

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 50 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare capsulă conține olaparib 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule albe, opace, mărimea 0, inscripționate “OLAPARIB 50 mg” și sigla AstraZeneca cu cerneală neagră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație *BRCA* (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza, trebuie să existe o confirmare a mutației genei răspunzătoare pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*BRCA*) (testare germinală sau tumorală). Statusul mutației *BRCA* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare (vezi pct. 5.1).

Există date limitate pentru pacientele cu tumori cu mutații *BRCA* somatice (vezi pct. 5.1)

Consilierea genetică a pacienților cu mutații *BRCA* trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

### Doze

Doza recomandată de Lynparza este 400 mg (opt capsule) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg.

Pacientele trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza nu mai târziu de 8 săptămâni după terminarea tratamentului cu medicamente pe bază de platină.

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază. Nu există date cu privire la reluarea tratamentului cu Lynparza după recidiva ulterioară tratamentului (vezi pct. 5.1).

#### *Diferențe importante între dozele de Lynparza capsule și comprimate*

Lynparza capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Lynparza comprimate (100 mg și 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

#### *Omiterea unei doze*

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

#### *Ajustarea dozei pentru reacții adverse*

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei (vezi pct. 4.8).

Scăderea recomandată a dozei este la 200 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci se recomandă scăderea la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg).

#### *Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A*

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 150 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg). Dacă un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 200 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 400 mg) (vezi pct 4.4 și 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacientele vârstnice. Există date clinice limitate la pacienți în vârstă de 75 de ani și mai mult.

##### *Insuficiență renală*

Pentru pacientele cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 300 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 600 mg) (vezi pct. 5.2).

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei.

Lynparza nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei  $\leq 30$  ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la aceste pacienți. Lynparza poate fi folosit la pacientele cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacientelor și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

### *Insuficiență hepatică*

Lynparza poate fi administrat la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2). Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la paciențe cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la aceste paciențe.

### *Pacienți aparținând altei rase decât celei albe*

Datele disponibile de la paciențe aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți cu status de performanță 2-4*

Datele disponibile de la paciențe cu status de performanță 2-4 sunt foarte limitate.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copiii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Din cauza efectului alimentelor asupra absorbției olaparib, paciențele trebuie să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și preferabil să nu mănânce cel puțin 2 ore după aceea.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare în timpul tratamentului și 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Toxicitate hematologică

A fost raportată toxicitate hematologică la paciențele tratate cu Lynparza, inclusiv diagnostic clinic și/sau rezultate de laborator care să indice anemie, neutropenie, trombocitopenie și limfopenie în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTCAE). Paciențele nu trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie  $\leq$  grad 1 CTCAE). Se recomandă testarea inițială, urmată de monitorizare lunară prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a oricăror parametri, pe perioada terapiei (vezi pct. 4.8).

Dacă apar toxicități hematologice severe sau dependență de transfuzii sangvine, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate. Dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării Lynparza, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

### Sindrom mielodisplazic /Leucemie mieloidă acută

În studiile clinice, incidența sindromului mielodisplazic/leucemiei mieloidă acute (SMD/LMA) la paciențele tratate cu Lynparza în monoterapie, inclusiv în perioada de urmărire pentru supraviețuirea de lungă durată a fost  $<1,5\%$  și majoritatea evenimentelor au fost letale. Durata terapiei cu olaparib la paciențele care au dezvoltat SMD/LMA a variat de la  $<6$  luni la  $>2$  ani. Toate paciențele au prezentat factori potențiali contributori pentru apariția SMD/LMA; urmaseră anterior chimioterapie cu medicamente pe bază de platină. Multe paciențe fuseseră tratate anterior cu alți agenți terapeutici care au acțiune dăunătoare la nivelul ADN-ului sau cu radioterapie. Majoritatea cazurilor au fost la purtătoare ale mutației germinale ale genei pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*gBRCA 1/2*).

Unele paciente aveau în istoric o neoplazie sau displazie de măduvă osoasă. Dacă se confirmă prezența SMD și/sau LMA în timpul tratamentului cu Lynparza, se recomandă întreruperea administrării Lynparza și utilizarea tratamentului corespunzător.

#### Pneumonită

Pneumonita, inclusiv evenimente letale, a fost raportată la <1,0% dintre pacientele tratate cu Lynparza în studiile clinice. Cazurile de pneumonită nu au avut caracteristici consistente și au fost influențate de anumiți factori predispozanți (tumoră primară și/sau metastaze la nivel pulmonar, afectare pulmonare subiacentă, fumat în antecedente și/sau regim anterior cu chimioterapie și radioterapie). Dacă pacientele prezintă simptome noi sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la radiografia toracică, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri imediate. Dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu Lynparza trebuie oprit și pacienta tratată corespunzător.

#### Toxicitate embriofetală

Având în vedere mecanismul de acțiune (inhibare PARP), Lynparza ar putea determina afectare fetală atunci când se administrează în timpul sarcinii. Studiile non-clinice la șobolani au arătat că olaparib determină reacții adverse asupra supraviețuirii embriofetale și induce apariția unor malformații majore fetale la o valoare mai mică de expunere decât cel anticipat să se producă în urma administrării dozei recomandate la om, de 400 mg de două ori pe zi.

#### Sarcină/contracepție

Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile la vârstă fertilă care nu utilizează metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și o lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi pct. 4.6).

#### Interacțiuni

Administrarea Lynparza concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie să fie administrat concomitent, trebuie redusă doza de Lynparza (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Nu se recomandă administrarea Lynparza concomitent cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A. În situația în care o pacientă căreia i se administrează deja Lynparza necesită tratament cu un inductor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A, medicul prescriptor trebuie să fie conștient că eficacitatea Lynparza poate fi redusă substanțial (vezi pct. 4.5).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacodinamice

Studiile clinice cu olaparib în asociere cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv cu medicamente cu acțiune la nivelul ADN-ului, indică potențarea și prelungirea toxicității mielosupresive. Doza recomandată pentru Lynparza în monoterapie nu este potrivită pentru administrarea în combinație cu medicamente antineoplazice cu acțiune mielosupresivă.

Combinația olaparibului cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată. Prin urmare, este necesară o atenție sporită și monitorizare atentă dacă aceste medicamente sunt administrate în asociere cu Lynparza.

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Efectul altor medicamente asupra olaparib*

CYP3A4/5 sunt izoenzimele responsabile mai ales pentru clearance-ul metabolic al olaparib.

Un studiu clinic care a evaluat impactul itraconazol, un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a crescut valoarea medie a  $C_{max}$  a olaparib cu 42% (90% ÎI: 33-52%) și valoarea medie a ASC cu 170% (90% ÎI: 144-197%). De aceea, inhibitorii

puternici cunoscuți (de exemplu, itraconazol, telitromicină, claritromicină, inhibitorii ai proteazei amplificați cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir) sau moderați (de exemplu, eritromicină, diltiazem, fluconazol, verapamil) ai acestei izoenzime nu sunt recomandați în asociere cu Lynparza (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie administrați concomitent inhibitori puternici sau moderați de CYP3A, doza de Lynparza trebuie redusă. Scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 150 mg de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor puternic sau 200 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 400 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4). De asemenea, nu este recomandat consumul sucului de grapefruit în timpul tratamentului cu Lynparza, deoarece este un inhibitor CYP3A.

Un studiu clinic care a evaluat impactul rifampicinei, un inductor cunoscut al CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a scăzut  $C_{max}$  medie a olaparib cu 71% (90% ÎI: 76-67%) și ASC medie cu 87% (90% ÎI: 89-84%). Prin urmare, inductorii puternici cunoscuți ai acestei izoenzime (de exemplu, fenitoină, rifampicină, rifapentină, carbamazepină, nevirapină, fenobarbital și sunătoare) nu sunt recomandați în administrare concomitentă cu Lynparza, deoarece este posibil ca eficacitatea Lynparza să fie semnificativ redusă. Amploarea efectului inductorilor moderați sau puternici (de exemplu, efavirenz, rifabutină) asupra expunerii la olaparib nu este stabilită, prin urmare, nu este recomandată nici administrarea concomitentă a Lynparza cu aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

#### *Efectul olaparib asupra altor medicamente*

Olaparib inhibă CYP3A4 *in vitro* și se anticipează că *in vivo* are un efect de inhibare ușoară a CYP3A. De aceea, se recomandă prudență atunci când substraturi sensibile de izoenzima CYP3A sau substraturi cu indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină, cisapridă, ciclosporină, alcaloizi de ergotamină, fentanil, pimozid, sirolimus, tacrolimus și quetiapină), se administrează în combinație cu olaparib. Se recomandă monitorizare clinică adecvată la pacientele cărora li s-au administrat substraturi ale izoenzimei CYP3A cu indice terapeutic îngust concomitent cu olaparib.

Inducția izoenzimei CYP1A2, 2B6 și 3A4 a fost demonstrată *in vitro* cu izoenzima CYP2B6 fiind foarte probabil ca aceasta să determine un grad de relevanță clinică. Potențialul olaparib de a acționa ca inductor asupra izoenzimelor CYP2C9, CYP2C19 și P-gp nu se poate de asemenea exclude. Prin urmare, olaparib în administrare concomitentă cu alte substanțe ar reduce expunerea la substraturile acestor enzime metabolice și proteine de transport. Eficiența unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib (vezi pct. 4.4 și 4.6).

