

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, matowa kapsułka twarda rozmiaru 0, oznaczona „OLAPARIB 50 mg” oraz logo koncernu AstraZeneca czarnym atramentem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjentki obecności mutacji genu podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene, BRCA*) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację *BRCA* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentek z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (patrz punkt 5.1).

Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentek z mutacjami *BRCA*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.

Pacjentki powinny rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórzenia leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

#### *Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza kapsułki a tabletki*

Produkt Lynparza kapsułki (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

#### *Pominięcie dawki leku*

Jeżeli pacjentka pominie dawkę produktu Lynparza, powinna przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

#### *Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych*

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

#### *Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A*

Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). W przypadku konieczności zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

#### Szczególne grupy pacjentek

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentek w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentek w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 300 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentek. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści

przewyższając potencjalne ryzyko, a wtedy pacjentka musi być uważnie obserwowana w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

#### *Pacjentki rasy niekawkaskiej*

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentek rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w stanie sprawności w stopniu 2–4*

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w stanie sprawności w stopniu 2–4.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

#### Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Toksyczność hematologiczna

U pacjentek leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać  $\leq$  stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

### Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 2 lat. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia.

### Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

### Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę.

### Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Nie należy stosować produktu Lynparza podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6).

### Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### *Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb*

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość  $C_{max}$  olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu) (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość  $C_{max}$  o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

##### *Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze*

Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach *in vitro* i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusa, takrolimusa oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 oraz 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych oraz białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz również punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność transportera odkomórkowego P-gp ( $IC_{50} = 76\mu M$ ), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkt leczniczy jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.

#### *Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem*

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszył ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.4). Jako, że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne oddziaływanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. (Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych.)

### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leku (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na rozwój i przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentek przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjentki, u których wystąpią takie objawy powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy i niedokrwistość.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 1248 pacjentek leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych we wskazaniu terapeutycznym w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentek na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	
	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często</b> Neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Limfopenia	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często</b> Neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> leukopenia <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<b>Często</b> Wysypka <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Nadwrażliwość <sup>a</sup> , zapalenie skóry <sup>a</sup>	-



Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Bardzo często</b> Zmniejszenie łaknienia	<b>Niezbyt często</b> Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Bardzo często</b> Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	<b>Niezbyt często</b> Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często</b> Kaszel <sup>a</sup>	<b>Niezbyt często</b> Kaszel <sup>a</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często</b> Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność <b>Często</b> Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	<b>Często</b> Wymioty, biegunka, nudności <b>Niezbyt często</b> Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	<b>Często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	<b>Często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <b>Niezbyt często</b> Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych <sup>b</sup>	<b>Niezbyt często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

<sup>a</sup> Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, erytopenię i zmniejszenie wartości hematokrytu; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające neutropenię, granulocytopenię, zmniejszenie liczby granulocytów i zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączkę neutropeniczną, zakażenie neutropeniczne i posocznicę neutropeniczną; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi i zmniejszenie wartości płytkokrytu; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę złuszczającą i uogólniony rumień; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość i nadwrażliwość na lek; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczające zapalenie skóry.

<sup>b</sup> Dotyczy częstości występowania zwiększenia średniej objętości czerwonych krwinek w badaniach laboratoryjnych od wartości początkowych do wartości przekraczających górną granicę normy (GGN), nie zaś częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Toksyczność hematologiczna*

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym

stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniu 19 częstość występowania niedokrwistości wyniosła 22,8% (7,4% stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 2,9%, 3,7% i 0%; 10,3% pacjentek leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi podczas leczenia. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o  $\geq 2$  stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 15% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 55%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

#### *Inne wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia  $\geq 2$  wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 15%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentek stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

#### *Nudności i wymioty*

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentek ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentek pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentek zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

#### Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) oraz u pacjentów rasy niekawkaskiej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46

##### Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy.

W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR), która wymaga czynnych genów *BRCA1* oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów *BRCA1* lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.

##### Wykrycie mutacji *BRCA*

Pacjentki kwalifikują się do leczenia produktem Lynparza, jeżeli potwierdzono u nich szkodliwą lub przypuszczalnie szkodliwą mutację genu *BRCA* (tj. mutację, która zaburza prawidłowe funkcjonowanie genu) w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza (wykrytą z użyciem odpowiednio walidowanego testu).

##### Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed*, PSR) surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane

w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem przyjmowanym do czasu wystąpienia progresji choroby względem grupy, w której nie stosowano żadnego leczenia podtrzymującego, u 265 pacjentek (136 przyjmujących olaparyb i 129 przyjmujących placebo) z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano uprzednio odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą [ang. *complete response*, CR] lub odpowiedź częściową [ang. *partial response*, PR]), potwierdzoną wg kryteriów RECIST i (lub) wg kryteriów Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) dotyczących stężenia CA-125 (zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia CA-125 w porównaniu do wartości sprzed leczenia, potwierdzone w kolejnym badaniu po upływie 28 dni) po zakończeniu leczenia z zastosowaniem dwóch lub większej liczby schematów chemioterapii zawierających związki platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności stanowiły: czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease*, stabilizacja choroby), jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death*, TFST) oraz czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death*, TSST; aproksymacja PFS2).

Do badania zostały włączone tylko pacjentki z częściowo platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny) oraz z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót po > 12 miesiącach od zakończenia leczenia pochodnymi platyny), które były w stadium remisji po ukończeniu ostatniej chemioterapii zawierającej związek platyny. Pacjentki musiały spełniać warunek, że wcześniej nie otrzymywały olaparybu lub leczenia innymi inhibitorami PARP. Dopuszczalne było wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentki bewacyzumabu, z wyjątkiem jego stosowania w schemacie leczenia bezpośrednio poprzedzającym randomizację. Po progresji w trakcie leczenia olaparybem nie było dopuszczalne powtórne leczenie olaparybem.

Mediana czasu od zakończenia ostatniego schematu chemioterapii zawierającego związek platyny do randomizacji do badania wynosiła 40 dni. Chore otrzymały przeciętnie 3 uprzednie linie chemioterapii (zakres 2-11) oraz 2,6 uprzednich schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny (zakres 2-8). Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wyniósł > 12 miesięcy u 60% i >6-12 miesięcy u 40% pacjentek. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na związkach platyny była całkowita u 45% i częściowa u 55% pacjentek. W grupach otrzymujących olaparyb i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentek było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pacjentki w grupie leczonej olaparybem kontynuowały przyjmowanie leczenia dłużej niż w grupie placebo. Łącznie 32 pacjentki (23,5%) były leczone przez  $\geq 2$  lata w grupie olaparybu w porównaniu z 5 pacjentkami (3,9%) w grupie placebo. Łącznie 18 (13,2%) pacjentek otrzymało leczenie trwające  $\geq 5$  lat w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 1 (0,8%) pacjentką w grupie placebo.

W badaniu osiągnięto założony cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy współczynniku ryzyka (HR) wynoszącym 0,35 (95% CI 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 4,8 miesiąca w przypadku placebo). W analizie końcowej OS (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) HR przy 79% zdarzeń porównujący olaparyb z placebo wyniósł 0,73 (95% CI 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [nie osiągnął określonego wcześniej poziomu istotności wynoszącego  $< 0,0095$ ]; mediana 29,8 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 27,8 miesiąca w przypadku placebo).

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA* zidentyfikowała pacjentki z rakiem jajnika z mutacją *BRCA* ( $n = 136$ ; 51,3%) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii.

Włączenie do badania nie wymagało udokumentowania obecności mutacji *BRCA1/2* (obecność mutacji *BRCA* u niektórych pacjentek została określona retrospektywnie); u 10 pacjentek z grupy olaparybu i 10 pacjentek z grupy placebo stwierdzono występowanie mutacji somatycznej *BRCA1/2*. Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup.

