faktoriem, kas nosaka olnīcu vēža un citu vēža veidu jutību pret platīniem.

In vivo BRCA1/2-deficīta modeļos, lietojot olaparibu pēc ārstēšanas ar platīnu, aizkavējās audzēja progresēšana un palielinājās vispārējā dzīvildze, salīdzinot ar tikai platīnu saturošu terapiju, kas korelēja ar olapariba balstterapijas ilgumu.

BRCA1/2 mutācijas noteikšana

Ja nosaka *BRCA1/2* mutāciju statusu, pārbaude jāveic pieredzējušā laboratorijā un izmantojot validētu testēšanas metodi.

Ģenētiskā konsultācija pacientiem, kuriem pārbaudīts krūts vēža sastopamības gēns 1/2 (*BRCA1 / 2*), jāveic saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums SOLO2 (D0816C00002)

Olapariba balstterapijas drošumu un efektivitāti, ārstējot pret platīnu jutīgu recidivējušu (PSR; *platinum-sensitive relapsed*) olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, pētīja III fāzes randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās pacientes ar PSR un *BRCA* mutāciju. Pētījumā salīdzināja līdz slimības progresēšanai lietotas Lynparza balstterapijas [300 mg (2x150 mg

tabletes) divreiz dienā] un placebo efektivitāti 295 pacientēm ar augtas pakāpes serozu vai endometrioīdu PSR olnīcu vēzi (randomizācija 2:1: 196 pacientes olapariba grupā un 99 pacientes placebo grupā), kurām bija novērota atbildes reakcija (pilnīga atbildes reakcija [CR; *complete response*] vai daļēja atbildes reakcija [PR; *partial response*]) pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas.

Pētījumā iesaistīja pacientes, kuras bija saņēmušas divas vai vairāk platīnu saturošas shēmas un kurām bija radies slimības recidīvs >6 mēnešus pēc priekšpēdējā platīna bāzes ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Pacientes iepriekš nedrīkstēja būt lietojušas olaparibu vai citu PARP inhibitoru. Pacientes iepriekš varēja būt lietojušas bevacizumabu, izņemot shēmā, kas izmantota tieši pirms randomizācijas.

Visām pacientēm pētījuma sākumā bija pierādīta dīgļšūnu *BRCA1/2* mutāciju (*gBRCAm*) klātbūtne. Pacientes ar *BRCA1/2* mutācijām identificēja, vai nu veicot dīgļšūnu testēšanu asinīs ar lokālu testu, vai veicot Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*[®] testu, vai arī pārbaudot audzēja paraugu ar lokālu testu. 4.7 % (14/295) randomizēto pacientu tika konstatēts nozīmīgas izmaiņas *BRCA1/2* gēnos.

Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības parasti ir līdzsvarotas starp olaparibu un placebo grupu. Vidējais vecums abos gadījumos bija 56 gadi. Olnīcu vēzis bija primārais audzējs > 80% pacientu. Visizplatītākais histoloģiskais veids bija serozi (> 90%), 6% pacientu ziņoja par endometrioīdā histoloģiju. Olapariba grupā 55% pacientu bija tikai divas iepriekšējas ārstēšanas līnijas, no kurām 45% saņēma 3 vai vairāk iepriekšējas ārstēšanas līnijas. Placebo grupā 61% pacientu saņēma tikai divas iepriekšējas līnijas ar 39% pacientu, kuri saņēma 3 vai vairāk iepriekšējas ārstēšanas līnijas. Lielākajai daļai pacientu ECOG veiktspēja bija 0 (81%). Platīnbrīvais intervāls bija > 12 mēneši 60% un > 6-12 mēneši 40% pacientu. Reakcija uz iepriekšējo platīna ķīmijterapiju bija pabeigta 47% un daļēji 53% pacientu. Olapariba un placebo grupās, 17 % un 20% pacienšu attiecīgi iepriekš bija saņēmušas ārstēšanu ar bevacizumabu.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression-free survival*), pamatojoties uz pētnieka vērtējumu atbilstoši atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežoto audzēju gadījumā (RECIST; *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija laiks no randomizācijas līdz otrreizējai progresēšanai vai nāvei (PFS2); vispārējā dzīvildze (OS; *overall survival*), laiks no randomizācijas līdz ārstēšanas pārtraukšanai vai nāvei (TDT), laiks no randomizācijas līdz pirmajai turpmākajai pretvēža terapijai vai nāvei (TFST), laiks no randomizācijas līdz otrās turpmākās pretvēža terapijas sākumam vai nāvei (TSST) un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (HRQoL; *health related quality of life*).

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis - tika pierādīts klīniski un statistiski nozīmīgs PFS uzlabojums, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu, ar olaparibu salīdzinājumā ar placebo; riska koeficients (RK) bija 0,30 (95% TI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediāna 19,1 mēnesis ar olaparibu un 5,5 mēneši ar placebo). Pētnieka novērtēto PFS apstiprināja arī maskēta neatkarīga, centralizēta radioloģiskā PFS pārskatīšana (RK 0,25; 95% TI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediāna 30,2 mēneši ar olaparibu un 5,5 mēneši ar placebo). Pēc 2 gadiem 43% ar olaparibu ārstēto pacienšu joprojām nebija konstatējama slimības progresēšana, kamēr placebo grupā tādu pacienšu īpatsvars bija tikai 15%.

Kopsavilkums par nozīmīgākajiem efektivitātes raksturlielumiem pacientēm ar *gBRCA1/2m* PSR olnīcu vēzi pētījumā SOLO2 ir parādīts 2. tabulā un 1. attēlā.

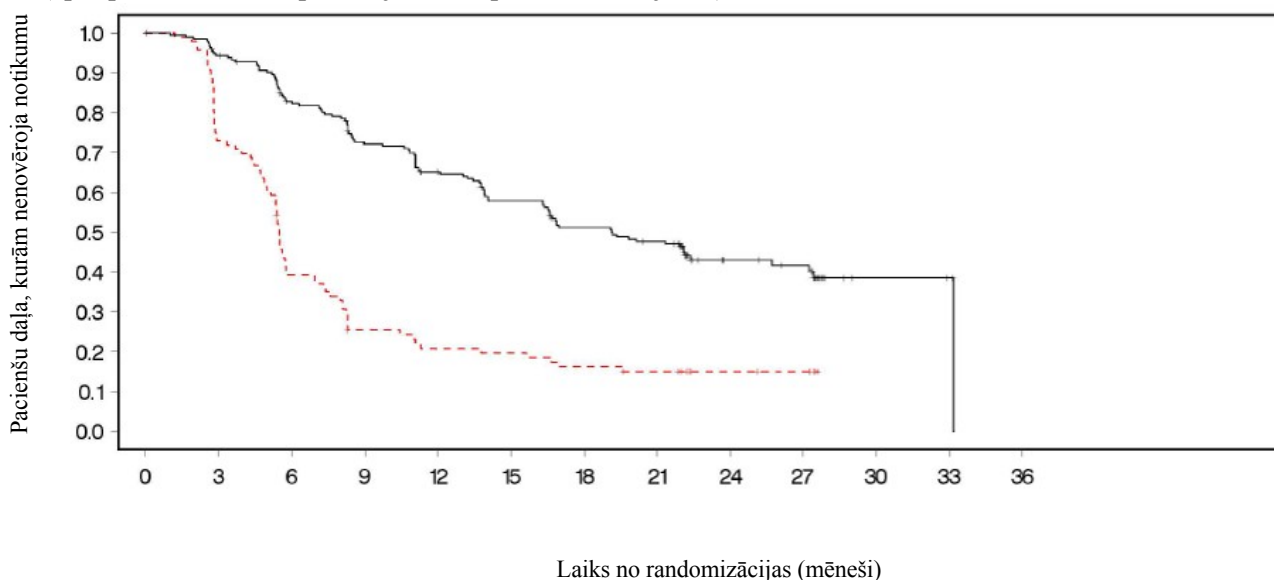
2. tabula. Kopsavilkums par nozīmīgākajiem efektivitātes raksturlielumiem pacientēm ar *gBRCA1/2m* PSR olnīcu vēzi pētījumā SOLO2

| | Olapariba 300 mg tablete divreiz dienā | Placebo |
|---|--|---------------|
| PFS (apkopotī 63% datu) | | |
| Notikumu skaits: Kopējais pacienšu skaits (%) | 107:196 (55) | 80:99 (81) |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,1 (16,3-25,7) | 5,5 (5,2-5,8) |
| RK (95% TI) ^a | 0,30 (0,22-0,41) | |
| P vērtība (divpusējā) | p<0,0001 | |

^a RK = riska koeficients. Vērtība <1 liecina par labu olaparibam. Analīze veikta, izmantojot *log-rank* testu un stratificējot pēc atbildes reakcijas uz iepriekš veiktu platīna ķīmijterapiju (CR vai PR) un laiku līdz slimības progresēšanai (>6-12 mēneši un >12 mēneši) priekšpēdējās platīna bāzes ķīmijterapijas laikā.