*In vitro*, olaparib inhibă transportorul de eflux P-gp ( $IC_{50}=76 \mu M$ ), astfel nu se poate exclude faptul că olaparib poate cauza interacțiuni medicamentoase relevante clinic cu substraturile P-gp (de exemplu, simvastatină, provastatina, dabigratan, digoxin și colchicina). Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacientele cărora li se administrează acest tip de medicament concomitent.

*In vitro*, olaparib s-a dovedit a fi un inhibitor al BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 și MATE2K. Nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește expunerea la substraturile BCRP (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină), OATP1B1 (de exemplu, bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, statine și valsartan), OCT1 (de exemplu, metformin), OCT2 (de exemplu, creatinină serică), OAT3 (de exemplu, furosemid și metotrexat), MATE1 (de exemplu, metformin) și MATE2K (de exemplu, metformin). În special, se recomandă precauție dacă Lynparza se administrează în asociere cu orice statină.

#### *Administrare concomitentă cu anastrozol, letrozol și tamoxifen*

A fost realizat un studiu clinic pentru a evalua administrarea concomitentă olaparib cu anastrozol sau tamoxifen. Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă cu anastrozol sau letrozol, dar tamoxifen a redus expunerea la olaparib cu 27%. Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Olaparib nu influențează farmacocinetica tamoxifen.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lynparza și nu trebuie să fie gravide la începutul tratamentului. Trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe perioada tratamentului și 1 lună după ultima doză de Lynparza (vezi pct. 4.4). Întrucât nu poate fi exclus faptul că olaparib poate reduce expunerea la substraturile izoenzimei CYP2C9 prin enzimele de inducție, eficacitatea unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib. Prin urmare, este recomandată adăugarea unei metode non-hormonale de control al sarcinii în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

##### Sarcina

Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând efecte teratogene grave și efecte asupra supraviețuirii embriofetale la șoareci la expuneri maternale sistemice mai mici decât dozele terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea olaparib la femei gravide, totuși, pe baza modului de acțiune al olaparib, Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă corespunzătoare în timpul tratamentului și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi paragraful anterior: “Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei” pentru informații suplimentare asupra controlului și testării sarcinii).

##### Alăptarea

Nu există studii despre excreția olaparib în laptele matern la animale. Nu se cunoaște dacă olaparib / metabolizii săi sunt excretați în laptele matern la om. Administrarea Lynparza este contraindicată în timpul alăptării și timp de o lună după administrarea ultimei doze, date fiind proprietățile farmacologice (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra concepției dar, au existat efecte adverse asupra supraviețuirii embriofetale (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lynparza are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacientele care își administrează Lynparza pot prezenta fatigabilitate, astenie sau amețeli. În cazul pacientelor care prezintă aceste simptome se recomandă supraveghere atentă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul datelor de siguranță

Lynparza în monoterapie s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general oprirea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) observate în studiile clinice la pacienții cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie au fost greață, vărsături, diaree, dispepsie, fatigabilitate, cefalee, disgeuzie, scăderea apetitului alimentar, amețeli și anemie.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de la 1248 de pacienți tratați cu Lynparza în monoterapie în studiile clinice pentru indicația aprobată și în doza recomandată.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienții cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie și expunerea la Lynparza este cunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat

MedDRA. În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descărcătoare a frecvenței și apoi în ordine descrescătoare a gravității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Lista tabelară a reacțiilor adverse

	<b>Reacții adverse</b>	
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE</b>	<b>Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste</b>
Tulburări hematologice și limfatic	<b>Foarte frecvente</b> Anemie <sup>a</sup> <b>Frecvente</b> Neutropenie <sup>a</sup> , Trombocitopenie <sup>a</sup> , leucopenie <sup>a</sup> <b>Mai puțin frecvente</b> Limfopenie	<b>Foarte frecvente</b> Anemie <sup>a</sup> <b>Frecvente</b> Neutropenie <sup>a</sup> , Trombocitopenie <sup>a</sup> , Leucopenie <sup>a</sup> <b>Mai puțin frecvente</b> Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<b>Frecvente</b> Erupție cutanată tranzitorie <sup>a</sup> <b>Mai puțin frecvente</b> Hipersensibilitate <sup>a</sup> , Dermatită <sup>a</sup>	-
Tulburări de metabolism și nutriție	<b>Foarte frecvente</b> Scăderea apetitului alimentar	<b>Mai puțin frecvente</b> Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	<b>Foarte frecvente</b> Amețeli, Cefalee, Disgeuzie	<b>Mai puțin frecvente</b> Amețeli, Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<b>Foarte frecvente</b> Tuse <sup>a</sup>	<b>Mai puțin frecvente</b> Tuse <sup>a</sup>
Tulburări gastrointestinale	<b>Foarte frecvente</b> Vărsături, Diaree, Greață, Dispepsie <b>Frecvente</b> Stomatită, durere la nivelul abdomenului superior	<b>Frecvente</b> Vărsături, Diaree, Greață <b>Mai puțin frecvente</b> Stomatită, Durere la nivelul abdomenului superior
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<b>Foarte frecvente</b> Fatigabilitate (inclusiv astenie)	<b>Frecvente</b> Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice	<b>Frecvente</b> Creșterea creatininei sangvine <b>Mai puțin frecvente</b> Creșterea volumului eritrocitar mediu <sup>b</sup>	<b>Mai puțin frecvente</b> Creșterea creatininei sangvine



- <sup>a</sup> Anemia include termenii preferați anemie, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului eritrocitelor, eritropenie și scăderea hematocritului; neutropenia include termenii preferați neutropenie, granulocitopenie, scăderea numărului de granulocite și scăderea numărului de neutrofile, neutropenie febrilă, infecție cu neutropenie și sepsis cu neutropenie; trombocitopenia include termenii preferați trombocitopenie, scăderea numărului de plachete sangvine, scăderea producției de plachete sangvine și reducerea numărului de trombocite; Leucopenia include termenii preferați leucopenie și scăderea numărului de leucocite; Tusea include termenii preferați tuse și tuse productivă; Eruptia cutanată tranzitorie include termenii preferați erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculară, erupție maculo-papulară, erupție papulară, erupție pruritiformă, erupție exfoliativă și eritem generalizat; Hipersensibilitatea include termenii preferați hipersensibilitate și hipersensibilitate medicamentoasă; Dermatita include termenii preferați dermatită, dermatită alergică și dermatită exfoliativă.
- <sup>b</sup> Reprezintă incidența rezultatelor de laborator cu creșterea volumului eritrocitar mediu față de momentul inițial peste limita superioară normală (LSN), nu a reacțiilor adverse raportate.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Toxicitate hematologică*

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și raportări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Anemia a fost cea mai frecventă reacție adversă cu grad  $\geq 3$  CTCAE raportată în studiile clinice. Timpul mediu de apariție a anemiei a fost de aproximativ 4 săptămâni (aproximativ 7 săptămâni pentru evenimente cu grad  $\geq 3$  CTCAE). Anemia a fost abordată terapeutic prin întreruperi și reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2) și când a fost cazul prin transfuzii de sânge. În studiul 19, incidența anemiei a fost de 22,8% (CTCAE grade  $\geq 3$  7,4%) și incidența întreruperilor, reducerilor și opririi dozei în cazurile de anemie a fost de 2,9%, 3,7% și respectiv 0%; 10,3% dintre pacientele tratate cu olaparib au avut nevoie de una sau mai multe transfuzii de sânge în timpul tratamentului. A fost demonstrată o relație de tip expunere-răspuns între olaparib și scăderea hemoglobinei. În studiile clinice cu Lynparza, incidența reacțiilor adverse cu grad  $\geq 2$  CTCAE se modifică față de momentul inițial (în sensul scăderii) cu 20% în ceea ce privește hemoglobina, 15% a numărului absolut al neutrofilelor, 5% a plachetelor sangvine, 30% a limfocitelor și 20% a leucocitelor (toate % sunt aproximative).

Incidența creșterii volumului eritrocitar mediu de la scăzut sau normal la momentul inițial la valori peste LSN a fost aproximativ 55%. Nivelurile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și aparent nu au avut nicio consecință clinică.

Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau continuarea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Alte rezultate de laborator*

În studiile clinice cu Lynparza, modificarea (creșterea) incidenței reacțiilor adverse cu grad  $\geq 2$  CTCAE față de momentul inițial asociate creatininei sangvine a fost de aproximativ 15%. Datele dintr-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat placebo, au arătat creșterea valorilor mediane de până la 23% față de momentul inițial, menținerea la un nivel constant în timp și revenirea la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără urmări clinice aparente. 90% dintre paciente au avut valori ale creatininei de grad 0 CTCAE la momentul inițial și 10% au avut grad 1 CTCAE la momentul inițial.

### *Greață și vărsături*

În general, la majoritatea pacientelor, greața a fost raportată foarte devreme, cu debutul în prima lună de tratament cu Lynparza. La majoritatea pacientelor, vărsăturile au fost raportate foarte devreme, cu debutul în primele două luni de tratament cu Lynparza. Atât greața, cât și vărsăturile au fost raportate ca având un caracter intermitent în majoritatea cazurilor și pot fi tratate prin întreruperea administrării, reducerea dozei și/sau terapie antiemetică. Profilaxia antiemetică nu este necesară.

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii la copii și adolescenți.

### Alte grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța în cazul pacientelor vârstnice (vârsta  $\geq 75$  ani) și în cazul pacientelor aparținând altei rase decât cea albă.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj nu au fost stabilite și nu există niciun tratament specific în situația supradozajului cu Lynparza. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsurile suportive generale și să administreze pacientei tratament simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX46

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Olaparib este un inhibitor potent al enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă *in vitro* creșterea unor linii celulare selectate și *in vivo* creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute.

PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor monocatenare ale ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei, PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER (base excision repair). Atunci când olaparib se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR), care necesită gene *BRCA 1* și *2* funcționale asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În absența genelor funcționale *BRCA 1* sau *2*, leziunile duble, ale ambelor lanțuri ADN, nu pot fi reparate prin HRR. În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină o instabilitate genomică crescută. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale.

*In vivo*, la modelele cu deficit de *BRCA*, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețuirii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină.

#### Detectarea mutației *BRCA*

Pacientele sunt eligibile pentru tratament cu Lynparza dacă au confirmarea sau suspiciunea prezenței unei mutații *BRCA* nocive (adică o mutație care afectează funcția normală a genei respective) pe culturi celulare sau la biopsie tumorală (identificată printr-un test validat adecvat).

### Eficacitate clinică

Un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat placebo (studiul 19) a evaluat siguranța și eficacitatea Lynparza ca tratament de întreținere la pacienți cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, inclusiv neoplazie de trompă uterină sau neoplazie cu localizare primară la nivel peritoneal, după administrarea a cel puțin două regimuri terapeutice cu medicamente pe bază de platină. Studiul a comparat eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere administrat până la progresia bolii cu grupul fără tratament de întreținere, la 265 de pacienți (136 în grupul cu olaparib și 129 în grupul cu placebo) cu carcinom ovarian seros recidivat după administrarea de medicamente pe bază de platină, cu răspuns (CR [răspuns complet] sau PR [răspuns parțial]) conform RECIST și/sau CA-125 conform criteriilor definite de Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (o scădere de cel puțin 50% a valorilor CA-125 față de ultima probă anterior tratamentului, confirmată 28 de zile mai târziu), după finalizarea a cel puțin două regimuri chimioterapice cu medicamente pe bază de platină. Obiectivul primar a fost SFP (supraviețuirea fără progresia bolii) pe baza evaluării investigatorilor conform criteriilor RECIST 1.0. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SG (supraviețuirea generală), DCR (rata de control a bolii) definită prin CR/PR + BS (boală stabilă), HRQoL (calitatea vieții asociată stării de sănătate) și simptomele asociate bolii. De asemenea, au fost efectuate și analize exploratorii ale perioadei de timp până la primul tratament subsecvent sau până la deces (TFST) și perioadei de timp până la al doilea tratament subsecvent sau până la deces (TSST – o aproximare a SFP2).

Au fost înrolate numai pacienții cu răspuns parțial la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină de 6 până la 12 luni) și pacienți cu neoplazie sensibilă la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină > 12 luni). Pacienților nu trebuia să li se fi administrat tratament anterior cu olaparib sau alt inhibitor PARP. Pacienților li s-a putut administra anterior bevacizumab, cu excepția regimului terapeutic administrat imediat înainte de randomizare. Reluarea tratamentului cu olaparib nu a fost permisă după administrarea de olaparib în antecedente.

Pacienții au fost randomizați în studiu, în medie, la 40 de zile după terminarea chimioterapiei finale cu medicamente pe bază de platină. Lor li s-au administrat anterior în medie 3 regimuri de chimioterapie (interval 2-11) și 2,6 regimuri de chimioterapie cu medicamente pe bază de platină (interval 2-8). Intervalul fără compuși de platină a fost > 12 luni la 60% și >6-12 luni la 40% dintre pacienți. Răspunsul la chimioterapia anterioară cu compuși de platină a fost complet la 45% și parțial la 55% dintre pacienți. În brațele cu olaparib și placebo, 6% și respectiv 5% dintre pacienți au urmat anterior tratament cu bevacizumab.

Pacienții din grupul cu olaparib au continuat administrarea tratamentului mai mult timp decât cele din grupul cu placebo. În total, la 32 de pacienți (23,5%) li s-a administrat tratament pe o perioadă  $\geq 2$  ani în grupul cu olaparib comparativ cu 5 pacienți (3,9%) din grupul placebo. În total, 18 pacienți (13,2%) din grupul cu olaparib au primit medicația de studiu pe o perioadă  $\geq 5$  ani, comparativ cu 1 pacientă (0,8%) din grupul cu placebo.

A fost atins obiectivul primar al studiului, demonstrând îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP cu olaparib comparativ cu placebo în populația generală, cu o rată de risc (RR) de 0,35 (95% ÎI; 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 luni cu olaparib versus 4,8 luni cu placebo). La analiza finală (data limită 9 mai 2016), pentru SG la maturitatea datelor 79%, RR pentru olaparib comparativ cu placebo a fost 0,73 (95% ÎI 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  (nu a fost atins nivelul pre-specificat de semnificație statistică  $< 0,0095$ ); mediana 29,8 luni cu olaparib versus 27,8 luni cu placebo).

Analiza pe subgrupuri planificată anterior în funcție de statusul mutației *BRCA* a identificat pacienții cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA* ( $n = 136$ , 51,3%) ca subgrupul cu cel mai mare beneficiu clinic la administrarea olaparib în monoterapie, ca tratament de întreținere. Pentru înrolare nu a fost necesară dovada prezenței mutației *BRCA* 1/2 (statusul mutației *BRCA* a fost determinat retrospectiv pentru unele pacienți). 10 pacienți din brațul cu olaparib și 10 pacienți din brațul cu placebo au fost

identificate ca având mutație somatică BRCA1/2. Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri, astfel toate valorile p sunt nominale.

La pacientele cu mutație *BRCA* (n=136) a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP, TFST și TSST. Valoarea mediană a creșterii SFP a fost 6,9 luni pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib față de placebo (RR 0,18; 95% ÎI 0,10-0,31; p<0,00001; valori mediane de 11,2 luni vs 4,3 luni). Evaluarea SFP de către investigatori a fost consistentă cu rezultatele revizuirii datelor SFP de către un comitent independent de evaluare radiologică, care nu cunoștea alocarea tratamentului. La momentul analizei finale (data limită 9 mai 2016), timpul de la randomizare până la inițierea primului tratament subsecvent sau până la deces (TFST) a fost cu 9,4 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,33; 95% ÎI 0,22–0,49; p<0,00001; valori mediane 15,6 luni vs 6,2 luni). Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament subsecvent (TSST) a fost cu 6,1 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,43; 95% ÎI 0,29-0,64; p=0,00003; valori mediane 21,4 luni vs 15,3 luni). Referitor la cel de-al doilea obiectiv secundar asociat cu SG, rata riscului pentru olaparib versus placebo a fost 0,62 (95% ÎI 0,42-0,93; p=0,02140; valori mediane 34,9 luni vs 30,2 luni) (Tabelul 2). În grupul cu olaparib, 28,4% dintre paciente au continuat tratamentul pe o perioadă ≥2 ani și 14,9% pe o perioadă ≥5 ani. În grupul cu placebo, 8,1% dintre paciente au primit medicația de studiu pe o perioadă ≥2 ani și 1,6% pe o perioadă ≥5 ani. În cadrul populației cu mutație *BRCA*, rata de control a bolii la 24 de săptămâni a fost 57% pentru pacientele din grupul cu olaparib și 24% pentru cele din grupul cu placebo.

Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între olaparib și placebo în ceea ce privește simptomele raportate de paciente sau HRQoL măsurate prin creșterea sau scăderea scorurilor Indexul Simptomelor Ovariene FACT/NCCN (FOSI), Indexului Rezultatelor Studiului (Trial Outcome Index - TOI) și a Scorului FACT-O total.

Principalele rezultate de eficacitate din Studiul 19 la paciente cu mutație *BRCA* sunt prezentate în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2 Rezumatul principalelor rezultate de eficacitate la paciente cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA*, recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină în Studiul 19

<b>SFP (data limită 30 iunie 2010)</b>	<b>N (evenimente/paciente) (%)</b>	<b>SFP mediană (luni)</b>	<b>RR<sup>a</sup></b>	<b>95% ÎI</b>	<b>Valoare p* (bi- directional)</b>
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST- o aproximare a SFP2 (data limită 9 mai 2016)</b>	<b>N</b>	<b>TSST mediană (luni)</b>	<b>RR<sup>a</sup></b>	<b>95% ÎI</b>	<b>Valoare p* (bi- directional)</b>
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
<b>SG (maturitate 73%) (data limită 9 mai 2016)</b>	<b>N</b>	<b>SG mediană (luni)</b>	<b>RR<sup>a</sup></b>	<b>95% ÎI</b>	<b>Valoare p* (bi- directional)</b>
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,92			