U pacjentek z mutacją *BRCA* (n=136) stwierdzono statystycznie znamienne wydłużenie PFS, TFST oraz TSST. Mediana wydłużenia PFS u pacjentek leczonych olaparybem względem pacjentek przyjmujących placebo wyniosła 6,9 miesiąca (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31; p<0,00001; mediana odpowiednio 11,2 miesiąca *versus* 4,3 miesiąca). Ocena PFS przez badacza była spójna z zaślepioną, niezależną, centralną oceną radiologiczną PFS. W analizie końcowej (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) był o 9,4 miesiąca dłuższy w grupie pacjentek leczonych olaparybem (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,49; p<0,00001; mediana 15,6 miesiąca *versus* 6,2 miesiąca). Czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) był o 6,1 miesiąca dłuższy w grupie pacjentek leczonych olaparybem (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64; p=0,00003; mediana 21,4 miesiąca *versus* 15,3 miesiąca). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego OS, HR dla porównania olaparybu z placebo wyniósł 0,62 (95% CI 0,42-0,93; p=0,02140; mediana 34,9 miesiąca *versus* 30,2 miesiąca) (Tabela 2). W grupie leczonej olaparybem 28,4% pacjentek stosowało leczenie przez  $\geq 2$  lata, a 14,9% przez  $\geq 5$  lat. W grupie otrzymującej placebo 8,1% pacjentek otrzymywało leczenie przez  $\geq 2$  lata, a 1,6% przez  $\geq 5$  lat. W populacji z mutacją genu *BRCA* wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach wynosił 57% oraz 24% odpowiednio w grupach pacjentek przyjmujących olaparyb oraz placebo.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi olaparybem a otrzymującymi placebo pod względem objawów/dolegliwości zgłaszanych przez pacjentki lub HRQoL, mierzonej odsetkami poprawy i pogorszenia określonymi przy użyciu wskaźników FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) oraz punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 19 u pacjentek z mutacją genu *BRCA* zostały przedstawione w Tabeli 2, a także na Wykresach 1 i 2.

Tabela 2 Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu 19 u pacjentek z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA*

<b>PFS (zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.)</b>	<b>N (zdarzenia/pacjentki) (%)</b>	<b>Mediana PFS (miesiące)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>Wartość p* (test 2-stronny)</b>
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST- aproksymacja PFS2 (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.)</b>	<b>N</b>	<b>Mediana TSST (miesiące)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>Wartość p* (test 2-stronny)</b>
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
<b>OS (73% zdarzeń) (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.)</b>	<b>N</b>	<b>Mediana OS (miesiące)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>Wartość p* (test 2-stronny)</b>

Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	49/74 (66%)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

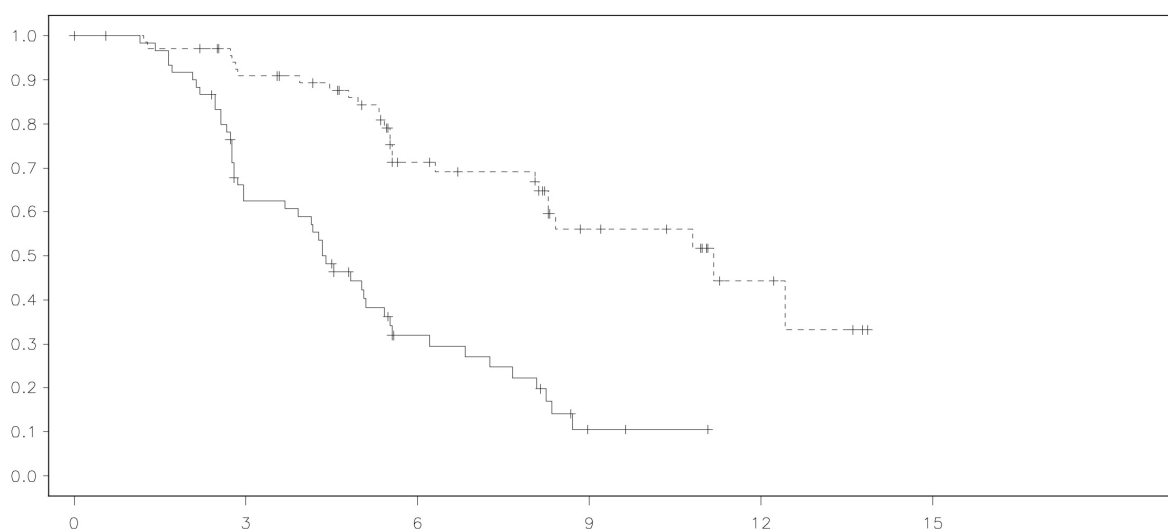
\* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup.

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego, platynowrażliwości i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

<sup>b</sup> W przybliżeniu jedna czwarta pacjentek otrzymujących placebo w grupie pacjentek z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

N Liczba zdarzeń/liczba pacjentek zrandomizowanych; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji; CI = Confidence interval, przedział ufności; TSST = Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.

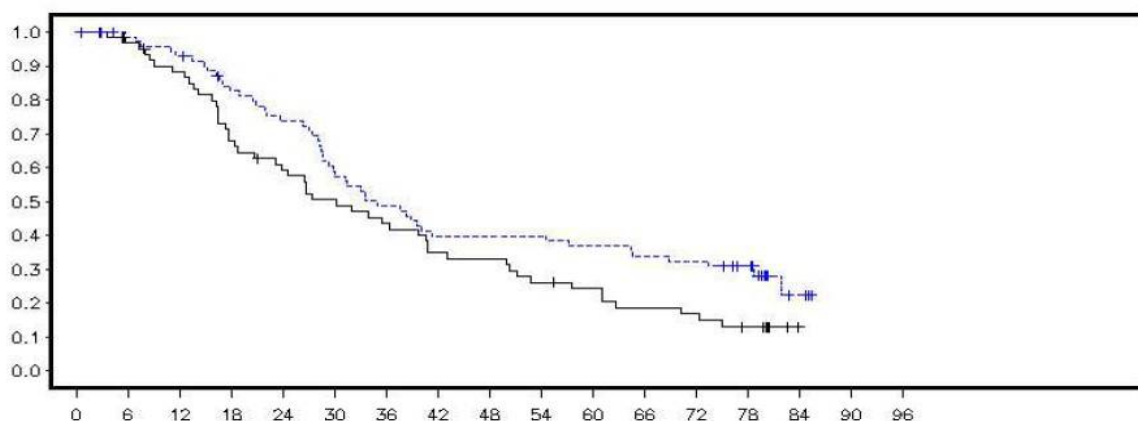
Wykres 1 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentek z mutacją *BRCA* (wynik w ocenie badacza po wystąpieniu 53% zdarzeń)



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

----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, \_\_\_\_ placebo, oś x = czas od randomizacji w miesiącach, oś y = PFS (czas przeżycia wolny od progresji, ang. *progression-free survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku- olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

Wykres 2 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera u pacjentek z mutacją *BRCA* (73% zdarzeń)



miesiące	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparyb	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

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, \_\_\_\_ placebo, oś x= czas od randomizacji w miesiącach, oś y= OS (czas przeżycia całkowitego, ang. *overall survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku - olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

W badaniu 19 u 20 chorych stwierdzono somatyczne mutacje *BRCA* w guzie nowotworowym (mutacje w guzie nowotworowym, lecz w komórkach rozrodczych gen typu dzikiego). Ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (*sBRCA*) wskazują, że u mniejszej liczby chorych leczonych olaparybem doszło do progresji choroby lub zgonu niż u chorych otrzymujących placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Zestawienie danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego: populacja z mutacjami somatycznymi *BRCA* (*sBRCA*) w badaniu 19

	N zdarzenia/ pacjenci (%)
<b>PFS</b>	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
<b>OS</b>	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek germinalnych) (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę w kapsułkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 8,6 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 167 L oraz czas półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 11,9 godziny.

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci kapsułek wchłanianie następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągnięte po 1 do 3 godzinach od przyjęcia dawki leku. W przypadku podawania dawek powtarzanych nie występuje znacząca akumulacja leku, a ekspozycja w stanie stacjonarnym jest osiągnięta po około 3 do 4 dniach.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania ( $t_{max}$  opóźniony o 2 godziny), a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o około 20%). W związku z tym zaleca się, aby pacjentki przyjmowały produkt Lynparza co najmniej jedną godzinę po posiłku oraz aby powstrzymywały się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy klinicznie istotnych stężeniach wynoszących 10 µg/ml.

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% gdy stężenie wynosi 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wyniosło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

### Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5).

Po doustnym podaniu pacjentkom <sup>14</sup>C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 oraz nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.



### Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej  $^{14}\text{C}$ -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; 44% z moczem a 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

### Szczególne populacje

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentek, masa ciała lub rasa (w tym pacjentki rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a  $C_{\max}$  wzrosło o 15% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a  $C_{\max}$  wzrosło o 26% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a  $C_{\max}$  wzrosło o 13%, a u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a  $C_{\max}$  zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzano żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

### Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narzędem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Zmiany te były przemijające w ciągu 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. U szczurów odnotowano również minimalnie degeneracyjny wpływ na przewod pokarmowy. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego wykazały również, że bezpośrednia ekspozycja na olaparyb może wywierać działanie toksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego w badaniach *ex vivo*.

### Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąży. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe płodów, w tym poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgow/zeber oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

#### Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Korpus kapsułki

Estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu

#### Powłoka kapsułki

Hypromelozą

Tytanu dwutlenek (E171)

Guma gellan (E418)

Potasu octan

#### Atrament do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Należy wyrzucić wszelkie kapsułki Lynparza, które uległy zamrożeniu.

W razie potrzeby produkt Lynparza, kapsułki można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) przez okres do 3 miesięcy.

Po tym okresie należy wyrzucić wszelkie kapsułki, które nie zostały użyte. Zaleca się zapisać datę wyjęcia kapsułek z lodówki i datę, po której należy je wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka plastikowa z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca 112 kapsułek.

Opakowanie zawierające 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane (tabletki).

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.

Pacjentki powinny rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

#### *Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza tabletki a kapsułki*

Produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

#### *Pominięcie dawki leku*

Jeżeli pacjentka pominie dawkę produktu Lynparza, powinna przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

#### *Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych*

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

#### *Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A*

Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentek w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentek w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentek. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjentka musi być uważnie obserwowana w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

#### *Pacjentki rasy niekawkaskiej*

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentek rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w stanie sprawności w stopniu 2–4*

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w stanie sprawności w stopniu 2–4.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

### Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Toksyczność hematologiczna

U pacjentek leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi  $\leq 1$ . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu

monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

#### Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostry białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne leki uszkodzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia.

#### Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentek leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

#### Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Nie należy stosować produktu Lynparza podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6).

#### Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza wymaga

leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.

##### Interakcje farmakokinetyczne

###### *Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb*

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość  $C_{max}$  olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu) (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość  $C_{max}$  olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

###### *Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze*

Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach *in vitro* i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie



dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp ( $IC_{50} = 76\mu M$ ), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.

#### *Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem*

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszył ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.4). Jako, że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. (Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych).

### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentek przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjentki, u których wystąpią takie objawy powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy i niedokrwistość.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 1248 pacjentek leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych we wskazaniu terapeutycznym w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentek na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

	<b>Działania niepożądane</b>	
<b>Klasa układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE</b>	<b>Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często</b> Neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Limfopenia	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często</b> Neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Limfopenia

Zaburzenia układu immunologicznego	<b>Często</b> Wysypka <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Nadwrażliwość <sup>a</sup> , zapalenie skóry <sup>a</sup>	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Bardzo często</b> Zmniejszenie łaknienia	<b>Niezbyt często</b> Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Bardzo często</b> Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	<b>Niezbyt często</b> Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często</b> Kaszel <sup>a</sup>	<b>Niezbyt często</b> Kaszel <sup>a</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często</b> Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność <b>Często</b> Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	<b>Często</b> Wymioty, biegunka, nudności <b>Niezbyt często</b> Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	<b>Często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	<b>Często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <b>Niezbyt często</b> Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych <sup>b</sup>	<b>Niezbyt często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

<sup>a</sup> Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, erytropenię i zmniejszenie wartości hematokrytu; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające neutropenię, granulocytopenię, zmniejszenie liczby granulocytów i zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączkę neutropeniczną, zakażenie neutropeniczne i posocznicę neutropeniczną; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi i zmniejszenie wartości płytkokrytu; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę złuszczącą i uogólniony rumień; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość i nadwrażliwość na lek; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry.

<sup>b</sup> Dotyczy częstości występowania zwiększenia średniej objętości czerwonych krwinek w badaniach laboratoryjnych od wartości początkowych do wartości przekraczających górną granicę normy (GGN), nie zaś częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych.

### Opis wybranych działań niepożądanych

### *Toksyczność hematologiczna*

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniu SOLO2 częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 43,6% (19,5% stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16,9%, 8,2% i 3,1%; 17,9% pacjentek leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o  $\geq 2$  stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 15% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 55%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### *Inne wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia  $\geq 2$  wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 15%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentek stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

### *Nudności i wymioty*

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentek ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentek pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentek zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

### Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) oraz u pacjentów rasy niekawkaskiej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46

##### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących podatność na raka jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

##### Wykrycie mutacji BRCA1/2

Jeżeli status mutacji *BRCA1/2* jest określany, badanie powinno być wykonywane przez doświadczone laboratorium z użyciem odpowiednio walidowanego testu.

Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami genów podatności na raka piersi 1/2 (*BRCA1/2*), zgodnie z lokalnymi regulacjami.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badanie SOLO2 (D0816C00002)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III z porównaniem względem placebo z udziałem pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją germinálną *BRCA1/2*. W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza (dawka 300 mg [2 x 150 mg w postaci tabletek] podawana dwa razy na dobę) przyjmowanym do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 295 pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowicznym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (randomizacja w stosunku 2:1: 196 pacjentek w grupie olaparybu i 99 pacjentek w grupie placebo), które uzyskały odpowiedź (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Do badania włączono pacjentki, które otrzymały dwa lub więcej schematów zawierających związki platyny i u których nawrót choroby wystąpił po > 6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Pacjentki nie mogły wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematów bezpośrednio poprzedzających randomizację.

U wszystkich pacjentek potwierdzono występowanie mutacji germinálnej *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) przed przystąpieniem do badania. Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germinálnej we krwi przy użyciu testu wykonywanego lokalnie lub testu Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testu dostępnego lokalnie. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 4,7% (14/295) zrandomizowanych pacjentek.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 56 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u > 80% pacjentek. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczny (> 90%), typ endometrialny zgłaszano u 6% pacjentek. W grupie olaparybu 55% pacjentek otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 45% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 61% pacjentek otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 39% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentek stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (81%). Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił > 12 miesięcy u 60% pacjentek i > 6-12 miesięcy u 40% pacjentek. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 47% pacjentek i częściowa u 53% pacjentek. W grupach olaparybu i placebo odpowiednio 17% i 20% pacjentek było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2); czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*), czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (ang. *time to discontinuation of treatment, TDT*), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death, TFST*), czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death, TSST*); oraz jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez badacza w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo przy współczynniku ryzyka (HR)=0,30

(95% CI 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; mediana 19,1 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Ocena PFS dokonana przez badacza została potwierdzona przez zaślepioną niezależną centralną ocenę radiologiczną PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; mediana 30,2 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Po 2 latach u 43% pacjentek leczonych olaparybem nie nastąpiła progresja choroby w porównaniu z zaledwie 15% pacjentek leczonych placebo.

W Tabeli 2 i na Rycinie 1 przedstawiono podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentek z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2.