^{bd} divreiz dienā PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls;

1. attēls. SOLO2: *Kaplan-Meier* grafiks par PFS pacientēm ar *gBRCAm* PSR olnīcu vēzi (apkopotī 63% datu - pamatojoties uz pētnieka vērtējumu)



----- Placebo divreiz dienā -----Olaparibs 300 mg divreiz dienā

Riskam pakļauto pacienšu skaits:

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|--------------------------------|
| 196 | 182 | 156 | 134 | 118 | 104 | 89 | 82 | 32 | 29 | 3 | 2 | 0 | Olaparibs 300 mg divreiz dienā |
| 99 | 70 | 37 | 22 | 18 | 17 | 14 | 12 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | Placebo divreiz dienā |

bd- divreiz dienā; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas

Novēroja noturīgu un statistiski nozīmīgu sekundāro mērķa kritēriju TFST un PFS2 rādītāju uzlabošanu olaparibam salīdzinājumā ar placebo. (3. tabula).

3. tabula Kopsavilkums par sekundāro mērķu raksturlielumiem pacientēm ar *gBRCA1/2m* PSR olnīcu vēzi pētījumā SOLO2

| | Olaparib 300 mg tablete divreiz dienā | Placebo |
|---|---------------------------------------|------------------|
| TFST (apkopotī 58% datu) | | |
| Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits(%) | 92:196 (47) | 79:99 (80) |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | 27,9 (22,6-NR) | 7,1 (6,3-8,3) |
| RK (95% TI) a | 0,28 (0,21-0,38) | |
| P vērtība* (divpusēji) | p<0,0001 | |
| PFS2 (apkopotī 40% datu) | | |
| Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%) | 70:196 (36) | 49:99 (50) |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | NR (24,1-NR) | 18,4 (15,4-22,8) |
| RK (95% TI) a | 0,50 (0,34-0,72) | |
| P vērtība (divpusēji) | p=0,0002 | |

*Netika kontrolēts daudzums

^a RK= riska koeficients. Vērtība <1 liecina par labu olaparibam. Analīze veikta, izmantojot *log-rank* testu un stratificējot pēc atbildes reakcijas uz iepriekš veiktu platīna ķīmijterapiju (CR vai PR) un laiku līdz slimības progresēšanai (>6-12 mēneši un >12 mēneši) priekšpēdējās platīna bāzes ķīmijterapijas laikā.

^{bd} divreiz dienā; NR-nav sasniegts; TI = ticamības intervāls; PFS2 laiks līdz no randomizācijas līdz otrajai progresijai vai nāvei; TFST laiks no randomizācijas līdz pirmās sekojošās terapijas sākumam vai nāvei.

Starp pacientēm, kuras iesaistījās pētījumā ar izmērāmu slimības aktivitāti (mērķa bojājumi pētījuma sākumā), objektīva atbildes reakcija tika novērota 41% pacienšu Lynparza grupā un 17% pacienšu placebo grupā. No Lynparza grupas pacientēm, kuras iesaistījās pētījumā ar apstiprinātu slimību (mērķa vai ne-mērķa bojājumi pētījuma sākumā), 15,0% bija vērojama pilnīga atbildes reakcija, savukārt placebo grupā šis rādītājs bija 9,1% pacienšu.

PFS izvērtēšanas laikā vidējais ārstēšanas ilgums olapariba grupā bija 19,4 mēneši un placebo grupā - 5,6 mēneši. Lielākā daļa turpināja lietot sākumdevu – 300 mg olapariba divreiz dienā. Tādu gadījumu sastopamība, kad nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, samazināta deva vai izbeigta zāļu lietošana, bija attiecīgi 45,1%, 25,1% un 10,8%. Zāļu lietošanu visbiežāk pārtrauca pirmo 3 mēnešu laikā, bet devu visbiežāk samazināja pirmo 3-6 ārstēšanas mēnešu laikā. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana vai samazināta deva, bija anēmija, slikta dūša un vemšana.

Starp olapariba un placebo grupām nebija konstatējamās HRQoL atšķirības, vērtējot *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) Trial Outcome Index (TOI)* rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Pētījums 19 (D0810C00019)

Olapariba balstterapijas drošumu un efektivitāti, ārstējot PSR olnīcu (ieskaitot olvadu vai primāru peritoneālu) vēzi pēc ārstēšanas ar divām vai vairāk platīnu saturošām shēmām, pētīja apjomīgā II fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (pētījumā 19). Šajā pētījumā salīdzināja līdz slimības progresēšanai lietotas Lynparza kapsulu balstterapijas [400 mg (8 x 50 mg kapsulas)] vai placebo efektivitāti 265 pacientēm (136 lietojot olaparibu un 129 lietojot placebo) ar PSR serozu augstas pakāpes olnīcu vēzi, kurām bija novērota atbildes reakcija (CR vai PR) pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas. Primārais mērķa kritērijs bija PFS, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu atbilstoši RECIST 1.0 kritērijiem. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS, slimības kontroles indekss (DCR; *disease control rate*), kas definēts kā apstiprināta CR/PR + SD (*stable disease*), HRQoL un ar slimību saistītie simptomi. Pētnieciski analizēja arī TFST un TSST.

Pētījumā iekļāva pacientes, kurām radās slimības recidīvs >6 mēnešus pēc priekšpēdējā platīnu saturošas ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Lai pacientes iesaistītu pētījumā, nebija nepieciešams pierādīt *BRCA1/2* (*BRCA* mutāciju statuss dažiem pacientiem noteikts retrospektīvi) mutāciju. Pacientes iepriekš nedrīkstēja būt lietojušas olaparību vai citu PARP inhibitoru. Pacientes iepriekš varēja būt lietojušas bevacizumabu, izņemot shēmā, kas izmantota tieši pirms randomizācijas. Atkārtota ārstēšana ar olaparību pēc slimības progresēšanas olaparība lietošanas laikā nebija atļauta.

Pacientes ar *BRCA1/2* mutācijām identificēja, vai nu veicot dīglšūnu testēšanu asinīs ar lokālu testu, vai veicot Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® testu, vai arī pārbaudot audzēja paraugu ar *Foundation Medicine* veiktu testu. 7.4 % (10/136) randomizēto pacientu tika konstatēts nozīmīgas izmaiņas *BRCA1/2* gēnos.

Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības parasti ir līdzsvarotas starp olaparību un placebo grupu. Vidējais vecums abos gadījumos bija 59 gadi. Olnīcu vēzis bija primārais audzējs > 86% pacientu. Olaparība grupā 44% pacientu bija tikai divas iepriekšējas ārstēšanas līnijas, no kurām 56% saņēma 3 vai vairāk iepriekšējas ārstēšanas līnijas. Placebo grupā 49% pacientu saņēma tikai divas iepriekšējas līnijas ar 51% pacientu, kuri saņēma 3 vai vairāk iepriekšējas ārstēšanas līnijas. Lielākajai daļai pacientu ECOG veiktspēja bija 0 (77%). Platīnbrīvais intervāls bija > 12 mēneši 60% un > 6-12 mēneši 40% pacientu. Reakcija uz iepriekšējo platīna ķīmijterapiju bija pabeigta 45% un daļēji 55% pacientu. Olaparība un placebo grupās, 6 % un 5% pacienšu attiecīgi iepriekš bija saņēmušas ārstēšanu ar bevacizumabu.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – pierādīta statistiski nozīmīga un klīniski būtiska PFS uzlabošanās olaparība grupā, salīdzinot ar placebo, vispārējā populācijā ar RK 0,35 (95% TI 0,25-0,49; $p < 0,00001$); mediāna olaparība grupā bija 8,4 mēneši, bet placebo grupā — 4,8 mēneši). Galīgajā analizē (datu nogrieznis (DCO; *data cut-off*) 2016. gada 9. maijs), kad bija apkopoti 79% datu par OS, riska koeficients, salīdzinot olaparību ar placebo, bija 0,73 (95% TI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (netika sasniegts iepriekš noteiktais nozīmīguma līmenis $< 0,0095$); mediāna 29,8 mēneši ar olaparību un 27,8 mēneši ar placebo). Olaparība grupā 23,5% ($n = 32/136$) pacienšu turpināja ārstēšanu ≥ 2 gadus, turpretī placebo grupā šis rādītājs bija tikai 3,9% ($n = 5/128$). Lai gan pacienšu skaits bija ierobežots, 13,2% ($n = 18/136$) pacienšu olaparība grupā turpināja lietot šīs zāles ≥ 5 gadus, turpretī placebo grupā šis rādītājs bija 0,8% ($n = 1/128$).

Iepriekš plānotajā apakšgrupas analizē konstatēja, ka pacientes ar olnīcu vēzi ar *BRCA-1/2* mutāciju ($n = 136$, 51,3%; tai skaitā 20 pacientes ar somatisku audzēja *BRCA1-2* mutāciju) ir apakšgrupa, kura guva vislielāko klīnisko ieguvumu no balstterapijas ar olaparību monoterapiju. Klīniski nozīmīgu ieguvumu, lai gan mazākā mērā, novēroja arī pacientēm ar *BRCA1-2* savvaļas tipu/neskaidras nozīmes variantiem (*BRCA1/2wt/VUS*). Tā kā netika īstenota vairākkārtējas testēšanas stratēģija apakšgrupu analīžu vietā, visas p vērtības ir nominālas.

Svarīgāko efektivitātes raksturlielumu kopsavilkums par pacientēm ar PSR olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* pētījumā 19 ir parādīts 4. tabulā, bet par visām 19 pētījuma pacientēm - 4. tabulā un 2. attēlā.

4. tabula. Svarīgāko efektivitātes raksturlielumu kopsavilkums par visām pacientēm un pacientēm ar PSR olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* pētījumā 19

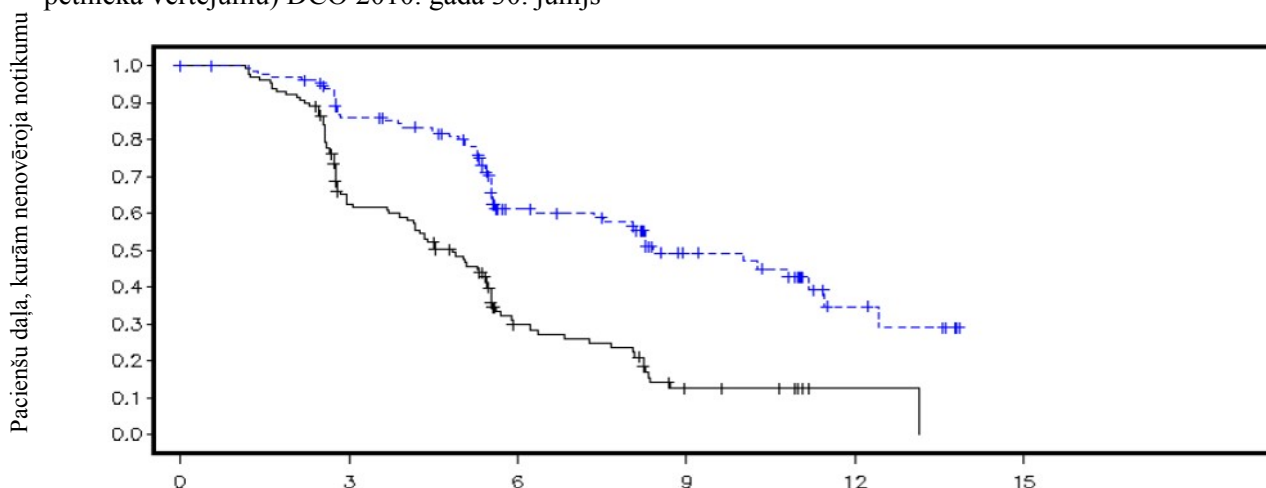
| | Visas pacientes ^a | | <i>BRCA</i> mutācija | | <i>BRCAwt/VUS</i> | |
|--|--|------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo |
| PFS – DCO 2010. gada 30. jūnijs | | | | | | |
| Notikumu skaits: | 60:136 | 94:129 (73) | 26:74 (35) | 46:62 (74) | 32:57 (56) | 44:61 (72) |
| Kopējais pacienšu skaits (%) | (44) | | | | | |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | 8,4 (7,4-11,5) | 4,8 (4,0-5,5) | 11,2 (8,3-NS) | 4,3 (3,0-5,4) | 7,4 (5,5-10,3) | 5,5 (3,7-5,6) |
| RK (95% TI) ^b | 0,35 (0,25-0,49) | | 0,18 (0,10-0,31) | | 0,54 (0,34-0,85) | |
| P vērtība (divpusējā) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00745 | |

^a Visas pacientes veido šādas apakšgrupas: *BRCA1/2* mutācija, *BRCA1/2wt/VUS* un *BRCA1/2* statuss nezināms (11 pacientes ar nezināmu statusu, dati nav parādīti tabulā).

^b RK = riska koeficients. Vērtība <1 liecina par labu olaparibam. Analīzi veica, izmantojot Cox proporcionālā riska modeli ar faktoriem attiecībā uz ārstēšanu, etniskajām atšķirībām, jutīgumu pret platīnu un atbildes reakciju uz pēdējo platīnu saturošās terapijas kursu.

bd- divreiz dienā; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; DCO = datu nogrieznis; TI = ticamības intervāls; TSST = Laiks no randomizācijas līdz otrās turpmākās terapijas sākumam vai nāvei.

2. attēls. Pētījums 19: Kaplan-Meier grafiks par PFS FAS (apkopotī 58% datu - pamatojoties uz pētnieka vērtējumu) DCO 2010. gada 30. jūnijs



Laiks no randomizācijas (mēneši)

-----Placebo divreiz dienā - - - - -Olaparibs 400 mg divreiz dienā

Riskam pakļauto pacientu skaits:

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|---|---|--------------------------------|
| 136 | 106 | 53 | 24 | 7 | 0 | Olaparibs 400 mg divreiz dienā |
| 129 | 72 | 24 | 7 | 1 | 0 | Placebo |

DCO = Datu nogriezis; FAS (full analysis set) = Pilna analīzes kopa; PFS = Dzīvildze bez slimības progresēšanas

Svarīgāko sekundāro efektivitātes raksturlielumu kopsavilkums par pacientēm ar PSR olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* 19 pētījumā ir parādīts 5. tabulā, bet par visām 19 pētījuma pacientēm - 5. tabulā un 3. attēlā.