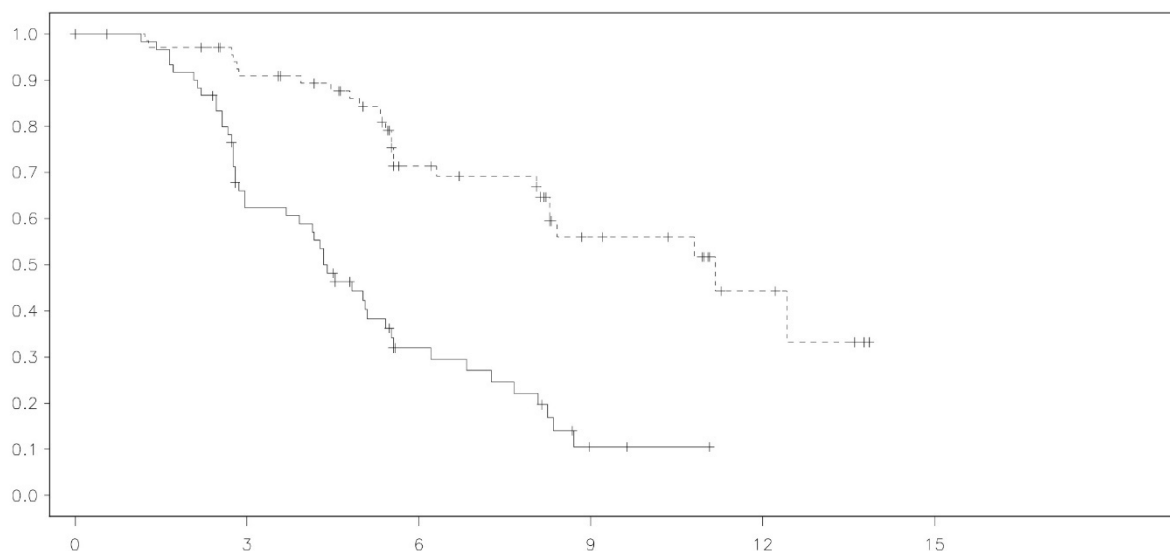
\* Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri, astfel toate valorile p sunt nominale

<sup>a</sup>RR= Rata de risc. O valoare < 1 favorizează olaparib. Analiza a fost realizată pe baza unui model Cox al riscului proportional, având drept factori tratamentul, descendența etnică, sensibilitatea la compuși de platină și răspunsul la ultimul tratament anterior pe bază de medicamente pe bază de platină.

<sup>b</sup>Aproximativ un sfert dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo din subgrupul cu mutație *BRCA* (14/62; 22,6%) au primit ulterior un inhibitor PARP.

N - Număr de evenimente/număr de paciente randomizate; SG - Supraviețuire generală; SFP - Supraviețuire fără progresia bolii; Î - Interval de încredere; TSST - Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament subsecvent sau până la deces.

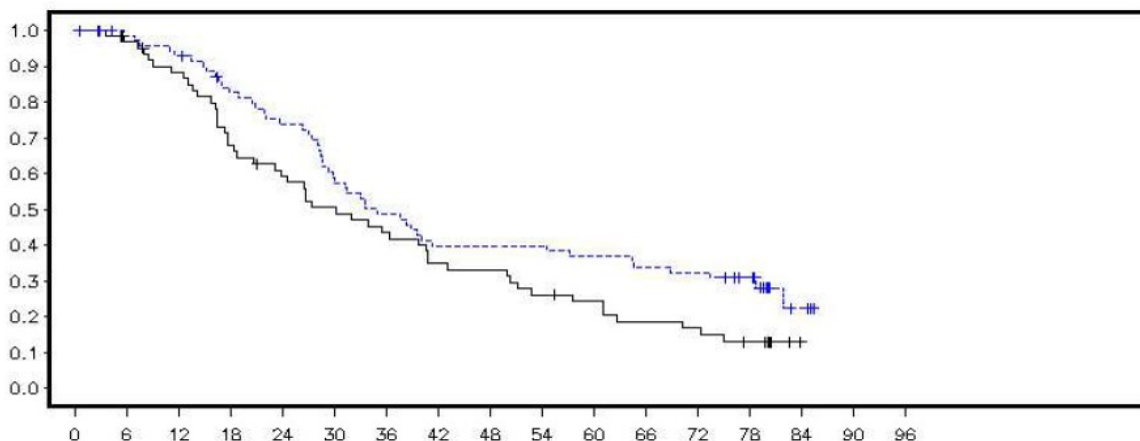
Figura 1 Studiul 19: Grafic Kaplan-Meier cu datele de SFP la pacientele cu mutație *BRCA* (maturitate 53% - evaluarea investigatorilor)



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

----olaparib 400 mg de două ori pe zi, \_\_\_\_\_placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y= SFP (supraviețuirea fără progresia bolii), n-olaparib= numărul de paciente la risc-olaparib, n-placebo= numărul de paciente la risc-placebo

Figura 2 Studiul 19: metoda Kaplan-Meier pentru determinarea SG la pacientele cu mutație *BRCA* (maturitate 73%)



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

-----olaparib 400 mg de două ori pe zi, \_\_\_\_\_placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y= SG (supraviețuirea globală), n-olaparib= numărul de paciente la risc-olaparib, n-placebo= numărul de paciente la risc-placebo

În studiul 19 au fost identificate 20 de paciente cu tumoră cu mutație *BRCA* somatică (o mutație în tumoră dar de tip sălbatic în celulele germinale). Datele limitate pentru aceste tumori cu mutație *BRCA* somatică (*sBRCA*) au arătat că s-au raportat evenimente de progresie a bolii sau evenimente legate de deces pentru mai puține paciente care au luat olaparib comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Sumarul supraviețuirii fără progresia bolii și supraviețuirii globale: populație cu mutație *sBRCA* în Studiul 19

	N evenimente/pacienți (%)
<b>SFP</b>	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
<b>SG</b>	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynparza la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian (cu excepția rhabdomyosarcomului și tumorilor de celule stem) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica olaparib în doză de 400 mg de două ori pe zi se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de ~8,6 l/h, un volum aparent de distribuție de ~167 litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11,9 ore.

### Absorbție

După administrarea orală a olaparib sub formă de capsule, absorbția este rapidă, cu un vârf al concentrației plasmatice observat în general într-un interval de 1 oră până la 3 ore după administrare. Nu se observă acumulare marcată după administrări repetate, iar expunerea în starea de platou se atinge în 3-4 zile.

Administrarea concomitentă cu alimente a diminuat rata de absorbție (întârziere  $t_{max}$  cu 2 ore) și a crescut marginal amplitudinea absorbției olaparib (ASC a crescut cu aproximativ 20%). Astfel, este recomandat ca pacientele să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și trebuie să nu consume alimente încă 2 ore după aceea (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Legarea *in vitro* de proteinele plasmatice este de aproximativ 82% la concentrații clinice relevante de 10 μg/ml.

*In vitro*, legarea olaparib de proteinele din plasma umană a fost dependentă de doză; fracția legată a fost de aproximativ 91% la 1 μg/ml, scăzând la 82% la 10 μg/ml și la 70% la 40 μg/ml. În soluțiile de proteine purificate, fracția de olaparib legată de albumină a fost de aproximativ 56%, care a fost independentă de concentrația de olaparib. Utilizând aceeași metodă, fracția legată de glicoproteina alfa-1 acidă a fost 29% la 10 μg/ml, cu o tendință de scădere a legării la concentrații mai mari.

### Metabolizare

*In vitro*, CYP3A4/5 s-au dovedit a fi enzimele principal răspunzătoare de metabolismul olaparib (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală la femeii a unei doze de olaparib marcat <sup>14</sup>C, olaparib în formă nemodificată a fost răspunzător pentru majoritatea cantității de radioactivitate în plasmă (70%) și a fost componenta majoră care a fost recuperată atât din urină, cât și din fecale (15% și, respectiv, 6%). Olaparib suferă o metabolizare extensivă. În cea mai mare măsură, metabolizarea a fost atribuită reacțiilor de oxidare cu un număr de componente produse în urma conjugării de tip glucuronidat sau sulfat. Au fost detectați în plasmă, urină și fecale până la 20, 37 și, respectiv, 20 de metaboliți, majoritatea reprezentând <1% din doză. Componentele majore din circulație au fost un fragment piperazin-3-ol cu inel deschis și doi metaboliți mono-oxigenați (fiecare ~10%), unul dintre metaboliți fiind, de asemenea, excretat majoritar (6% din radioactivitatea regăsită la nivel urinar și 5% din radioactivitate în materiile fecale).

*In vitro*, olaparib a determinat inhibare redusă/absentă a enzimelor din complexe UGT2B7 sau CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1 și nu se anticipează că ar fi un inhibitor dependent de timp semnificativ clinic al niciuneia dintre enzimele complexelor CYP. Olaparib a inhibat UGT1A1 *in vitro*, cu toate acestea, simulările PBPK sugerează că acest aspect nu are importanță clinică. *In vitro*, olaparib este substrat pentru transportorul de eflux P-gp, cu toate acestea, este puțin probabil ca aceasta să aibă semnificație clinică (vezi pct. 4.5).

De asemenea, datele *in vitro* au arătat că olaparib nu este substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP sau MRP2 și nu este inhibitor al OATP1B3, OAT1 sau MRP2.

### Eliminare

După administrarea unei singure doze de <sup>14</sup>C-olaparib, ~86% din radioactivitate a fost recuperată într-o perioadă de 7 zile, ~44% în urină și ~42% în materiile fecale. Majoritatea substanței a fost excretată sub formă de metaboliți.

### Grupe speciale de pacienți

În analizele populaționale de FC, vârsta pacienților, greutatea corporală sau rasa (inclusiv pacienți de rasă albă și pacienți japoneze) nu au fost covariabile semnificative.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 51 și 80 ml/min), ASC a crescut cu 24% iar  $C_{max}$  cu 15% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de Lynparza la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), ASC a crescut cu 44% iar  $C_{max}$  cu 26% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.2).