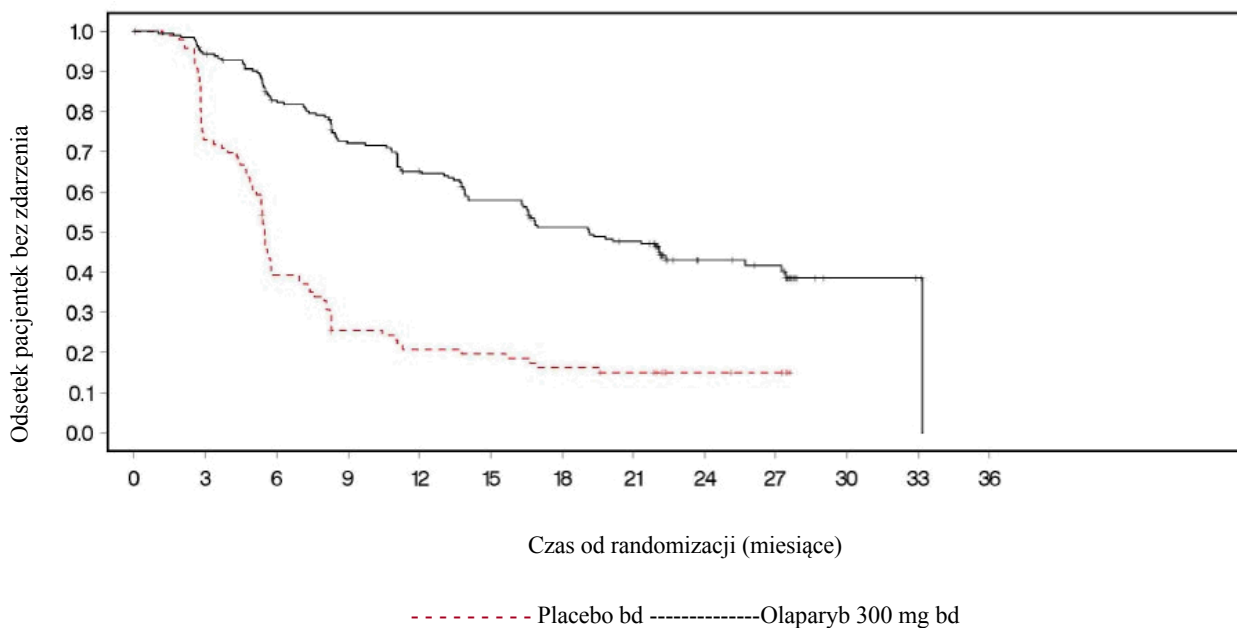
Tabela 2 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentek z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

	Olaparyb 300 mg tabletki bd	Placebo
<b>PFS (63% zdarzeń)</b>		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentek (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
Wartość p (test dwustronny)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość  $< 1$  przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją uwzględniającą odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby ( $> 6-12$  miesięcy i  $> 12$  miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI – Confidence interval, przedział ufności.

Rycina 1 Badanie SOLO2: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentek z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* (63% zdarzeń – ocena badacza)



Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

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

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Drugorzędowe punkty końcowe TFST i PFS2 wykazywały utrzymującą się i statystycznie znamienne poprawę po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Podsumowanie wyników dotyczących najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentek z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

	Olaparyb 300 mg tabletki bd	Placebo
<b>TFST (58% zdarzeń)</b>		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentek (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001	
<b>PFS2 (40% zdarzeń)</b>		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentek (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
Wartość p (test dwustronny)	p=0,0002	

\* Bez kontroli dla wielokrotności porównań

<sup>a</sup> HR= Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją uwzględniającą odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby (>6-12 miesięcy i >12 miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

bd = dwa razy na dobę; NR = Not reached, nie osiągnięto; CI – Confidence interval, przedział ufności; PFS2 = Time from randomisation to second progression or death, czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Wśród pacjentek, które weszły do badania z chorobą mierzalną (obecność zmiany docelowej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu) osiągnięto 41% odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie otrzymującej produkt Lynparza w porównaniu z 17% w grupie placebo. Wśród pacjentek leczonych produktem Lynparza, u których w chwili wejścia do badania występowała potwierdzona choroba (obecność zmian docelowych lub zmian niebędących zmianami docelowymi w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), odpowiedź całkowita wystąpiła u 15,0% pacjentek w porównaniu z 9,1% pacjentek z grupy placebo.

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 19,4 miesiąca w grupie olaparybu i 5,6 miesiąca w grupie placebo. Większość pacjentek kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 300 mg dwa razy na dobę. Częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki lub odstawienia leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 45,1%, 25,1% i 10,8%. Przerwanie podawania leku występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia, a zmniejszenie dawki – w pierwszych 3-6 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były niedokrwistość, nudności i wymioty.

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentki (PRO) wskazują na brak różnicy między pacjentkami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako zmiana we wskaźniku Trial Outcome Index (TOI) w punktacji Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) od stanu wyjściowego.

#### *Badanie 19 (D0810C00019)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane w dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza w postaci kapsułek (w dawce 400 mg [8 x 50 mg w postaci kapsułek] podawanej dwa razy na dobę) przyjmowanego do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 265 pacjentek (136 w grupie otrzymującej olaparyb i 129 w grupie placebo) z PSR, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano uprzednio odpowiedź (CR lub PR) na chemioterapię na opartą na pochodnych platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów



RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności stanowiły: OS, wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate, DCR*) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease, stabilizacja choroby*), jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące TFST i TSST.

Do badania włączono pacjentki, u których nawrót choroby wystąpił po >6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Włączenie do badania nie wymagało potwierdzenia obecności mutacji *BRCA1/2* (u niektórych pacjentek obecność mutacji *BRCA* została określona retrospektywnie). Pacjentki nie mogły wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematu bezpośrednio poprzedzającego randomizację. Ponowne leczenie olaparybem nie było dozwolone po wystąpieniu progresji w trakcie stosowania olaparybu.

Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germinalnej we krwi z użyciem testu wykonywanego lokalnie lub testu Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testu wykonywanego przez Foundation Medicine. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 7,4% (10/136) zrandomizowanych pacjentek.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 59 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u 86% pacjentek. W grupie olaparybu 44% pacjentek otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 56% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 49% pacjentek otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 51% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentek stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (77%). Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił > 12 miesięcy u 60% pacjentek i > 6-12 miesięcy u 40% pacjentek. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 45% pacjentek i częściowa u 55% pacjentek. W grupach olaparybu i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentek było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy HR=0,35 (95% CI 0,25-0,49; p<0,00001; mediana 8,4 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 4,8 miesiąca w przypadku placebo). W analizie końcowej OS (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) współczynnik ryzyka przy 79% zdarzeń porównujący olaparyb z placebo wyniósł 0,73 (95% CI 0,55-0,95; p=0,02138 [nie osiągnął określonego wcześniej poziomu istotności wynoszącego < 0,0095]; mediana 29,8 miesiąca w przypadku olaparybu w porównaniu z 27,8 miesiąca w przypadku placebo). W grupie leczonej olaparybem 23,5% (n=32/136) pacjentek kontynuowało leczenie przez ≥2 lata w porównaniu z 3,9% (n=5/128) pacjentek otrzymujących placebo. Mimo ograniczonej liczby pacjentek, 13,2% pacjentek z grupy leczonej olaparybem kontynuowało leczenie przez ≥5 lat w porównaniu z 0,8% (n=1/128) pacjentek z grupy placebo.

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach zidentyfikowała pacjentki z rakiem jajnika z mutacją *BRCA1/2* (n=136; 51,3%, w tym u 20 pacjentek zidentyfikowano somatyczne mutacje *BRCA1/2* w guzie nowotworowym) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii. Korzyść obserwowano również u pacjentek z *BRCA1/2* typu dzikiego/wariantami o niepewnym znaczeniu (*BRCA1/2 wt/VUS*), choć była ona mniejsza. Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup.

Wyniki dotyczące głównego celu badania uzyskane w Badaniu 19 u pacjentek z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* zostały przedstawione w Tabeli 4, a dane dotyczące wszystkich pacjentek uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 4 oraz na Rycinie 2.