5. tabula. Svarīgāko efektivitātes raksturlielumu kopsavilkums par visām pacientēm un pacientēm ar PSR olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* 19 pētījumā

| | Visas pacientēs ^a | | <i>BRCA1/2</i> mutācija | | <i>BRCA1/2wt/VUS</i> | |
|---------------------------------------|--|------------------|--|-------------------------|--|------------------|
| | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo |
| OS - DCO 2016. gada 9. maijs | | | | | | |
| Notikumu skaits: | 98:136 | 112:129 (87) | 49:74 (66) | 50:62 (81) ^c | 45:57 (79) | 57:61 (93) |
| Kopējais pacientu skaits (%) | (72) | | | | | |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | 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) |
| RK (95% TI) ^b | 0,73 (0,55-0,95) | | 0,62 (0,42-0,93) | | 0,84 (0,57-1,25) | |
| P vērtība* (divpusējā) | p=0,02138 | | p=0,02140 | | p=0,39749 | |
| TFST - DCO 2016. gada 9. maijs | | | | | | |

| | Visas pacientes ^a | | <i>BRCA1/2</i> mutācija | | <i>BRCA1/2wt/VUS</i> | |
|--|--|------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo | Olapariba 400 mg kapsula divreiz dienā | Placebo |
| Notikumu skaits: Kopējais pacienšu skaits (%) | 106:136 (78) | 124:128 (97) | 55:74 (74) | 59:62 (95) | 47:57 (83) | 60:61 (98) |
| Laika mediāna (mēneši) (95% TI) | 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) |
| RK (95% TI) ^b | 0,39 (0,30-0,52) | | 0,33 (0,22-0,49) | | 0,45 (0,30-0,66) | |
| P vērtība* (divpusējā) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00006 | |

* Nebija stratēģijas, kas ietvertu vairākkārtēju testēšanu apakšgrupu analīžu vietā vai visām pacientēm, vērtējot TFST un TSST, tāpēc visas p vērtības ir nominālas.

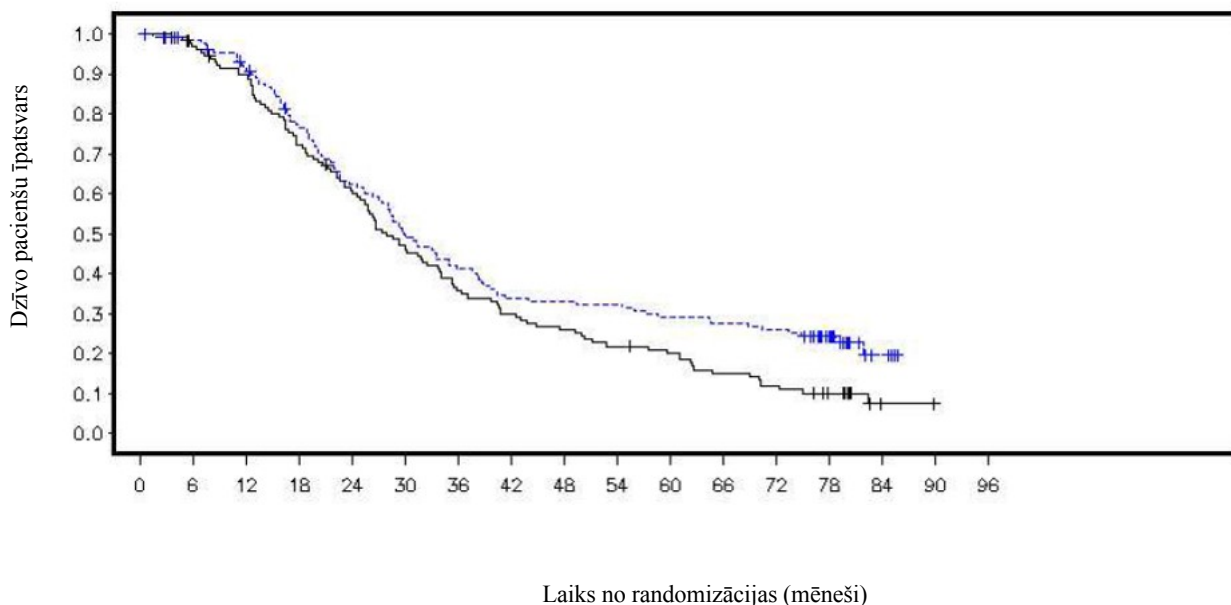
^a Visas pacientes veido šādas apakšgrupas: *BRCA1/2* mutācija, *BRCA1/2wt/VUS* un *BRCA1/2* statuss nezināms (11 pacientes ar nezināmu statusu, dati nav parādīti tabulā).

^b RK = riska koeficients. Vērtība <1 liecina par labu olaparibam. Analīzi veica, izmantojot Cox proporcionālā riska modeli ar faktoriem attiecībā uz ārstēšanu, etniskajām atšķirībām, jutīgumu pret platīnu un atbildes reakciju uz pēdējo platīnu saturošās terapijas kursu.

^c Aptuveni ceturtdaļa placebo grupas pacienšu *BRCA* mutācijas apakšgrupā (14/62; 22,6%) vēlāk saņēma PARP inhibitoru.

bd-divreiz dienā; OS = vispārējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; DCO = datu nogrieznis; TI = ticamības intervāls; TSST = Laiks no randomizācijas līdz otrās turpmākās terapijas sākumam vai nāvei.

3. attēls. Pētījums 19: *Kaplan Meier* grafiks par OS FAS (apkopoti 79% datu) DCO 2016. gada 9. maijs



-----Placebo divreiz dienā - - - - - Olaparibs 400 mg divreiz dienā
 Riskam pakļauto pacientu skaits:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 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 |

Olaparibs 400 mg
 bd
 Placebo

Bd divreiz dienā; DCO = Datu nogrieznis; FAS = Pilna analīzes kopa; OS = Vispārējā dzīvildze

PFS analīzes laikā vidējais ārstēšanas ilgums bija 8 mēneši olapariba grupā, un 4 mēneši placebo grupā. Lielākā daļa pacientu turpināja lietot sākumdevu - 400 mg olapariba divreiz dienā. Tādu gadījumu sastopamība, kad nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, samazināta deva vai izbeigta zāļu lietošana, bija attiecīgi 34,6%, 25,7% un 5,9%. Visbiežāk zāļu lietošanu pārtrauca un devu samazināja pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana vai samazināta deva, bija slikta dūša, anēmija, vemšana, neitropēnija un nogurums. Anēmijas sastopamība kā blakusparādību reakcijai bija 22,8% (CTCAE pakāpe ≥ 3 7,4%).

Vērtējot pacientu ziņotos simptomus vai HRQoL, kas noteikta pēc pētījuma iznākuma indeksa (TOI; *Trial Outcome Index*) un Vēža terapijas funkcionālās analīzes-olnīcu kopējā punktu skaita (FACT-O kopējais; *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score*) uzlabošanās un pasliktināšanās rādītājiem, nekonstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp ārstēšanas grupām.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar *Lynparza* visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz olnīcu karcinomu (izņemot rabdomiosarkomu un dīgļsūnu audzējus) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olapariba farmakokinētiku, lietojot 300 mg tableti, raksturo šķietamais plazmas klīrenss ~ 7 l/h, šķietamais izkļiedes tilpums ~ 158 l un eliminācijas pusperiods 15 stundas. Lietojot vairākas devas, novēroja AUC uzkrāšanās attiecību 1,8, un FK nelielā mērā izrādījās atkarīga no laika.

Uzsūkšanās

Pēc olapariba perorālas lietošanas tablešu veidā (2 x 150 mg) uzsūkšanās notiek strauji, un maksimālās koncentrācijas plazmā mediāna parasti tiek sasniegta 1,5 stundas pēc zāļu lietošanas.