Nu există date pentru administrare la pacienți cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), ASC a crescut cu 15% iar  $C_{max}$  cu 13%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), ASC a crescut cu 8% și  $C_{max}$  a scăzut cu 13%, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozelor de Lynparza la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Nu există date pentru utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii care să investigheze farmacocinetica olaparib la copii și adolescenți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Genotoxicitate

Olaparib nu a demonstrat că prezintă potențial mutagenic, dar a fost clastogenic *in vitro* la celulele provenite de la mamifere. În administrare orală la șobolani, olaparib a indus formarea de micronuclei în măduva osoasă. Clastogenitatea este consistentă cu activitatea farmacologică cunoscută a olaparib și indică un potențial pentru genotoxicitate la om.

### Toxicitatea după doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de până la 6 luni, la șobolani și câini, dozele zilnice orale de olaparib au fost bine tolerate. Organul considerat țintă principală majoră pentru toxicitate, la ambele specii, a fost măduva osoasă, cu modificări asociate ale parametrilor hematologici în sângele periferic. Aceste modificări au fost reversibile în 4 săptămâni de la oprirea administrării. De asemenea, la șobolani au fost observate efecte degenerative minime la nivelul tractului gastrointestinal. Aceste rezultate au apărut la expuneri sub cele observate în administrarea la om. Studiile asupra celulelor măduvei osoase umane au arătat că expunerea directă la olaparib poate determina toxicitate asupra celulelor măduvei osoase, în determinările *ex vivo*.



### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra fertilității la femelele de șobolan cărora li s-a administrat olaparib până la momentul implantării, deși a fost observată o receptivitate sexuală amplificată în unele cazuri, performanța sexuală și rata de gestație nu au fost influențate. Totuși, a existat o ușoară scădere a supraviețuirii embriofetale.

În studiile asupra dezvoltării embriofetale la șobolan și la valori ale dozelor care nu a indus toxicitate maternă semnificativă, olaparib a determinat scăderea supraviețuirii embriofetale, scăderea ponderală a feteșilor și apariția unor anomalii de dezvoltare fetală, inclusiv malformații majore oftalmice (de exemplu anoftalmie, microftalmie), malformații vertebrale/costale și anomalii viscerale sau osoase.

### Carcinogenitate

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate cu olaparib.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Lauroil macrogol-32 gliceride

#### Învelișul capsulei

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Gumă de gelan (E418)

Acetat de potasiu

#### Cerneală

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela. Toate capsulele care au fost congelate trebuie aruncate.

Capsulele de Lynparza pot fi păstrate până la 3 luni la temperaturi sub 30°C. După această perioadă, capsulele trebuie aruncate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din plastic PEİD prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 112 capsule.

Cutie cu 448 capsule (4 flacoane a câte 112 capsule).

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Lynparza 150 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 100 mg.

Lynparza 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Lynparza 100 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, bi-convexe, de culoare galbenă până la galben închis, gravate cu ‘OP100’ pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Lynparza 150 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, bi-convexe, de culoare verde până la verde/gri, gravate cu ‘OP150’ pe o parte și netede pe cealaltă parte.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Doze

Lynparza este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg și 150 mg.

Doza recomandată de Lynparza este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

Pacientele trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza nu mai târziu de 8 săptămâni după terminarea tratamentului cu medicamente pe bază de platină.

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază. Nu există date cu privire la reluarea tratamentului cu Lynparza după recidiva ulterioară tratamentului (vezi pct. 5.1).

#### *Diferențe importante între dozele de Lynparza comprimate și capsule*

Lynparza comprimate (100 mg și 150 mg) nu trebuie înlocuite cu Lynparza capsule (50 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

#### *Omiterea unei doze*

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

#### *Ajustarea dozei pentru reacții adverse*

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei (vezi pct. 4.8).

Scăderea recomandată a dozei este la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci se recomandă scăderea la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

#### *Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A*

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 100 mg (un comprimat de 100 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 200 mg). Dacă un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 150 mg (un comprimat de 150 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) (vezi pct 4.4 și 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacientele vârstnice. Există date clinice limitate la pacienți în vârstă de 75 de ani și mai mult.

##### *Insuficiență renală*

Pentru pacientele cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg) (vezi pct. 5.2).

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei.

Lynparza nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei  $\leq$  30 ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost

studiate la aceste paciente. Lynparza poate fi folosit la pacientele cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

#### *Insuficiență hepatică*

Lynparza poate fi administrat la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2). Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la aceste paciente.

#### *Pacienți aparținând altei rase decât celei albe*

Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu status de performanță 2-4*

Datele disponibile de la pacienți cu status de performanță 2-4 sunt foarte limitate.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Comprimatele de Lynparza trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate. Comprimatele de Lynparza pot fi luate indiferent de orarul meselor.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare în timpul tratamentului și 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Toxicitate hematologică

A fost raportată toxicitate hematologică la pacientele tratate cu Lynparza, inclusiv diagnostic clinic și/sau rezultate de laborator care să indice anemie, neutropenie, trombocitopenie și limfopenie în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTCAE). Pacientele nu trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie  $\leq$  grad 1 CTCAE). Se recomandă testarea inițială, urmată de monitorizare lunară prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a oricărui parametri, pe perioada terapiei (vezi pct. 4.8).

Dacă apar toxicități hematologice severe sau dependență de transfuzii sangvine, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate. Dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării Lynparza, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

#### Sindrom mielodisplazic /Leucemie mieloidă acută

În studiile clinice, incidența sindromului mielodisplazic/leucemiei mieloidă acute (SMD/LMA) la pacientele tratate cu Lynparza în monoterapie, inclusiv în perioada de urmărire pentru supraviețuirea de lungă durată a fost  $<1,5\%$  și majoritatea evenimentelor au fost letale. Durata terapiei cu olaparib la pacientele care au dezvoltat SMD/LMA a variat de la  $<6$  luni la  $>2$  ani. Toate pacientele au prezentat

factori potențiali contributori pentru apariția SMD/LMA; urmaseră anterior chimioterapie cu medicamente pe bază de platină. Multe paciente fuseseră tratate anterior cu alți agenți terapeutici care au acțiune dăunătoare la nivelul ADN-ului sau cu radioterapie. Majoritatea cazurilor au fost la purtătoare ale mutației germinale ale genei pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*gBRCA 1/2*). Unele paciente aveau în istoric o neoplazie sau displazie de măduvă osoasă. Dacă se confirmă prezența SMD și/sau LMA în timpul tratamentului cu Lynparza, se recomandă întreruperea administrării Lynparza și utilizarea tratamentului corespunzător.

#### Pneumonită

Pneumonita, inclusiv evenimente letale, a fost raportată la <1,0% dintre pacientele tratate cu Lynparza în studiile clinice. Cazurile de pneumonită nu au avut caracteristici consistente și au fost influențate de anumiți factori predispozanți (tumoră primară și/sau metastaze la nivel pulmonar, afectare pulmonare subiacentă, fumat în antecedente și/sau regim anterior cu chimioterapie și radioterapie). Dacă pacientele prezintă simptome noi sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la radiografia toracică, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri imediate. Dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu Lynparza trebuie oprit și pacienta tratată corespunzător.

#### Toxicitate embriofetală

Având în vedere mecanismul de acțiune (inhibare PARP), Lynparza ar putea determina afectare fetală atunci când se administrează în timpul sarcinii. Studiile non-clinice la șobolani au arătat că olaparib determină reacții adverse asupra supraviețuirii embriofetale și induce apariția unor malformații majore fetale la o valoare mai mică de expunere decât cel anticipat să se producă în urma administrării dozei recomandate la om, de 300 mg de două ori pe zi.

#### Sarcină/contracepție

Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile la vârstă fertilă care nu utilizează metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și o lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi pct. 4.6).

#### Interacțiuni

Administrarea Lynparza concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie să fie administrat concomitent, trebuie redusă doza de Lynparza (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Nu se recomandă administrarea Lynparza concomitent cu inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A. În situația în care o pacientă căreia i se administrează deja Lynparza necesită tratament cu un inductor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A, medicul prescriptor trebuie să fie conștient că eficacitatea Lynparza poate fi redusă substanțial (vezi pct. 4.5).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacodinamice

Studiile clinice cu olaparib în asociere cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv cu medicamente cu acțiune la nivelul ADN-ului, indică potențarea și prelungirea toxicității mielosupresive. Doza recomandată pentru Lynparza în monoterapie nu este potrivită pentru administrarea în combinație cu medicamente antineoplazice cu acțiune mielosupresivă.

Combinația olaparibului cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată. Prin urmare, este necesară o atenție sporită și monitorizare atentă dacă aceste medicamente sunt administrate în asociere cu Lynparza.

#### Interacțiuni farmacocinetice

*Efectul altor medicamente asupra olaparib*

CYP3A4/5 sunt izoenzimele responsabile mai ales pentru clearance-ul metabolic al olaparib.

Un studiu clinic care a evaluat impactul itraconazol, un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a crescut valoarea medie a  $C_{max}$  a olaparib cu 42% (90% ÎI: 33-52%) și valoarea medie a ASC cu 170% (90% ÎI: 144-197%). De aceea, inhibitorii puternici cunoscuți (de exemplu, itraconazol, telitromicină, claritromicină, inhibitori ai proteazei amplificați cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir) sau moderați (de exemplu, eritromicină, diltiazem, fluconazol, verapamil) ai acestei izoenzime nu sunt recomandați în asociere cu Lynparza (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie administrați concomitent inhibitorii puternici sau moderați de CYP3A, doza de Lynparza trebuie redusă. Scăderea recomandată a dozei de Lynparza este de până la 100 mg de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 200 mg) cu un inhibitor puternic CYP3A sau 150 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4). De asemenea, nu este recomandat consumul sucului de grapefruit în timpul tratamentului cu Lynparza, deoarece este un inhibitor CYP3A.