Tabela 4 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania uzyskanych w badaniu 19 u wszystkich pacjentek oraz u pacjentek z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS*

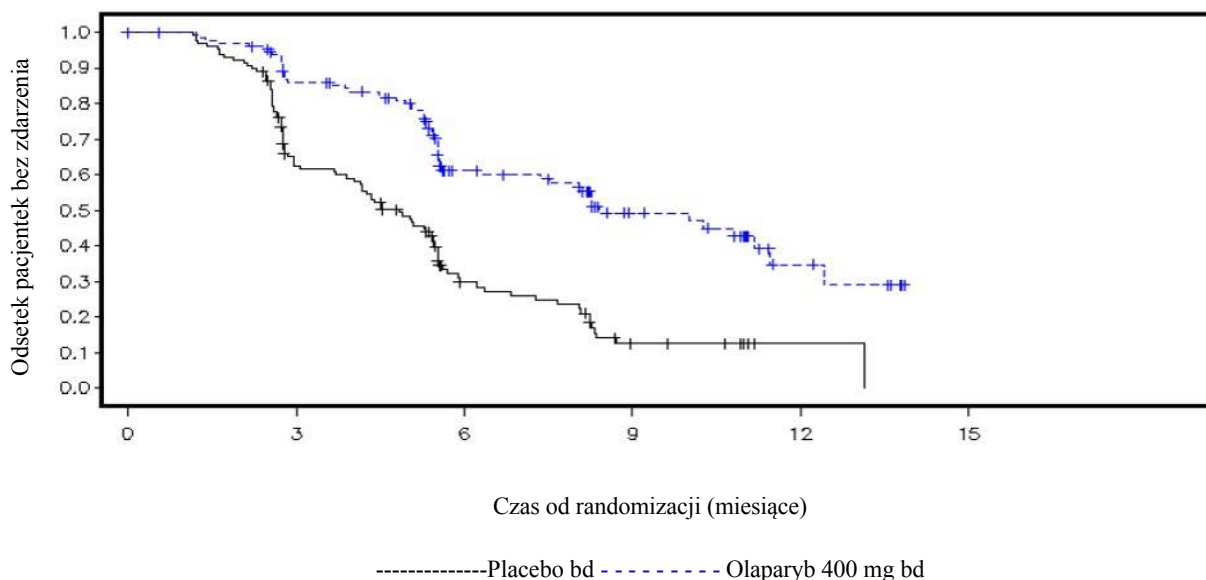
	Wszystkie pacjentki <sup>a</sup>		Pacjentki z mutacją <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo
<b>PFS – Data zakończenia zbierania danych 30 czerwca 2010 r.</b>						
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentek (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Wartość p (test 2- stronny)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>a</sup> Na grupę wszystkich pacjentek składają się następujące podgrupy: pacjentki z mutacją *BRCA1/2*, pacjentki z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjentki z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentek z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego; wrażliwości na związki platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI = Confidence interval, przedział ufności; ; NR = Not reached, nie osiągnięto

Rycina 2 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (58% zdarzeń – ocena badacza), zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.



Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

136	106	53	24	7	0	Olaparyb 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentek z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w badaniu 19 przedstawiono w Tabeli 5, a dane dotyczące wszystkich pacjentek uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 5 oraz na Rycinie 3.

Tabela 5 Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u wszystkich pacjentek oraz u pacjentek z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w badaniu 19

	Wszystkie pacjentki <sup>a</sup>		Z mutacją <i>BRCA1/2</i>		Z <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparyb 400 mg kapsulki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsulki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsulki bd	Placebo
<b>OS – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.</b>						
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentek (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Wartość p (test 2- stronny)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>TFST – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.</b>						
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentek (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Wartość p (test 2- stronny)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

\* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup lub w odniesieniu do analizy TFST u wszystkich pacjentek.

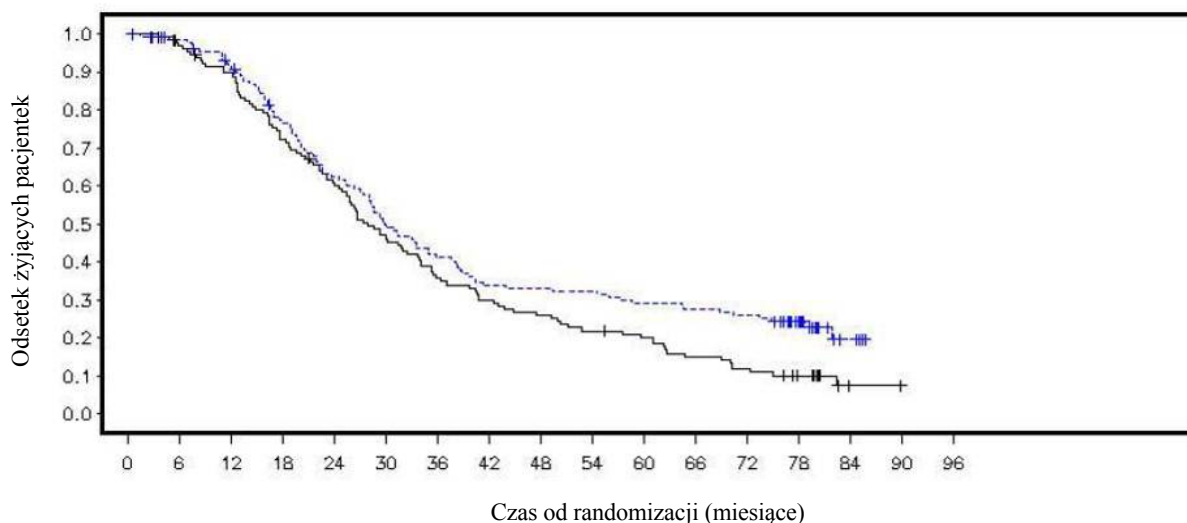
<sup>a</sup> Na grupę wszystkich pacjentek składają się następujące podgrupy: pacjentki z mutacją *BRCA1/2*, pacjentki z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjentki z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentek z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego; wrażliwości na związki platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

<sup>c</sup> W przybliżeniu jedna czwarta pacjentek otrzymujących placebo w podgrupie pacjentek z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

Bd = dwa razy na dobę; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; CI = Confidence interval, przedział ufności; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Rycina 3 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (79% zdarzeń), zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.



-----Placebo bd    - - - - - Olaparyb 400 mg bd

Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparyb 400 mg bd
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8 miesięcy w grupie olaparybu i 4 miesiące w grupie placebo. Większość pacjentek kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. Częstość przerwania leczenia, zmniejszenia dawki leku i zakończenia podawania leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 34,6%, 25,7% i 5,9%. Przerwanie podawania leku i zmniejszenie dawki występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były nudności, niedokrwistość, wymioty, neutropenia i uczucie zmęczenia. Częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 22,8% (7,4% w stopniu  $\geq 3$  wg CTCAE).

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentki (PRO) wskazują na brak różnicy pomiędzy pacjentkami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako odsetki poprawy i pogorszenia we wskaźniku Trial Outcome Index (TOI) i całkowitym wyniku punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek zarodkowych) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania ( $t_{\max}$  opóźniony o 2,5 godziny, a  $C_{\max}$  zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu  $C_{\max}$ .

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

### Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5).

Po doustnym podaniu pacjentkom  $^{14}\text{C}$ -olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

### Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej  $^{14}\text{C}$ -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; około 44% z moczem, a około 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

### Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentek, masa ciała lub rasa (w tym pacjentki rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a  $C_{max}$  zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a  $C_{max}$  zwiększyło się o 26% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a  $C_{max}$  wzrosło o 13%, a u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a  $C_{max}$  zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzano żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

#### Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narzędem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Zmiany te były odwracalne w ciągu 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. U szczurów odnotowano również minimalnie degeneracyjny wpływ na przewod pokarmowy. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego wykazały również, że bezpośrednia ekspozycja na olaparyb może wywierać działanie toksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego w badaniach *ex vivo*.

#### Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąż. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały istotnych objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe

plodów, w tym poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgosłupa/żebra oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

#### Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kopowidon  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Mannitol  
Sodu fumaran stearylowy

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko tabletki 150 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nieperforowane blistry Alu/Alu zawierające 8 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

56 tabletek powlekanych (7 blisterów).

Opakowanie zbiorcze zawierające 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

### • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<i>Opis</i>	<i>Termin</i>
Porejestracyjne badanie skuteczności (PAES): W celu dalszego potwierdzenia skuteczności olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i> ) z mutacją genu <i>BRCA</i> , podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć wyniki badania D0816C00002, które jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkiem badaniem fazy III z porównaniem względem placebo.	

Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:	czerwiec 2020
<p>Porejestracyjne badanie skuteczności (<i>PAES</i>): W celu bardziej dokładnego określenia skuteczności olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) z somatyczną mutacją genu <i>BRCA</i>, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki otwartego, jednoramiennego, nierandomizowanego, wielośrodkowego badania fazy IV u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, w stadium odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej na chemioterapię opartą na związkach platyny, które są nosicielkami mutacji dziedzicznych lub somatycznych genu <i>BRCA</i>, powodujących utratę jego funkcji.</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:</p>	wrzesień 2018
<p>Badanie skuteczności po wprowadzeniu do obrotu (<i>PAES</i>): W celu bardziej dokładnego określenia skuteczności olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>) bez mutacji germlinalnej <i>BRCA</i> w leczeniu podtrzymującym oraz w celu zbadania predykcyjnych biomarkerów w tej grupie pacjentek, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawi wyniki badania D0816C00020 (<i>OPINION</i>), otwartego, jednoramiennego, wielośrodkowego badania fazy IIIb z leczeniem podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika PSR z bez mutacji germlinalnej <i>BRCA</i>, które są w stadium odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej na chemioterapię opartą na związkach platyny</p> <p>Raport z tego badania klinicznego należy przedłożyć do:</p>	czerwiec 2021

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 50 mg kapsułki twarde  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde  
448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek)

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza tabletki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

lynparza 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA/ETYKIETA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 50 mg kapsułki twarde  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułki twarde  
112 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza tabletki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 100 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

lynparza 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 150 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

lynparza 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO – z blue box**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 100 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
Opakowanie zbiorcze: 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

lynparza 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO – z blue box**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 150 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze: 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

lynparza 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**WEWNĘTRZNE PUDELKO TEKTUROWE – bez blue box**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 100 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych  
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

lynparza 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**WEWNĘTRZNE PUDELKO TEKTUROWE – bez blue box**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 150 mg tabletki powlekane  
olaparyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
56 tabletek powlekanych  
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie należy zamieniać na produkt Lynparza kapsułki, o ile lekarz nie zaleci inaczej

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/959/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

lynparza 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 100 mg tabletki  
olaparyb

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynparza 150 mg tabletki  
olaparyb

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Lynparza 50 mg kapsułki twarde olaparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem przyjmowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza
3. Jak przyjmować lek Lynparza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lynparza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Lynparza i jak działa

Lek Lynparza zawiera substancję czynną o nazwie olaparyb. Olaparyb jest rodzajem leku przeciwnowotworowego zwanym inhibitorem PARP (inhibitor polimerazy poli-adenozynodifosforanu rybozy).

U nosicieli pewnych zmutowanych (zmienionych) genów, zwanych genami *BRCA* (gen raka piersi), u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, inhibitory PARP są w stanie wywołać śmierć komórek nowotworowych poprzez zablokowanie enzymów biorących udział w naprawie uszkodzeń DNA.

##### W jakim celu jest stosowany lek Lynparza

Lek Lynparza jest stosowany do leczenia pewnego rodzaju raka jajnika określanego jako rak jajnika z mutacją genu *BRCA*. Lek ten jest używany po uzyskaniu odpowiedzi ze strony nowotworu na uprzednie leczenie standardową chemioterapią zawierającą związki platyny. Przed przyjęciem leku wykonywany jest test w celu sprawdzenia czy pacjentka choruje na typ raka z mutacją genu *BRCA*.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza

##### Kiedy nie przyjmować leku Lynparza:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na olaparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka karmi piersią (więcej informacji, patrz punkt 2 niżej).

Nie należy przyjmować leku Lynparza, jeżeli pacjentki dotyczą którekolwiek spośród powyższych warunków. Jeżeli pacjentka nie jest pewna czy może przyjmować ten lek, powinna omówić to ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Lynparza.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem lub podczas przyjmowania leku Lynparza należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeżeli u pacjentki stwierdza się w badaniach małą liczbę krwinek. Może to być mała liczba krwinek czerwonych lub krwinek białych lub mała liczba płytek krwi. Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4, w którym podano także objawy, na które pacjentka powinna zwracać szczególną uwagę (na przykład gorączka lub zakażenie, powstawanie siniaków lub krwawienia). Rzadko, mogą to być oznaki poważniejszych problemów dotyczących szpiku kostnego określanych jako „zespół mielodysplastyczny” (ang. *MDS*) lub „ostra białaczka szpikowa” (ang. *AML*).
- jeżeli pacjentka doświadczy jakichkolwiek nowych lub nasilających się objawów lub dolegliwości w postaci braku tchu (zadyszki), kaszlu lub świstów oddechowych. U niewielkiej liczby pacjentek leczonych lekiem Lynparza zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Jest to poważny stan, który często wymaga leczenia szpitalnego.

Jeżeli pacjentka uważa, że którekolwiek spośród powyższych dotyczą pacjentki, powinna skontaktować się ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed lub w trakcie leczenia lekiem Lynparza.

### **Testy i badania**

Lekarz będzie sprawdzać parametry krwi pacjentki przed oraz podczas leczenia lekiem Lynparza.

Badanie krwi zostanie wykonane u pacjentki:

- Przed rozpoczęciem leczenia.
- Co miesiąc w pierwszym roku leczenia.
- W regularnych odstępach ustalonych przez lekarza po upływie pierwszego roku leczenia.

Jeżeli liczba krwinek spadnie do niskiego poziomu, u pacjentki może być konieczne przeprowadzenie transfuzji krwi (pacjentka otrzyma wówczas krew lub produkty krwiopochodne pochodzące od dawcy).

### **Lek Lynparza a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje stosować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych. Jest to ważne, ponieważ lek Lynparza może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Lynparza.

Pacjentka powinna poinformować swojego lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeżeli przyjmuje lub planuje przyjmować którekolwiek spośród następujących leków:

- jakiekolwiek inne leki przeciwnowotworowe
- szczepienia lub leki hamujące działanie układu odpornościowego, ponieważ może zaistnieć potrzeba ścisłej obserwacji pacjentki
- itraconazol, flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- inhibitory proteaz wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, boceprewir, telaprewir, newirapina, efawirenz – stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia wirusem HIV
- ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy

- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital – stosowane jako leki uspokajające lub w leczeniu napadów drgawkowych i padaczki
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) –stosowane głównie w leczeniu depresji
- digoksylna, diltiazem, furosemid, werapamil, walsartan – stosowane w leczeniu chorób i zaburzeń serca lub podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi (nadciśnienia tętniczego)
- bozentan – stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego
- statyny, np. symwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna – stosowane do zmniejszania stężenia cholesterolu we krwi
- dabigatran – stosowany do zmniejszania krzepliwości krwi
- glibenklamid, metformina, repaglinid – stosowane w leczeniu cukrzycy
- alkaloidy sporyszu – stosowane w leczeniu migreny i bólów głowy
- fentanyl – stosowany w leczeniu bólu nowotworowego
- pimozyd, kwetiapina – stosowane w leczeniu chorób psychicznych
- cyzapryd – stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka
- kolchicyna – stosowana w leczeniu dny moczanowej
- cyklosporyna, syrolimus, takrolimus – stosowane do zmniejszania aktywności układu odpornościowego (immunosupresji)
- metotreksat – stosowany w leczeniu nowotworów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjentka przyjmuje którykolwiek z powyższych leków lub wszelkie inne leki. Leki wymienione wyżej mogą nie być jedynymi lekami, które wpływają na działanie leku Lynparza.

### **Przyjmowanie leku Lynparza z napojami**

Nie wolno spożywać soku grejpfrutowego podczas leczenia lekiem Lynparza. Zawarte w tym soku substancje mogą zaburzać działanie leku.

### **Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią**

- Przyjmowanie leku Lynparza jest zabronione, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub mogłaby zajść w ciążę. Lek ten mógłby zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Pacjentka nie powinna zajść w ciążę podczas przyjmowania tego leku. Pacjentka powinna stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w okresie przyjmowania przez pacjentkę tego leku oraz przez 1 miesiąc od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Nie wiadomo, czy lek Lynparza może wpływać niekorzystnie na skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy powiadomić lekarza o tym, że pacjentka przyjmuje hormonalne leki antykoncepcyjne, ponieważ lekarz może zalecić zastosowanie dodatkowych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży.
- Konieczne jest wykonanie u pacjentki testu ciążowego przed rozpoczęciem przez nią przyjmowania leku Lynparza, w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, a także po upływie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w tym okresie, musi niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Nie wiadomo, czy lek Lynparza przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w okresie przyjmowania leku Lynparza oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku Lynparza. Jeśli pacjentka planuje karmienie piersią, musi poinformować o tym lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Lynparza może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń. Jeżeli pacjentka odczuwa zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie podczas stosowania leku Lynparza, nie powinna prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn lub posługiwać się narzędziami.