Lietošana vienlaicīgi ar uzturu palēnināja šo ātrumu (t_{\max} paildzinājās par 2,5 stundām un C_{\max} pazeminājās aptuveni par 21%), taču tas būtiski neietekmēja olapariba uzsūkšanās apjomu (AUC palielinājās par 8%). Tas nozīmē, ka Lynparza drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkļiede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 82% olapariba, kura koncentrācija ir 10 $\mu\text{g/ml}$, kas aptuveni atbilst C_{\max} .

In vitro olapariba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem bija atkarīga no zāļu devas; ja koncentrācija bija 1 $\mu\text{g/ml}$, frakcija, kas bija saistījusies, bija aptuveni 91%, savukārt, ja koncentrācija bija 10 $\mu\text{g/ml}$ vai 40 $\mu\text{g/ml}$, tā bija samazinājusies attiecīgi līdz 82% un 70%. Attīrītu proteīnu šķīdumos pie albumīna saistījusies olapariba frakcija bija aptuveni 56%, un tā nebija atkarīga no olapariba koncentrācijas. Identiskā eksperimentā pie alfa-1 skābā glikoproteīna saistījusies frakcija 10 $\mu\text{g/ml}$ koncentrācijā bija 29%, bet augstākā koncentrācijā tai bija tendence samazināties.

Biotransformācija

In vitro pierādīts, ka CYP3A4/5 ir enzīmi, kas galvenokārt nodrošina olapariba metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ^{14}C -olapariba iekšķīgas lietošanas pacientēm nemainīts olaparibs veidoja lielāko daļu plazmā cirkulējošās radioaktivitātes (70%) un bija galvenā urīnā un izkārnījumos konstatētā viela (attiecīgi 15% un 6% devas). Olapariba metabolisms ir plašs. Lielākā daļa metabolisma bija saistīta ar oksidācijas reakcijām, veidojoties vairākiem savienojumiem, kam seko konjugācija ar glikuronīdu vai sulfātu. Plazmā, urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi līdz 20, 37 un 20 metabolītiem, lielākā daļa no tiem veidoja $< 1\%$ lietotās vielas. Galvenie cirkulējošie savienojumi bija piperazīna-3-ola daļa ar atvērto gredzenu un divi mono-oksigenēti metabolīti (katrs $\sim 10\%$), viens no mono-oksigenētiem metabolītiem bija arī galvenais izdalījumos konstatētais metabolīts (attiecīgi 6% un 5% no urīnā un izkārnījumos konstatētās radioaktivitātes).

In vitro olaparibs nedaudz inhibēja vai nemaz neinhibēja UGT2B7 vai CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1 un nav paredzams, ka tas būs klīniski nozīmīgs no laika atkarīgs kāda no šiem CYP enzīma inhibitori. *In vitro* olaparibs inhibēja UGT1A1, taču PBPK simulācijas liecina, ka tam nepiemīt klīniska nozīme. *In vitro* olaparibs ir izplūdes transporta proteīna P-gp substrāts, taču maz ticams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dati liecina arī par to, ka olaparibs nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP vai MRP2 substrāts un ka tas neinhibē OATP1B3, OAT1 vai MRP2.

Eliminācija

Pēc vienreizējas ^{14}C -olapariba devas lietošanas $\sim 86\%$ lietotās radioaktivitātes atguva 7 dienu savākšanas periodā, $\sim 44\%$ urīnā un $\sim 42\%$ izkārnījumos. Lielākā daļa materiāla izdalījās metabolītu veidā.

Īpašas pacienšu grupas

Populācijā bāzētā FK analīzē pacientes vecums, ķermeņa masa vai rase (analīzē bija iekļauti dati par baltās rases un Japānas izcelsmes pacientēm) nebija būtiski kovariāti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 - 80 ml/min) AUC palielinājās par 24% un C_{max} par 15%, salīdzinot ar pacientēm, kurām ir normāla nieru darbība. Pacientēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo.

Pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 - 50 ml/min) AUC palielinājās par 44% un C_{max} par 26%, salīdzinot ar pacientēm, kurām ir normāla nieru darbība. Pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Lynparza devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Datu par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinot ar pacientēm, kurām ir normāla aknu darbība, pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palielinājās par 15% un C_{max} par 13%, bet pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palielinājās par 8%, bet C_{max} pazeminājās par 13%. Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Datu par pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav (C pakāpe *Child-Pugh* klasifikācija).

Pediātriskā populācija

Pētījumi olapariba farmakokinētikas pētīšanai pediātriskiem pacientiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Genotoksicitāte

Olaparibam nekonstatēja mutagēnu iedarbību, bet tas bija klastogēns zīdītāju šūnās *in vitro*. Lietojot iekšķīgi žurkām, olaparibs izraisīja kodoliņu veidošanos kaulu smadzenēs. Šī klastogenitāte atbilst zināmajai olapariba farmakoloģijai un liecina par iespējamu genotoksicitāti cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Līdz 6 mēnešus ilgus atkārtotas devas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem katru dienu iekšķīgi lietotu olapariba devu panesamība bija laba. Nozīmīgākais primārais toksiskās iedarbības mērķorgāns abām sugām bija kaulu smadzenes, izraisot saistītas perifēro hematoloģisko rādītāju izmaiņas. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Žurkām konstatēja arī minimāli deģeneratīvu ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu. Šīs atrades konstatēja pie iedarbības līmeņa, kas bija zemāks par klīniski novēroto. Pētījumos ar cilvēka kaulu smadzeņu šūnām arī konstatēja, ka olapariba tieša iedarbība var izraisīt toksisku ietekmi uz kaulu smadzeņu šūnām *ex vivo* testos.

Reproduktīvā toksikoloģija

Mātīšu fertilitātes pētījumā, kurā žurkām zāles lietoja līdz implantācijai, lai gan dažiem dzīvniekiem novēroja pagarinātu pārošanās ciklu, pārošanās efektivitātes un grūsnības biežums nemainījās. Taču embrija/augļa dzīvildze nedaudz samazinājās.

Žurku embrija/augļa attīstības pētījumos lietojot devas, kas neizraisīja nozīmīgu toksicitāti mātītei, olaparibs izraisīja embrija/augļa dzīvildzes samazināšanos, augļa ķermeņa masas samazināšanos un augļa attīstības patoloģijas, ieskaitot smagas acu malformācijas (piemēram, anoftalmija, mikroftalmija), mugurkaula skriemeļu/ribu anomālijas, kā arī viscerālas un skeleta patoloģijas.

Kancerogēnēze

Kanceroģēzes pētījumi ar olaparibu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palģivielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons

Koloidāls bezģdens silģcija dioksģds

Mannģts

Nģtrģja stearilfumarģts

Tabletes apvalks

Hģpromeloze

Makrogols 400

Titģna dioksģds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksģds (E172)

Melnais dzelzs oksģds (E172) (tikai 150 mg tabletģm)

6.2. Nesaderģba

Nav piemģrojams.

6.3. Uzģlabģšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaģi uzģlabģšanas nosacģjumi

Uzģlabģt oriģinģlģ iepakojumģ, lai pasargģtu no mitruma.

ģģm zģlģm nav nepiecieģama ģpaģa uzģlabģšanas temperatģra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Neperforģts Alu/Alu blisteris, kurģ ir 8 apvalkotģs tabletes.

Iepakojumu lielumi:

56 apvalkotģs tabletes (7 blisteri).

Vairģku kastģģu iepakojums, kurģ ir 112 apvalkotģs tabletes (2 kastģtes pa 56 tabletģm).

Visi iepakojuma lielumi tirģģ var nebģt pieejami.

6.6. Īpaģi norģdģjumi atkritumu likvidģģšanai

Neizģietotģs zģles vai izģietotģ materiģli jģizģnģcina atbilstoģi vietģģģm prasģbģm.