Un studiu clinic care a evaluat impactul rifampicinei, un inductor cunoscut al CYP3A, a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a scăzut  $C_{max}$  medie a olaparib cu 71% (90% ÎI: 76-67%) și ASC medie cu 87% (90% ÎI: 89-84%). Prin urmare, inductorii puternici cunoscuți ai acestei izoenzime (de exemplu, fenitoină, rifampicină, rifapentină, carbamazepină, nevirapină, fenobarbital și sunătoare) nu sunt recomandați în administrare concomitentă cu Lynparza, deoarece este posibil ca eficacitatea Lynparza să fie semnificativ redusă. Amploarea efectului inductorilor moderați sau puternici (de exemplu, efavirenz, rifabutină) asupra expunerii la olaparib nu este stabilită, prin urmare, nu este recomandată nici administrarea concomitentă a Lynparza cu aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

#### *Efectul olaparib asupra altor medicamente*

Olaparib inhibă CYP3A4 *in vitro* și se anticipează că *in vivo* are un efect de inhibare ușoară a CYP3A. De aceea, se recomandă prudență atunci când substraturi sensibile de izoenzima CYP3A sau substraturi cu indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină, cisapridă, ciclosporină, alcaloizi de ergotamină, fentanil, pimoqid, sirolimus, tacrolimus și quetiapină), se administrează în combinație cu olaparib. Se recomandă monitorizare clinică adecvată la pacienții cărora li s-au administrat substraturi ale izoenzimei CYP3A cu indice terapeutic îngust concomitent cu olaparib.

Inducția izoenzimei CYP1A2, 2B6 și 3A4 a fost demonstrată *in vitro* cu izoenzima CYP2B6 fiind foarte probabil ca aceasta să determine un grad de relevanță clinică. Potențialul olaparib de a acționa ca inductor asupra izoenzimelor CYP2C9, CYP2C19 și P-gp nu se poate de asemenea exclude. Prin urmare, olaparib în administrare concomitentă cu alte substanțe ar reduce expunerea la substraturile acestor enzime metabolice și proteine de transport. Eficiența unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib (vezi pct. 4.4 și 4.6).

*In vitro*, olaparib inhibă transportorul de eflux P-gp ( $IC_{50}=76 \mu M$ ), astfel nu se poate exclude faptul că olaparib poate cauza interacțiuni medicamentoase relevante clinic cu substraturile P-gp (de exemplu, simvastatină, provastatina, dabigatran, digoxin și colchicina). Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacienții cărora li se administrează acest tip de medicament concomitent.

*In vitro*, olaparib s-a dovedit a fi un inhibitor al BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 și MATE2K. Nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește expunerea la substraturile BCRP (de exemplu, metotrexat, rosuvastatină), OATP1B1 (de exemplu, bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, statine și valsartan), OCT1 (de exemplu, metformin), OCT2 (de exemplu, creatinină serică), OAT3 (de exemplu, furosemid și metotrexat), MATE1 (de exemplu, metformin) și MATE2K (de exemplu, metformin). În special, se recomandă precauție dacă Lynparza se administrează în asociere cu orice statină.

#### *Administrare concomitentă cu anastrozol, letrozol și tamoxifen*

A fost realizat un studiu clinic pentru a evalua administrarea concomitentă olaparib cu anastrozol, letrozol sau tamoxifen. Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă cu anastrozol sau letrozol,

dar tamoxifen a redus expunerea la olaparib cu 27%. Relevanța clinică a acestui efect nu este cunoscută. Olaparib nu influențează farmacocinetica tamoxifen.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lynparza și nu trebuie să fie gravide la începutul tratamentului. Trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe perioada tratamentului și 1 lună după ultima doză de Lynparza (vezi pct. 4.4). Întrucât nu poate fi exclus faptul că olaparib poate reduce expunerea la substraturile izoenzimei CYP2C9 prin enzimele de inducție, eficacitatea unor contraceptive hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib. Prin urmare, este recomandată adăugarea unei metode non-hormonale de control al sarcinii în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

##### Sarcina

Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând efecte teratogene grave și efecte asupra supraviețuirii embriofetale la șoareci la expuneri materne sistemice mai mici decât dozele terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea olaparib la femei gravide, totuși, pe baza modului de acțiune al olaparib, Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă corespunzătoare în timpul tratamentului și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi paragraful anterior: “Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei” pentru informații suplimentare asupra controlului și testării sarcinii).

##### Alăptarea

Nu există studii despre excreția olaparib în laptele matern la animale. Nu se cunoaște dacă olaparib / metabolizii săi sunt excretați în laptele matern la om. Administrarea Lynparza este contraindicată în timpul alăptării și timp de o lună după administrarea ultimei doze, date fiind proprietățile farmacologice (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra concepției dar, au existat efecte adverse asupra supraviețuirii embriofetale (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lynparza are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacientele care își administrează Lynparza pot prezenta fatigabilitate, astenie sau amețeli. În cazul pacientelor care prezintă aceste simptome se recomandă supraveghere atentă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul datelor de siguranță

Lynparza în monoterapie s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general oprirea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) observate în studiile clinice la paciente cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie au fost greață, vărsături, diaree, dispepsie, fatigabilitate, cefalee, disgeuzie, scăderea apetitului alimentar, amețeli și anemie.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de la 1248 de paciente tratate cu Lynparza în monoterapie în studiile clinice pentru indicația aprobată și în doza recomandată.



Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie și expunerea la Lynparza este cunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat MedDRA. În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descărcătoare a frecvenței și apoi în ordine descrescătoare a gravității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Lista tabelară a reacțiilor adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	
	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste
Tulburări hematologice și limfatice	<p><b>Foarte frecvente</b> Anemie<sup>a</sup></p> <p><b>Frecvente</b> Neutropenie<sup>a</sup>, Trombocitopenie<sup>a</sup>, Leucopenie<sup>a</sup></p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Limfopenie</p>	<p><b>Foarte frecvente</b> Anemie<sup>a</sup></p> <p><b>Frecvente</b> Neutropenie<sup>a</sup>, Trombocitopenie<sup>a</sup>, Leucopenie<sup>a</sup></p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Limfopenie</p>
Tulburări ale sistemului imunitar	<p><b>Frecvente</b> Erupecie cutanată tranzitorie<sup>a</sup></p> <p><b>Mai puțin frecvente</b> Hipersensibilitate<sup>a</sup>, Dermatită<sup>a</sup></p>	-

	<b>Reacții adverse</b>	
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE</b>	<b>Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste</b>
Tulburări de metabolism și nutriție	<b>Foarte frecvente</b> Scăderea apetitului alimentar	<b>Mai puțin frecvente</b> Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	<b>Foarte frecvente</b> Amețeli, Cefalee, Disgeuzie	<b>Mai puțin frecvente</b> Amețeli, Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<b>Foarte frecvente</b> Tuse <sup>a</sup>	<b>Mai puțin frecvente</b> Tuse <sup>a</sup>
Tulburări gastrointestinale	<b>Foarte frecvente</b> Vărsături, Diaree, Greață, Dispepsie <b>Frecvente</b> Stomatită, Durere la nivelul abdomenului superior	<b>Frecvente</b> Vărsături, Diaree, Greață <b>Mai puțin frecvente</b> Stomatită, Durere la nivelul abdomenului superior
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<b>Foarte frecvente</b> Fatigabilitate (inclusiv astenie)	<b>Frecvente</b> Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice	<b>Frecvente</b> Creșterea creatininei sangvine  <b>Mai puțin frecvente</b> Creșterea volumului eritrocitar mediu <sup>b</sup>	<b>Mai puțin frecvente</b> Creșterea creatininei sangvine

<sup>a</sup> Anemia include termenii preferați anemie, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului eritrocitelor, eritropenie și scăderea hematocritului; neutropenia include termenii preferați neutropenie, granulocitopenie, scăderea numărului de granulocite și scăderea numărului de neutrofile, Neutropenie febrilă, infecție cu neutropenie și sepsis cu neutropenie; Trombocitopenia include termenii preferați trombocitopenie, scăderea numărului de plachete sangvine, scăderea producției de plachete sangvine și reducerea numărului de trombocite; Leucopenia include termenii preferați leucopenie și scăderea numărului de leucocite; Tusea include termenii preferați tuse și tuse productivă; Eruptia cutanată tranzitorie include termenii preferați erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculară, erupție maculo-papulară, erupție papulară, erupție pruritiformă, erupție exfoliativă și eritem generalizat; Hipersensibilitatea include termenii preferați hipersensibilitate și hipersensibilitate medicamentoasă; Dermatita include termenii preferați dermatită, dermatită alergică și dermatită exfoliativă.