## **3. Jak przyjmować lek Lynparza**

Lekarz przepisał pacjentce lek Lynparza w postaci **kapsułek**. Lek Lynparza jest również dostępny w postaci **tabletek** o dawce 100 mg i 150 mg.

- Dawki zawarte w kapsułkach i tabletkach leku Lynparza nie są takie same. Przyjęcie niewłaściwej dawki lub przyjęcie tabletki zamiast kapsułki może sprawić, że lek Lynparza nie będzie działał właściwie lub wywoła więcej działań niepożądanych. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Przyjmowanie leku**

- Należy przyjmować jednorazową dawkę (8 kapsułek) leku Lynparza doustnie z wodą, raz rano i raz wieczorem.
- Lek Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku. Po zażyciu leku należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny.

### **Zalecana dawka**

- Lekarz poinformuje pacjentkę ile kapsułek leku Lynparza należy przyjąć. Ważne jest, by codziennie przyjmować całą zalecaną dawkę leku. Należy kontynuować kurację tak długo, jak to zalecił lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka.
- Zalecana dawka wynosi zazwyczaj 8 kapsułek (400 mg) przyjmowanych doustnie dwa razy na dobę (łącznie 16 kapsułek każdego dnia).

### **Lekarz może przepisać inną dawkę, jeśli:**

- u pacjentki występuje choroba nerek. Lekarz zaleci przyjmowanie 6 kapsułek (300 mg) dwa razy na dobę - łącznie 12 kapsułek każdego dnia.
- pacjentka przyjmuje pewne leki, które mogą wpływać na działanie leku Lynparza (patrz punkt 2).
- u pacjentki występują pewne działania niepożądane podczas stosowania leku Lynparza (patrz punkt 4). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, na krótki czas lub na stałe.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lynparza**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub najbliższym szpitalem.

### **Pominięcie przyjęcia leku Lynparza**

W przypadku pominięcia dawki leku Lynparza należy przyjąć kolejną zwykłą dawkę leku o przewidzianej dla niej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie dalszych pytań lub wątpliwości dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Konieczne jest niezwłoczne informowanie lekarza o jakichkolwiek spośród poniższych działań niepożądanych:**

**Występujące bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- brak tchu (zadyszka), odczucie znacznego zmęczenia, bledność skóry lub przyspieszona akcja serca – mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość).

**Występujące niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

- reakcje alergiczne (np. pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy, które są objawami reakcji nadwrażliwości).

### **Inne działania niepożądane to:**

**Występujące bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- niestrawność lub zgaga (dyspepsja)
- utrata łaknienia
- ból głowy
- zmiana odczuwania smaku pokarmów
- zawroty głowy
- kaszel
- biegunka – jeśli biegunka się nasila, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

**Występujące często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- wysypka lub swędząca wysypka na opuchniętej, zaczerwienionej skórze (zapalenie skóry)
- zapalenie jamy ustnej
- ból brzucha w okolicy podżebrowej (ból nadbrzusza).

**Częste** działania niepożądane, które mogą być widoczne w badaniach laboratoryjnych:

- zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi (małopłytkowość) – pacjentka może zauważyć następujące objawy:
  - powstawanie siniaków lub krwawienia trwające dłużej niż zwykle po zranieniu się
- mała liczba białych krwinek (leukopenia, neutropenia lub limfopenia), co może osłabiać zdolność pacjentki do zwalczania zakażeń i może przebiegać z gorączką
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi – to badanie jest wykonywane w celu sprawdzenia czynności nerek.

**Niezbyt częste** działania niepożądane, które mogą być widoczne w badaniach laboratoryjnych:

- zwiększenie wielkości krwinek czerwonych (przebiegające bezobjawowo).

Lekarz będzie co miesiąc zlecał badania krwi u pacjentki w pierwszym roku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Lekarz poinformuje pacjentkę o wszelkich zmianach w wynikach badań krwi wymagających leczenia.

Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. W tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

## **5. Jak przechowywać lek Lynparza**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Należy wyrzucić wszelkie kapsułki Lynparza, które zostały zamrożone.

W razie potrzeby można przechowywać kapsułki Lynparza poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) przez okres do 3 miesięcy.

Po tym okresie należy wyrzucić wszelkie kapsułki, które nie zostały użyte. Zaleca się zapisać datę wyjęcia kapsułek z lodówki i datę, po której należy je wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lynparza**

Substancją czynną leku jest olaparyb. Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Inne składniki (substancje pomocnicze) leku to:

- Korpus kapsułki: estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu.
- Powłoka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), guma gellan (E418), potasu octan.
- Atrament do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172).

### **Jak wygląda lek Lynparza i co zawiera opakowanie**

Lek Lynparza to białe, matowe, twarde kapsułki, z napisem „OLAPARIB 50 mg” oraz logo firmy AstraZeneca naniesionym czarnym atramentem.

Lek Lynparza jest dostarczany w plastikowych butelkach z HDPE zawierających po 112 kapsułek. Jedno opakowanie zawiera 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

### **Podmiot odpowiedzialny**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Lynparza 100 mg tabletki powlekane Lynparza 150 mg tabletki powlekane olaparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem przyjmowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza
3. Jak przyjmować lek Lynparza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lynparza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek Lynparza i w jakim celu się go stosuje

#### Co to jest lek Lynparza i jak działa

Lek Lynparza zawiera substancję czynną olaparyb. Olaparyb jest rodzajem leku przeciwnowotworowego zwanym inhibitorem PARP (inhibitor polimerazy poli-adenozynodifosforanu rybozy).

Inhibitory PARP mogą niszczyć komórki nowotworowe, które nie radzą sobie z naprawą uszkodzeń DNA. Te specyficzne komórki nowotworowe można zidentyfikować poprzez:

- odpowiedź na chemioterapię zawierającą związki platyny lub
- poszukiwanie uszkodzonych genów odpowiedzialnych za naprawę DNA, takich jak geny *BRCA* (ang. BReast CAncer, gen raka piersi).

#### W jakim celu jest stosowany lek Lynparza

Lek Lynparza jest stosowany do leczenia raka jajnika, który wystąpił ponownie (nawrót choroby). Lek może być stosowany po uzyskaniu odpowiedzi ze strony nowotworu na uprzednie leczenie standardową chemioterapią zawierającą związki platyny.

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lynparza

#### Kiedy nie przyjmować leku Lynparza:

- jeśli pacjentka ma uczulenie na olaparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

- jeśli pacjentka karmi piersią (więcej informacji, patrz punkt 2 niżej).

Nie należy przyjmować leku Lynparza, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjentki. Jeżeli pacjentka nie jest pewna, czy może przyjmować ten lek, powinna omówić to ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Lynparza.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed lub w trakcie leczenia lekiem Lynparza należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeżeli u pacjentki stwierdza się w badaniach małą liczbę krwinek. Może to być mała liczba krwinek czerwonych lub krwinek białych lub mała liczba płytek krwi. Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4, w którym podano także objawy, na które pacjent powinien zwracać szczególną uwagę (na przykład gorączka lub zakażenie, powstawanie siniaków lub krwawienia). Rzadko, mogą to być oznaki poważniejszych problemów dotyczących szpiku kostnego określanego jako „zespół mielodysplastyczny” (ang. *MDS*) lub „ostra białaczka szpikowa” (ang. *AML*).
- jeżeli pacjentka doświadczy jakichkolwiek nowych lub nasilających się objawów w postaci braku tchu (zadyszki), kaszlu lub świstów oddechowych. U niewielkiej liczby pacjentek leczonych lekiem Lynparza zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Jest to poważny stan, który często wymaga leczenia szpitalnego.

Jeżeli pacjentka uważa, że którekolwiek spośród powyższych dotyczą pacjentki, powinna skontaktować się ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed lub w trakcie leczenia lekiem Lynparza.

### **Testy i badania**

Lekarz będzie sprawdzać parametry krwi pacjentki przed oraz podczas leczenia lekiem Lynparza.

Badanie krwi zostanie wykonane u pacjentki:

- przed rozpoczęciem leczenia
- co miesiąc w pierwszym roku leczenia
- w regularnych odstępach ustalonych przez lekarza po upływie pierwszego roku leczenia.

Jeżeli liczba krwinek spadnie do niskiego poziomu, u pacjentki może być konieczne przeprowadzenie transfuzji krwi (pacjentka otrzyma wówczas krew lub produkty krwiopochodne pochodzące od dawcy).