7. REGISTRģCIJAS APLģECģBAS ĪPAģNģEKSS

AstraZeneca AB

SE-151 85 Sģdertģlje

Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu; zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi

| Apraksts | Izpildes termiņš |
|---|--------------------|
| PREP: Lai apstiprinātu olaparība efektivitāti pacientiem ar platīna jutīgu, recidivējošo BRCA mutācijas augstas pakāpes serozo, olnīcu vēzi, reģistrācijas apliecības turētājam jāiesniedz D0816C00002 3. fāzes randomizēto, dubultmaskēto, multicentra pētījumu rezultāti. Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz: | Jūnijs 2020 |
| PREP: Lai turpmāk noteiktu olaparība efektivitāti pacientiem ar platīna jutīgo, recidivējošo somatisko BRCA mutācijas augstas pakāpes serozo olnīcu vēzi, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz 4. fāzes, atklāto, nekontrolēto, ne-randomizēto, multicentra pētījumu pacientiem ar recidivējošo platīna jutīgu olnīcu vēzi, kuriem ir pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju un kuriem ir dīgļšūnu vai somatisko šūnu BRCA mutāciju izraisīti traucējumi. Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz: | Septembris 2018 |
| PREP: Lai turpmāk raksturotu ārstēšanas efektu pacientiem ar platīna jutīgo, | Jūnijs 2021 |

| | |
|--|--|
| <p>recidivējošo, cilmes šūnu BRCA mutāciju augstas pakāpes olnīcu vēzi un pētītu prognozējamus biomarkierus pacientu grupā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījums D0816C00020 3. fāzes, atklāto, nekontrolēto, multicentra pētījumu rezultātiem. daudzcentru pētījums par uzturošo terapiju ne-cilmes šūnu BRCA mutācijas olnīcu vēža pacienti, kuri pilnīgi vai daļēji atbild uz reakciju pēc platīna saturošas ķīmijterapijas.</p> | |
|--|--|

Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz:

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 50 mg cietās kapsulas
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas.
448 kapsulas (4 pudeles pa 112 kapsulām)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza tabletēm, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumus jāiznīcina atbilstoši vietējiem normatīvajiem aktiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE/ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 50 mg cietās kapsulas
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
112 kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza tabletēm, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumus jāiznīcina atbilstoši vietējiem normatīvajiem aktiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumus jāiznīcina atbilstoši vietējiem normatīvajiem aktiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE - ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 apvalkotās tabletes (2 kastītes pa 56 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE - ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 apvalkotās tabletes (2 kastītes pa 56 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietoļiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neaizvietoļiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizvietojiet ārstēšanu ar Lynparza kapsulām, ja vien Jūsu ārsts to nav ieteicis darīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg tabletes
olaparib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg tabletes
olaparib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lynparza 50 mg cietās kapsulas olaparib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas
3. Kā lietot Lynparza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lynparza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lynparza un kā tas darbojas

Lynparza satur aktīvo vielu olaparibu. Olaparibs pieder pie vēža zālēm, ko dēvē par PARP inhibitoriem (poli [adenozīna difosfāta-ribozes]polimerāzes inhibitoriem).

Pacienti ar mutācijām (izmaiņām) konkrētos gēnos, sauktos par BRCA(krūts vēža gēns-*Breast Cancer gene*), kuriem ir risks dažu vēža formu attīstībai, PARP inhibitori ir spējīgi ierosināt vēža šūnu bojāeju, bloķējot enzīmu, kas palīdz salabot DNS.

Kādam nolūkam Lynparza lieto

Lynparza lieto, lai ārstētu olnīcu vēža veidu, ko dēvē par „olnīcu vēzi ar *BRCA* mutāciju”. To lieto pēc tam, kad vēzis ir reaģējis uz iepriekš veiktu ārstēšanu ar standarta platīnu saturošu ķīmijterapiju. Veic pārbaudi, lai noteiktu, vai Jums ir vēzis ar *BRCA* mutāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas

Nelietojiet Lynparza šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret olaparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (vairāk informācijas skatīt tālāk 2. punktā).

Nelietojiet Lynparza, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Lynparza lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja pārbaudēs Jums ilgstoši ir mazs asins šūnu skaits. Tas var būt zems eritrocītu vai leikocītu skaits, vai arī zems trombocītu skaits. Skatīt 4. punktu sīkai informācijai par blakusparādībām, arī par pazīmēm un simptomiem, kas jāņem vērā (piemēram, drudzis vai infekcija, asinsizplūdumi vai asiņošana). Retos gadījumos tas var liecināt par nopietnākiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, tādiem kā mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML).;
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pastiprinās tādi simptomi kā elpas trūkums, klepus vai sēkšana. Nelielam skaitam ar Lynparza ārstēto pacienšu ziņots par plaušu iekaisumu (pneimonītu). Pneimonīts ir nopietns stāvoklis, kura dēļ bieži var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā;

Ja domājat, ka kaut kas no tā attiecas uz Jums, pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Testi un pārbaudes

Pirms ārstēšanas ar Lynparza un tās laikā ārsts Jums pārbaudīs asinis.

Asins analīzi Jums veiks:

- pirms ārstēšanas;
- reizi mēnesī pirmajā ārstēšanas gadā;
- ar ārsta noteiktiem regulāriem starplaikiem pēc pirmā ārstēšanas gada.

Ja Jūsu asins šūnu skaits kļūst ļoti mazs, Jums var būt jāveic asins pārlišana (kad Jums ievada jaunas, no donora iegūtas asinis vai asins produktus).

Citas zāles un Lynparza

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājusies bez receptes, un uz ārstniecības augu preparātiem. Tas nepieciešams tādēļ, ka Lynparza var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Lynparza iedarbības veidu.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs lietojat vai plānojat lietot kādas no šīm zālēm:

- jebkuras citas pretvēža zāles;
- vakcīnu vai zāles, kas nomāc imūnsistēmu, jo Jums var būt nepieciešama rūpīga novērošana;
- itrakonazolu, flukanazolu – lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- kombinētus proteāzes inhibitorus ar, ritonaviru vai kobicistātu, boceprevīru, telaprevīru, nevirapīnu, efavirenzu – lieto vīrusinfekciju, to vidū HIV infekcijas ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifapentīnu, rifabutīnu – lieto bakteriālu infekciju, to vidū tuberkulozes (TB) ārstēšanai;
- fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu – lieto kā sedatīvus līdzekļus vai krampju un epilepsijas ārstēšanai;
- ārstniecības augu līdzekli divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus, ko lieto galvenokārt depresijas ārstēšanai;
- digoksīnu, diltiazemu, furosemīdu, verapamilu vai valsartānu – lieto sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- bosentānu – lieto plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu – lieto asinīs esošā holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- dabigatrānu – lieto asiņu šķīdināšanai;
- glibenklamīdu, metformīnu vai repaglinīdu – lieto diabēta ārstēšanai;
- melnā grauda alkaloīdus – lieto pret migrēnas un galvassāpju ārstēšanai;
- fentanilu – lieto pret vēža izraisītu sāpju ārstēšanai;
- pimoziīdu, kvetiapīnu – lieto garīgās veselības traucējumu ārstēšanai;
- cisaprīdu – lieto pret kuņģa darbības traucējumiem;

- kolhicīnu – lieto podagras ārstēšanai;
- ciklosporīnus, sirolimu vai takrolimu – lieto imūnsistēmas nomākšanai;
- metotreksātu- lieto vēža, reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai

Informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojat jebkuras no iepriekš minētajām vai jebkuras citas zāles. Šeit minētās zāles var nebūt vienīgās, kas var ietekmēt Lynparza.