<sup>b</sup> Reprezintă incidența rezultatelor de laborator cu creșterea volumului eritrocitar mediu față de momentul inițial peste limita superioară normală (LSN), nu a reacțiilor adverse raportate.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Toxicitate hematologică*

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și raportări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Anemia a fost cea mai frecventă reacție adversă cu grad  $\geq 3$  CTCAE raportată în studiile clinice. Timpul mediu de apariție a anemiei a fost de aproximativ

4 săptămâni (aproximativ 7 săptămâni pentru evenimente cu grad  $\geq 3$  CTCAE). Anemia a fost abordată terapeutic prin întreruperi ale și reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2) și când a fost cazul prin transfuzii de sânge. În studiul SOLO2, incidența anemiei a fost de 43,6% (cu grad CTCAE  $\geq 3$  19,5%) and incidența întreruperilor, reducerilor și opririi dozei în cazurile de anemie a fost de 16,9%, 8,2% și respectiv 3,1%; 17,9% dintre pacientele tratate cu olaparib au avut nevoie de una sau mai multe transfuzii de sânge. A fost demonstrată o relație de tip expunere-răspuns între olaparib și scăderea hemoglobinei. În studiile clinice cu Lynparza, incidența reacțiilor adverse cu grad  $\geq 2$  CTCAE se modifică față de momentul inițial (în sensul scăderii) cu 20% în ceea ce privește hemoglobina, 15% a numărului absolut al neutrofilelor, 5% a plachetelor sangvine, 30% a limfocitelor și 20% a leucocitelor (toate % sunt aproximative).

Incidența creșterii volumului eritrocitar mediu de la scăzut sau normal la momentul inițial la valori peste LSN a fost aproximativ 55%. Nivelurile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și aparent nu au avut nicio consecință clinică.

Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau continuarea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Alte rezultate de laborator*

În studiile clinice cu Lynparza, modificarea (creșterea) incidenței reacțiilor adverse cu grad  $\geq 2$  CTCAE față de momentul inițial asociate creatininei sangvine a fost de aproximativ 15%. Datele dintr-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat placebo, au arătat creșterea valorilor mediane de până la 23% față de momentul inițial, menținerea la un nivel constant în timp și revenirea la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără urmări clinice aparente. 90% dintre paciente au avut valori ale creatininei de grad 0 CTCAE la momentul inițial și 10% au avut grad 1 CTCAE la momentul inițial.

#### *Greață și vărsături*

În general, la majoritatea pacientelor, greața a fost raportată foarte devreme, cu debutul în prima lună de tratament cu Lynparza. La majoritatea pacientelor, vărsăturile au fost raportate foarte devreme, cu debutul în primele două luni de tratament cu Lynparza. Atât greața, cât și vărsăturile au fost raportate ca având un caracter intermitent în majoritatea cazurilor și pot fi tratate prin întreruperea administrării, reducerea dozei și/sau terapie antiemetică. Profilaxia antiemetică nu este necesară.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii la copii și adolescenți.

#### Alte grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța în cazul pacientelor vârstnice (vârsta  $\geq 75$  ani) și în cazul pacientelor aparținând altei rase decât cea albă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența cu cazurile de supradozaj cu olaparib este limitată. Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate la un număr mic de paciente care au luat o doză zilnică de până la 900 mg olaparib comprimate, pe o perioadă de două zile. Simptomele de supradozaj nu au fost stabilite și nu există

niciun tratament specific în situația supradozajului cu Lynparza. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsurile suportive generale și să administreze pacientei tratament simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX46

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Olaparib este un inhibitor potent al enzimelor poly (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă *in vitro* creșterea unor linii celulare selectate și *in vivo* creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute.

PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor monocatenare ale ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei, PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER (enzimele BER). Atunci când olaparib se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR), care necesită gene BRCA 1 și 2 funcționale asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În absența genelor funcționale BRCA 1 sau 2, leziunile duble, ale ambelor lanțuri ADN, nu pot fi reparate prin HRR. În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină o instabilitate genomică crescută. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale. În absența mutațiilor BRCA 1 sau 2, calea HRR ar putea fi compromisă prin alte mecanisme, deși anomalia determinantă și gradul de penetrare nu sunt complet elucidate. Absența unei căi HRR complet funcționale este unul dintre factorii determinanți principali ai sensibilității la medicamente pe bază de platină în cancerul ovarian și în alte tipuri de cancer.

*In vivo*, la modelele cu deficit de BRCA 1/2, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețuirii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină, care s-a corelat cu perioada de administrare a olaparib ca tratament de întreținere.

#### Identificarea mutației BRCA1/2

Dacă se determină statusul mutației BRCA1/2, această analiză trebuie efectuată de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare.

Consilierea genetică a pacienților cu mutații BRCA1/2 trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină

##### Studiul SOLO2 (D0816C00002)

Siguranța și eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian, de trompă uterină sau carcinom peritoneal primar recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină și cu mutație germinală BRCA1/2 au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, (SOLO2). Studiul a comparat eficacitatea Lynparza ca tratament de întreținere [300 mg (2 comprimate x 150 mg) de două ori pe zi] administrat până la progresia bolii cu placebo la 295 de paciente cu carcinom ovarian seros sau endometrioid cu grad înalt, recidivat, sensibil la

medicamente pe bază de platină (randomizare 2:1: 196 cu olaparib și 99 cu placebo), care au răspuns (CR [răspuns complet] sau PR [răspuns parțial]) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină.

Au fost înrolate paciente care au primit două sau mai multe linii de tratament cu compuși pe bază de platină și care au prezentat recidivă la >6 luni de la finalizarea penultimului regim chimioterapic pe bază de platină. Nu au fost incluse pacientele care avuseseră anterior tratament cu olaparib sau cu alt inhibitor PARP. A fost permis tratamentul anterior cu bevacizumab, mai puțin în ultimul regim terapeutic imediat înainte de randomizare.

Toate pacientele au avut dovada mutației *BRCA1/2* germinale (*gBRCA1/2 m*) la momentul inițial. Pacientele cu mutație *BRCA* au fost identificate prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau cu testul Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*<sup>®</sup> sau prin analiza unei probe tumorale cu un test local sau prin analiza unei probe tumorale cu un test local.

Caracteristicile demografice și de referință au fost, în general, bine echilibrate între brațele cu olaparib și placebo. Vârsta mediană a fost de 56 de ani în ambele brațe. Cancerul ovarian a fost tumora primară la > 80% dintre paciente. Cel mai frecvent tip histologic a fost cel seros (> 90%), histologia endometrioidă a fost raportată la 6% dintre paciente. În brațul cu olaparib, 55% dintre paciente au avut doar 2 linii anterioare de tratament, 45% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. În brațul placebo, 61% dintre paciente au primit doar 2 linii anterioare, 39% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. Majoritatea pacientelor au avut status de performanță ECOG 0 (81%). Intervalul fără platină a fost > 12 luni la 60% și > 6-12 luni la 40% dintre paciente. Răspunsul la chimioterapia anterioară cu compuși cu platină a fost complet la 47% și parțial la 53% dintre paciente. În brațele cu olaparib și placebo, 17% și respectiv 20% dintre paciente au urmat anterior tratament cu bevacizumab.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) determinat prin evaluarea investigatorului, pe baza Criteriilor de răspuns în tumorile solide (RECIST) 1.1. Măsurile obiectivelor secundare de eficacitate au inclus timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii sau până la deces (SFP2); SG (supraviețuirea generală), timpul de la randomizare până la oprirea tratamentului sau deces (TDT), timpul de la randomizare la primul tratament antineoplazic subsecvent sau deces (TFST), timpul de la randomizare la inițierea celui de al doilea tratament antineoplazic subsecvent sau deces (TSST); precum și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQoL).

Studiul a atins obiectivul primar, demonstrând îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de investigator pentru olaparib comparativ cu placebo, cu o rată de risc (RR) de 0,30 (95% ÎI 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; mediana 19,1 luni pentru olaparib vs 5,5 luni pentru placebo). Evaluarea SFP de către investigator a fost susținută prin revizuirea radiologică a SFP de un comitet central independent care nu cunoștea alocarea tratamentului (RR 0,25; 95% ÎI 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; mediana 30,2 luni pentru olaparib vs 5,5 luni pentru placebo). După 2 ani, 43% dintre pacientele tratate cu olaparib erau fără progresia bolii, comparativ cu numai 15% din grupul cu placebo.

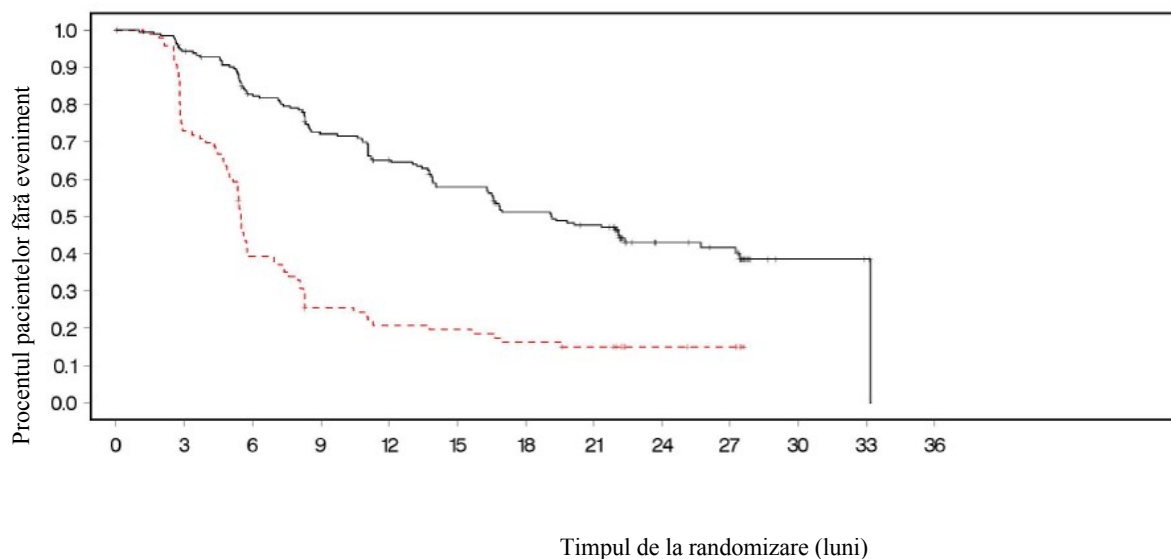
Tabelul 2 și Figura 1 prezintă sumarul rezultatelor obiectivului primar la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2.