### **Lek Lynparza a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych. Jest to ważne, ponieważ lek Lynparza może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Lynparza.

Pacjentka powinna poinformować swojego lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeżeli przyjmuje lub planuje przyjmować którekolwiek spośród następujących leków:

- jakiegokolwiek inne leki przeciwnowotworowe
- szczepienia lub leki hamujące działanie układu odpornościowego, ponieważ może zaistnieć potrzeba ścisłej obserwacji pacjentki
- itraconazol, flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- inhibitory proteaz wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, boceprewir, telaprewir, newirapina, efawirenz – stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, w tym zakażenia wirusem HIV
- ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy

- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital – stosowane jako leki uspokajające lub w leczeniu napadów drgawkowych i padaczki
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – stosowane głównie w leczeniu depresji
- digoksyna, diltiazem, furosemid, werapamil, walsartan – stosowane w leczeniu chorób i zaburzeń serca lub podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi
- bozentan – stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego
- statyny, np. symwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna – stosowane do zmniejszania stężenia cholesterolu we krwi
- dabigatran – stosowany do rozrzedzania krwi
- glibenklamid, metformina, repaglinid – stosowane w leczeniu cukrzycy
- alkaloidy sporyszu – stosowane w leczeniu migreny i bólów głowy
- fentanyl – stosowany w leczeniu bólu nowotworowego
- pimozyd, kwetiapina – stosowany w leczeniu chorób psychicznych
- cyzapryd – stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka
- kolchicyna – stosowana w leczeniu dny moczanowej
- cyklosporyna, syrolimus, takrolimus – stosowane do zmniejszania aktywności układu odpornościowego
- metotreksat – stosowany w leczeniu nowotworów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjentka przyjmuje którykolwiek z powyższych leków lub wszelkie inne leki. Leki wymienione wyżej mogą nie być jedynymi lekami, które wpływają na działanie leku Lynparza.

#### **Stosowanie leku Lynparza z pićm**

Nie wolno spożywać soku grejpfrutowego podczas leczenia lekiem Lynparza. Zawarte w tym soku substancje mogą wpływać na działanie leku.

#### **Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentka nie powinna przyjmować leku Lynparza, jeżeli jest w ciąży lub mogłaby zająć w ciążę. Lek ten mógłby zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Pacjentka nie powinna zająć w ciążę podczas przyjmowania tego leku. Pacjentka powinna stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w okresie przyjmowania przez pacjentkę tego leku oraz przez 1 miesiąc od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Nie wiadomo, czy lek Lynparza może wpływać na skuteczność niektórych hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Należy powiadomić lekarza o tym, że pacjentka przyjmuje hormonalne leki antykoncepcyjne, ponieważ lekarz może zalecić zastosowanie dodatkowych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży.
- Konieczne jest wykonanie u pacjentki testu ciążowego przed rozpoczęciem przez nią przyjmowania leku Lynparza, w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, a także po upływie 1 miesiąca od przyjęcia ostatniej dawki leku Lynparza. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w tym okresie, musi niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Nie wiadomo, czy lek Lynparza przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w okresie przyjmowania leku Lynparza oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku Lynparza. Jeśli pacjentka planuje karmienie piersią, musi poinformować o tym lekarza.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Lynparza może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn i urządzeń. Jeżeli pacjentka odczuwa zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie podczas przyjmowania leku Lynparza, nie powinna prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn lub posługiwać się narzędziami.

### **3. Jak przyjmować lek Lynparza**

Lekarz przepisał pacjentce lek Lynparza w postaci **tabletek powlekanych**. Lek Lynparza jest również dostępny w postaci **kapsułek** o dawce 50 mg.

- Dawki zawarte w tabletkach i kapsułkach leku Lynparza nie są takie same.
- Przyjęcie niewłaściwej dawki lub przyjęcie kapsułki zamiast tabletki może sprawić, że lek Lynparza nie będzie działał właściwie lub wywoła więcej działań niepożądanych.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Przyjmowanie leku**

- Tabletki Lynparza należy połykać w całości, z pokarmem lub bez.
- Lek Lynparza należy przyjmować raz rano i raz wieczorem.
- Nie należy żuć, rozkruszać, rozpuszczać lub dzielić tabletek, ponieważ takie działanie może wpłynąć na prędkość przedostania się leku do organizmu.

#### **Zalecana dawka**

- Lekarz poinformuje pacjentkę ile tabletek leku Lynparza należy przyjąć. Ważne jest, by codziennie przyjmować całą zalecaną dawkę leku. Należy kontynuować kurację tak długo, jak to zalecił lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka.
- Zalecana dawka wynosi zazwyczaj 300 mg (2 tabletki po 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę – łącznie 4 tabletki każdego dnia.

#### **Lekarz może przepisać inną dawkę, jeśli:**

- u pacjentki występuje choroba nerek. Lekarz zaleci przyjmowanie dawki 200 mg (2 tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę – łącznie 4 tabletki każdego dnia.
- pacjentka przyjmuje pewne leki, które mogą wpływać na działanie leku Lynparza (patrz punkt 2).
- u pacjentki występują pewne działania niepożądane podczas przyjmowania leku Lynparza (patrz punkt 4). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, na krótki czas lub na stałe.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lynparza**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub najbliższym szpitalem.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Lynparza**

W przypadku pominięcia dawki leku Lynparza należy przyjąć kolejną zwykłą dawkę leku o przewidzianej dla niej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Należy niezwłocznie poinformować lekarza o jakichkolwiek spośród poniższych działań niepożądanych:**

**Występujące bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- brak tchu (zadyszka), odczucie znacznego zmęczenia, bladość skóry lub przyspieszona akcja serca – mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość).

**Występujące niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

- reakcje alergiczne (np. pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy, które są objawami reakcji nadwrażliwości)

### **Inne działania niepożądane to:**

**Występujące bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- niestrawność lub zgaga (dyspepsja)
- utrata łaknienia
- ból głowy
- zmiana odczuwania smaku pokarmów
- zawroty głowy
- kaszel
- biegunka – jeśli biegunka się nasila, należy niezwłocznie poinformować lekarza.

**Występujące często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- wysypka lub swędząca wysypka na opuchniętej, zaczerwienionej skórze (zapalenie skóry)
- zapalenie jamy ustnej
- ból brzucha w okolicy podżebrowej (ból nadbrzusza).

**Częste** działania niepożądane, które mogą być widoczne w badaniach laboratoryjnych:

- zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi (małopłytkowość) – pacjentka może zauważyć następujące objawy:
  - powstawanie siniaków lub krwawienia trwające dłużej niż zwykle po zranieniu się
- mała liczba białych krwinek (leukopenia, neutropenia lub limfopenia), co może osłabiać zdolność pacjentki do zwalczania zakażeń i może przebiegać z gorączką
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi – to badanie jest wykonywane w celu sprawdzenia czynności nerek.

**Niezbyt częste** działania niepożądane, które mogą być widoczne w badaniach laboratoryjnych:

- zwiększenie wielkości krwinek czerwonych (przebiegające bezobjawowo).

Lekarz będzie co miesiąc zlecał badania krwi u pacjentki w pierwszym roku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Lekarz poinformuje pacjentkę o wszelkich zmianach w wynikach badań krwi wymagających leczenia.

Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Lynparza**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lynparza**

Substancją czynną leku jest olaparyb.

- Każda 100 mg tabletki powlekane leku Lynparza zawiera 100 mg olaparybu.
- Każda 150 mg tabletki powlekane leku Lynparza zawiera 150 mg olaparybu.

Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to:

- Rdzeń tabletki: kopowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, mannitol, sodu fumaran stearylowy.
- Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172) (tylko tabletki 150 mg).

### **Jak wygląda lek Lynparza i co zawiera opakowanie**

Tabletki Lynparza 100 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczone napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawione napisów po drugiej stronie.

Tabletki Lynparza 150 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczone napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawione napisów po drugiej stronie.

Lek Lynparza jest dostępny w opakowaniach zawierających 56 tabletek powlekanych (7 blistrów po 8 tabletek każdy) lub opakowaniach zbiorczych zawierających 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +371 67377100

Tel: +44 1582 836 836

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.