Lynparza kopā ar dzērienu

Laikā, kamēr lietojat Lynparza, nedzeriet greipfrūtu sulu. Tā var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

- Nelietojiet Lynparza, ja esat grūtniece vai Jums varētu iestāties grūtniecība. Tādēļ, ka tas var apdraudēt nedzimušo bērnu.
- Jums nedrīkst iestāties grūtniecība iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušajam bērnam. Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes šo zāļu lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas Lynparza lietošanas. Nav zināms, vai Lynparza var ietekmēt dažu hormonālo kontracepcijas līdzekļu darbību. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat hormonālo kontracepcijas līdzekļus, jo ārsts var Jums ieteikt papildus ne-hormonālās kontracepcijas metodes.
- Jums jāveic grūtniecības tests pirms Lynparza lietošanas uzsākšanas, regulāri ārstēšanas laikā, un 1 mēnesi pēc Lynparza pēdējās devas lietošanas. Ja Jums šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.
- Nav zināms, vai Lynparza nokļūst mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Lynparza lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas. Ja Jūs plānojat barošanu ar krūti, pastāstiet to savam ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lynparza var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ja Lynparza lietošanas laikā jūtat reiboni, vājumu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Lynparza

Ārsts Jums ir parakstījis Lynparza **kapsulas**. Lūdzu, ņemiet vērā, ka Lynparza pieejams arī 100 mg un 150 mg **tabletēs**.

- Lynparza kapsulu un tablešu devas nav vienādas.
- Lietojot nepareizu devu vai kapsulas vietā lietojot tableti, Lynparza var nedarboties, kā paredzēts, vai izraisīt vairāk blakusparādību.

Papildu informācija sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā lietot

- Lietojiet vienu Lynparza devu (8 kapsulas) iekšķīgi, uzdzerot ūdeni, vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.
- Lietojiet Lynparza ne agrāk kā stundu pēc ēdienreizes. Līdz 2 stundām pēc Lynparza lietošanas būtu vēlams neēst.

Cik daudz zāļu jālieto

- Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Lynparza kapsulu lietot. Ir svarīgi, lai Jūs katru dienu lietotu visu ieteicamo devu. Turpiniet to darīt tik ilgi, cik iesaka Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa.
- Parastā ieteicamā deva ir 8 kapsulas (400 mg) iekšķīgi divreiz dienā (kopumā 16 kapsulas katru dienu).

Ārsts Jums var parakstīt citādu devu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi. Jums būs jālieto 6 kapsulas (300 mg) divas reizes dienā — kopā 12 kapsulas katru dienu;
- Jūs lietojat noteiktas zāles, kas var ietekmēt Lynparza (skatīt 2. punktu);
- Jums ir noteiktas blakusparādības Lynparza lietošanas laikā (skatīt 4. punktu). Ārsts Jums var samazināt devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu — uz neilgu laiku vai pavisam.

Ja esat lietojusi Lynparza vairāk nekā noteikts

Ja esat pārsniegusi ierasto Lynparza devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja esat aizmirsusi lietot Lynparza

Ja esat aizmirsusi lietot Lynparza, lietojiet nākamo ierasto devu plānotajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (uzreiz divas devas), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādas no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- elpas trūkums, stiprs nogurums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tie var būt samazināta sarkano asins šūnu skaita (anēmijas) simptomi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (piemēram, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis, kas ir paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi).

Citas iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- slikta dūša;
- vemšana;
- nogurums vai vājums;
- gremošanas traucējumi vai grēmas (dispepsija);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija);
- reibonis;
- klepus;
- caureja — ja tā kļūst smaga, nekavējoties informējiet ārstu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi vai niezoši izsitumi uz pietūkušas, apsārtušas ādas (dermatīts);
- mutes dobuma iekaisums (stomatīts);
- sāpes kuņģa apvidū zem ribām (sāpes vēdera augšdaļā).

Biežas blakusparādības, ko var konstatēt asins analīzēs:

- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) – Jūs varat pamanīt šādus simptomus:
 - asinsizplūdumu rašanās vai savainojoties ilgāka asiņošana nekā parasti;
- neliels leikocītu skaits (leikopēnija, neitropēnija vai limfopēnija), kā dēļ var būt samazināta spēja pretoties infekcijām un kas var būt saistīts ar drudzi;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs – šo pārbaudi izmanto, lai noskaidrotu, kā darbojas nieres.

Retākas blakusparādības, ko var konstatēt asins analīzēs:

- palielināts eritrocītu izmērs (nav saistīts ne ar kādiem simptomiem).

Jūsu ārsts veiks Jums asins analīzes reizi mēnesī pirmā ārstēšanas gada laikā un ar regulāriem intervāliem pēc tam. Jūsu ārsts informēs, ja asins analīzēs parādīsies jebkādas izmaiņas, kuru dēļ nepieciešama ārstēšana.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, lūdzam nekavējoties sazināties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lynparza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesalsdēt. Izmetiet Lynparza kapsulas, kas tikušas sasaldētas.

Ja vēlaties, Jūs variet uzglabāt Lynparza kapsulas ārpus ledusskapja (temperatūrā zem 30°C) līdz 3 mēnešiem.

Pēc šī perioda izmetiet visas neizmantotās kapsulas. Ieteicams ierakstīt datumu, kad kapsulas tiek izņemtas no ledusskapja, un datumu, pēc kura tās vajadzētu izmest.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lynparza satur

Aktīvā viela ir olaparibs. Katra cietā kapsula satur 50 mg olapariba.

Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:

- kapsulas saturs: lauroilmakrogol-32 glicerīdi;
- kapsulas apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), gellāna sveķi (E418), kālija acetāts;
- apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172).

Lynparza ārējais izskats un iepakojums

Lynparza ir balta, necaurspīdīga, cieta kapsula ar apzīmējumu “OLAPARIB 50 mg” un ar melnu tinti veidotu *AstraZeneca* logotipu.

Lynparza ir iepakots ABPE plastmasas pudelēs pa 112 cietajām kapsulām. Vienā iepakojumā ir 448 kapsulas (4 pudeles pa 112 kapsulām).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes olaparib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas
3. Kā lietot Lynparza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lynparza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lynparza un kā tas darbojas

Lynparza satur aktīvo vielu olaparibu. Olaparibs pieder pie vēža zālēm, ko dēvē par PARP inhibitoriem (poli [adenozīna difosfāta-ribozes]polimerāzes inhibitoriem).

PARP inhibitori var iznīcināt vēža šūnas, kuras nespēj pietiekami labi novērst DNS bojājumus. Šādas vēža šūnas var atpazīt pēc:

- atbildes reakcijas uz platīna ķīmijterapiju vai
- nosakot defektīvus DNS labošanas gēnus, piemēram, *BRCA* (*BReast CAncer*, krūts vēža) gēnus.

Kādam nolūkam Lynparza lieto

Lynparza lieto, lai ārstētu olnīcu vēzi, kas ir atjaunojies (radies recidīvs). To var lietot pēc tam, kad vēzis ir reaģējis uz iepriekš veiktu ārstēšanu ar standarta platīnu saturošu ķīmijterapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas

Nelietojiet Lynparza šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret olaparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (vairāk informācijas skatīt tālāk 2. punktā).

Nelietojiet Lynparza, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Lynparza lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja pārbaudēs Jums ir mazs asins šūnu skaits. Tas var būt neliels eritrocītu vai leikocītu skaits, vai arī neliels trombocītu skaits. Sīkāku informāciju par šīm blakusparādībām, tai skaitā par pazīmēm un simptomiem, kam jāpievērš uzmanība (piemēram, drudzis vai infekcija, asinsizplūdumi vai asiņošana), skatīt 4. punktā. Retos gadījumos tas var liecināt par nopietnākiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, tādiem kā mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML);
- ja Jums pirmo reizi rodas vai pastiprinās tādi simptomi kā elpas trūkums, klepus vai sēkšana. Nelielam skaitam ar Lynparza ārstēto pacientu ziņots par plaušu iekaisumu (pneimonītu). Pneimonīts ir nopietns stāvoklis, kura dēļ bieži var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

Ja domājat, ka kaut kas no tā attiecas uz Jums, pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Testi un pārbaudes

Pirms ārstēšanas ar Lynparza un tās laikā ārsts Jums pārbaudīs asinis.

Asins analīzi Jums veiks:

- pirms ārstēšanas;
- reizi mēnesī pirmajā ārstēšanas gadā;
- ar ārsta noteiktiem regulāriem starplaikiem pēc pirmā ārstēšanas gada.

Ja Jūsu asins šūnu skaits kļūst ļoti mazs, iespējams, Jums var būt jāveic asins pārliešana (kad Jums ievada jaunas, no donora iegūtas asinis vai asins produktus).

Citas zāles un Lynparza

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājusies bez receptes, un uz ārstniecības augu preparātiem. Tas nepieciešams tādēļ, ka Lynparza var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Lynparza iedarbības veidu.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs lietojat vai plānojat lietot jebkuras no tālāk minētajām zālēm:

- jebkādas citas pretvēža zāles;
- vakcīnu vai zāles, kas nomāc imūnsistēmu, jo Jums var būt nepieciešama īpaša uzraudzība;
- itrakonazolu, flukanazolu – lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- proteāzes inhibitorus, kas pastiprināti ar rītonavīru vai kobicistatu, boceprevīru, telaprevīru, nevirapīnu, efavirenzu – lieto vīrusinfekciju, to vidū HIV infekcijas ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifapentīnu, rifabutīnu – lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes (TB) ārstēšanai;
- fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu – lieto kā sedatīvus līdzekļus vai krampju un epilepsijas ārstēšanai;
- ārstniecības augu līdzekli divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus, ko lieto galvenokārt depresijas ārstēšanai;
- digoksīnu, diltiazemu, furosemīdu, verapamilu vai valsartānu – lieto sirds slimību vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- bosentānu – lieto plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu – lieto asinīs esošā holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- dabigatrānu – lieto asiņu šķīdināšanai;
- glibenklamīdu, metformīnu vai repaglinīdu – lieto diabēta ārstēšanai;
- melnā rudzu grauda alkaloīdus – lieto migrēnas un galvassāpju ārstēšanai;
- fentanilu – lieto vēža izraisītu sāpju ārstēšanai;

- pimozīdu, kvetiapiņu – lieto garīgās veselības traucējumu ārstēšanai;
- cisapriđu – lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai;
- kolhicīnu – lieto podagras ārstēšanai;
- ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu – lieto imūnsistēmas nomākšanai;
- metotreksātu - lieto vēža, reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

Informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojat jebkuras no iepriekš minētajām vai jebkuras citas zāles. Šeit minētās zāles var nebūt vienīgās, kas var ietekmēt Lynparza.

Lynparza kopā ar dzērienu

Ārstēšanas laikā ar Lynparza nedzeriet greipfrūtu sulu. Tā var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

- Nelietojiet Lynparza, ja esat grūtniece vai Jums varētu iestāties grūtniecība. Tādēļ, ka tas var apdraudēt nedzimušo bērnu.
- Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes šo zāļu lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas. Nav zināms, vai Lynparza var ietekmēt dažu hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jo ārsts var Jums ieteikt papildus ne-hormonālās kontracepcijas metodes.
- Jums jāveic grūtniecības tests pirms Lynparza lietošanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā, kā arī 1 mēnesi pēc Lynparza pēdējās devas lietošanas. Ja Jums šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.
- Nav zināms, vai Lynparza nokļūst mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Lynparza lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas. Ja Jūs plānojat barošana ar krūti, pastāstiet to savam ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lynparza var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ja Lynparza lietošanas laikā jūtat reiboni, vājumu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Lynparza

Ārsts Jums ir parakstījis Lynparza **apvalkotās tabletes**. Lūdzu, ņemiet vērā, ka Lynparza pieejams arī 50 mg kapsulās.

- Lynparza tablešu un kapsulu devas nav vienādas.
- Lietojot nepareizu devu vai tabletes vietā lietojot kapsulu, Lynparza var nedarboties, kā paredzēts, vai izraisīt vairāk blakusparādību.

Papildu informācija sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā lietot

- Norijiet Lynparza tabletes veselas, ēdienreīžu laikā vai neatkarīgi no ēšanas.
- Lietojiet Lynparza vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet, nešķīdiniet un nesadaliet tabletes, jo tas var ietekmēt, cik ātri zāles nonāk organismā.

Cik daudz zāļu jālieto

- Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Lynparza tablešu lietot. Ir svarīgi, lai Jūs katru dienu saņemtu ieteicamo devu. Turpiniet to darīt tik ilgi, cik iesaka Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa.
- Parastā ieteicamā deva ir 300 mg (2 x 150 mg tabletes) divreiz dienā – kopā 4 tabletes katru dienu.

Ārsts Jums var parakstīt citādu devu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi. Jums būs jālieto 200 mg (2 x 100 mg tabletes) divreiz dienā — kopā 4 tabletes katru dienu;
- Jūs lietojat noteiktas zāles, kas var ietekmēt Lynparza (skatīt 2. punktu);
- Jums ir noteiktas blakusparādības Lynparza lietošanas laikā (skatīt 4. punktu). Ārsts Jums var samazināt devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu — uz neilgu laiku vai pavisam.

Ja esat lietojusi Lynparza vairāk nekā noteikts

Ja esat pārsniegusi ierasto Lynparza devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja esat aizmirsusi lietot Lynparza

Ja esat aizmirsusi lietot Lynparza, lietojiet nākamo ierasto devu plānotajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas uzreiz), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādas no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- elpas trūkums, stiprs nogurums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tie var būt samazināta sarkano asins šūnu skaita (anēmijas) simptomi.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

alerģiskas reakcijas (piemēram, nātrene, elpošanas vai rīšanas grūtības, reibonis, kas ir paaugstinātas jutības reakciju pazīmes).

Citas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- slikta dūša;
- vemšana;
- nogurums vai vājums;
- gremošanas traucējumi vai grēmas (dispepsija);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija);
- reibonis;
- klepus;
- caureja — ja tā kļūst smaga, nekavējoties informējiet ārstu.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Izsitumi vai niezoši izsitumi uz pietūkušas, apsārtušas ādas (dermatīts);
- mutēs dobuma iekaisums (stomatīts);
- sāpes kuņģa apvidū zem ribām (sāpes vēdera augšdaļā).

Biežas blakusparādības, ko var konstatēt asins analīzēs:

- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) – Jūs varat pamanīt šādus simptomus:
 - asinsizplūdumu rašanās vai savainojoties ilgāka asiņošana nekā parasti;
- neliels leukocītu skaits (leikopēnija, neitropēnija vai limfopēnija), kā dēļ var būt samazināta spēja pretoties infekcijām un kas var būt saistīts ar drudzi;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs – šo pārbaudi izmanto, lai noskaidrotu, kā darbojas nieres.

Retākas blakusparādības, ko var konstatēt asinsanalīzēs:

- palielināts eritrocītu izmērs (nav saistīts ne ar kādiem simptomiem).

Jūsu ārsts veiks Jums asins analīzes reizi mēnesī pirmā ārstēšanas gada laikā un ar regulāriem intervāliem pēc tam. Jūsu ārsts informēs, ja asins analīzes parādīsies jebkādas izmaiņas, kuru dēļ nepieciešama ārstēšana.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, lūdzam nekavējoties sazināties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lynparza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un folijas blistera „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lynparza satur

Aktīvā viela ir olaparibs.

- Katra Lynparza 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.
- Katra Lynparza 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:

- Tabletes kodols: kopovidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, mannīts, nātrija stearyl fumarāts.
- Tabletes apvalkojums: hipromeloze, makrogols 400, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai 150 mg tabletēm).

Lynparza ārējais izskats un iepakojums

Lynparza 100 mg tabletes ir dzeltenas līdz tumši dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu "OP100" vienā pusē un gludas no otras puses.

Lynparza 150 mg tabletes ir zaļas līdz zaļpelēkas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu "OP150" vienā pusē un gludas no otras puses.

Lynparza pieejams iepakojumos pa 56 apvalkotajām tabletēm (7 blisteri, pa 8 tabletēm katrā) vai vairāku kastīšu iepakojumos pa 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.