Tabelul 2 Sumarul rezultatelor obiectivului primar la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2

	Olaparib comprimate 300 mg de două ori pe zi	Placebo
<b>SFP (maturitate 63%)</b>		
Număr evenimente: număr total paciente (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
RR (95% ÎI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
Valoare p (bi-direcțional)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui test de tip log-rank stratificat în funcție de răspunsul la chimioterapia anterioară cu medicamente pe bază de platină (CR sau PR) și timpul până la progresia bolii (>6-12 luni și >12 luni) cu penultimul regim chimioterapic pe bază de platină.  
SFP Supraviețuire fără progresie; Î Interval de încredere

Figura 1 SOLO2: Grafic Kaplan-Meier privind SFP la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* (maturitate 63% - evaluarea investigatorilor)



----- Placebo bd -----Olaparib 300 mg bd

Număr pacienți la risc:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo de două ori pe zi

bd de două ori pe zi; SFP Supraviețuirea fără progresie

Obiectivele secundare TSST și SFP2 au demonstrat o îmbunătățire persistentă și semnificativă din punct de vedere statistic pentru olaparib comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Sumarul rezultatelor pentru principalele obiective secundare date de eficacitate la paciente cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și *gBRCA1/2m* din SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
<b>TSST (maturitate 58%)</b>		
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Timpul median (luni) (95% Î)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
RR (95% Î) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
Valoare p* (bi-direcțional)	p<0,0001	
<b>SFP2 (maturitate ~40%)</b>		
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Timpul median (luni) (95% Î)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
RR (95% Î) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
Valoare p (bi-direcțional)	p=0,0002	

\* Necontrolat pentru multiplicitate

<sup>a</sup> RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui test de tip log-rank stratificat în funcție de răspunsul la chimioterapia anterioară cu medicamente pe bază de platină (CR sau PR) și timpul până la progresia bolii (>6-12 luni și >12 luni) cu penultimul regim chimioterapic pe bază de platină.

NR Nu a fost atins; Î Interval de încredere; SFP2 Timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii; TSST Timpul de la randomizare până la al doilea tratament subsecvent sau deces.

La pacientele incluse în studiu cu boală măsurabilă (leziuni țintă la momentul inițial), rata răspunsului obiectiv a fost 41% în grupul cu Lynparza versus 17% în grupul cu placebo. Dintre pacientele tratate cu Lynparza, cu dovada bolii la intrarea în studiu (leziuni țintă și non-țintă la momentul inițial), 15,0% au prezentat răspuns complet comparativ cu 9,1% dintre pacientele din grupul cu placebo.

La momentul analizei SFP, durata mediană a tratamentului a fost de 19,4 luni pentru olaparib și de 5,6 luni pentru placebo. La majoritatea pacientelor a fost menținută doza inițială de olaparib 300 mg de două ori pe zi. Incidența cazurilor de întrerupere, reducere și oprire a administrării din cauza unui eveniment advers a fost 45,1%, 25,1% și, respectiv, 10,8%. Întreruperea administrării a apărut mai frecvent în primele 3 luni, iar reducerea dozei în primele 3-6 luni de tratament. Cele mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea administrării sau reducerea dozei au fost anemia, greața și vărsăturile.

În informațiile raportate de pacienți "Patient-reported outcome (PRO)" nu a existat nicio diferență între olaparib și placebo, conform evaluării prin modificarea față de momentul inițial a indexului evoluției în studiu (TOI) din cadrul evaluării funcționale a terapiei în cancerul ovarian (FACT-O).

#### *Studiul 19 (D0810C00019)*

Eficacitatea și siguranța olaparib ca tratament de întreținere la pacienți cu carcinom ovarian, de trompă uterină sau carcinom peritoneal primar recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, după tratamentul cu una sau mai multe linii cu medicamente pe bază de platină, au fost evaluate într-un studiu clinic mare, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II (Studiul 19). Studiul a comparat eficacitatea Lynparza capsule ca tratament de întreținere [400 mg (8 capsule x 50 mg) de două ori pe zi] administrat până la progresie cu placebo, la 265 de pacienți cu carcinom ovarian seros cu grad înalt, recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină (136 cu olaparib și 129 cu placebo), care au avut răspuns (CR sau PR) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină. Obiectivul primar a fost SFP pe baza evaluării investigatorilor utilizând RECIST 1.0. Măsurile obiectivelor secundare de eficacitate au inclus SG, rata controlului bolii (DCR) definită prin CR/PR + SD (boală stabilă), HRQoL și simptomele asociate bolii. De asemenea, au fost realizate analize exploratorii privind TFST și TSST.

Au fost înrolate pacienți care au prezentat recidivă la >6 luni de la finalizarea penultimului regim chimioterapic pe bază de platină. Pentru înrolare nu a fost necesară dovada prezenței mutației *BRCA* (statusul mutației *BRCA* a fost determinat retrospectiv pentru unele pacienți). Nu au fost incluse pacientele care avuseseră anterior tratament cu olaparib sau cu alt inhibitor PARP. A fost permis tratamentul anterior cu bevacizumab, mai puțin în ultimul regim terapeutic imediat înainte de randomizare. Reluarea tratamentului cu olaparib nu a fost permisă după progresia în timpul administrării olaparib.

Pacienții cu mutație *BRCA* au fost identificați prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau cu testul Myriad CLIA Integrated *BRCA*Analysis<sup>®</sup> sau prin analiza unei probe tumorale cu un test local sau prin analiza unei probe tumorale cu un test realizat de Foundation Medicine. Rearanjamente importante ale genei *BRCA* au fost detectate la 7,4% (10/136) pacienți randomizați.

Caracteristicile demografice și de referință au fost, în general, bine echilibrate între brațele cu olaparib și placebo. Vârsta mediană a fost de 59 de ani în ambele brațe. Cancerul ovarian a fost tumora primară la > 86% dintre pacienți. În brațul cu olaparib, 44% dintre pacienți au avut doar 2 linii anterioare de tratament, 56% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. În brațul placebo, 49% dintre pacienți au primit doar 2 linii anterioare, 51% primind 3 sau mai multe linii anterioare de tratament.

Majoritatea pacienților au avut status de performanță ECOG 0 (77%). Intervalul fără platină a fost > 12 luni la 60% și > 6-12 luni la 40% dintre pacienți. Răspunsul la chimioterapia anterioară cu compuși cu platină a fost complet la 45% și parțial la 55% dintre pacienți. În brațele cu olaparib și placebo, 6% și respectiv 5% dintre pacienți au urmat anterior tratament cu bevacizumab

A fost atins obiectivul primar al studiului, demonstrând îmbunătățirea semnificativă statistic și relevantă clinic a SFP cu olaparib comparativ cu placebo în populația generală, cu RR 0,35 (95% ÎI; 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 luni cu olaparib versus 4,8 luni cu placebo). La analiza finală (data limită 9 mai 2016), pentru SG la maturitatea datelor 79%, rata riscului pentru olaparib comparativ cu placebo a fost 0,73 (95% ÎI 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  (nu a fost atins nivelul pre-specificat de semnificație statistică  $< 0,0095$ ); mediana 29,8 luni cu olaparib versus 27,8 luni cu placebo). În grupul cu olaparib, 23,5% ( $n = 32/136$ ) dintre pacienți au continuat tratamentul pe o perioadă  $\geq 2$  ani, comparativ cu 3,9% ( $n = 5/128$ ) în grupul cu placebo. Deși numărul pacienților a fost mic, 13,2% ( $n = 18/136$ ) dintre pacienții tratați cu olaparib au continuat tratamentul pe o perioadă  $\geq 5$  ani, comparativ cu 0,8% ( $n = 1/128$ ) din grupul placebo.

Analiza pe subgrupuri planificată anterior a identificat pacienții cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA 1/2* ( $n = 136$ , 51,3%, inclusiv 20 de pacienți cu mutație somatică *BRCA 1/2* tumorală) ca subgrupul cu cel mai mare beneficiu clinic la administrarea olaparib în monoterapie, ca tratament de întreținere. De asemenea, a fost observat un beneficiu clinic important, deși de o amploare mai redusă, la pacienții cu *BRCA 1/2* de tip sălbatic/variante cu semnificație incertă (*BRCA wt/VUS*). Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri.

Sumarul rezultatelor obiectivului primar la pacienții cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS* din Studiul 19 sunt prezentate pe scurt în Tabelul 4 și pentru toate pacienții din Studiul 19 în Tabelul 4 și Figura 2.

Tabelul 4 Sumarul rezultatelor obiectivului primar pentru toate pacienții din Studiul 19 și la cele cu mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS*

	Toate pacienții <sup>a</sup>		Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
<b>SFP – data limită 30 iunie 2010</b>						
Număr evenimente: număr total pacienți (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	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)
RR (95% ÎI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valoare p (bi-direcțional)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	
<b>SG – data limită 9 mai 2016</b>						

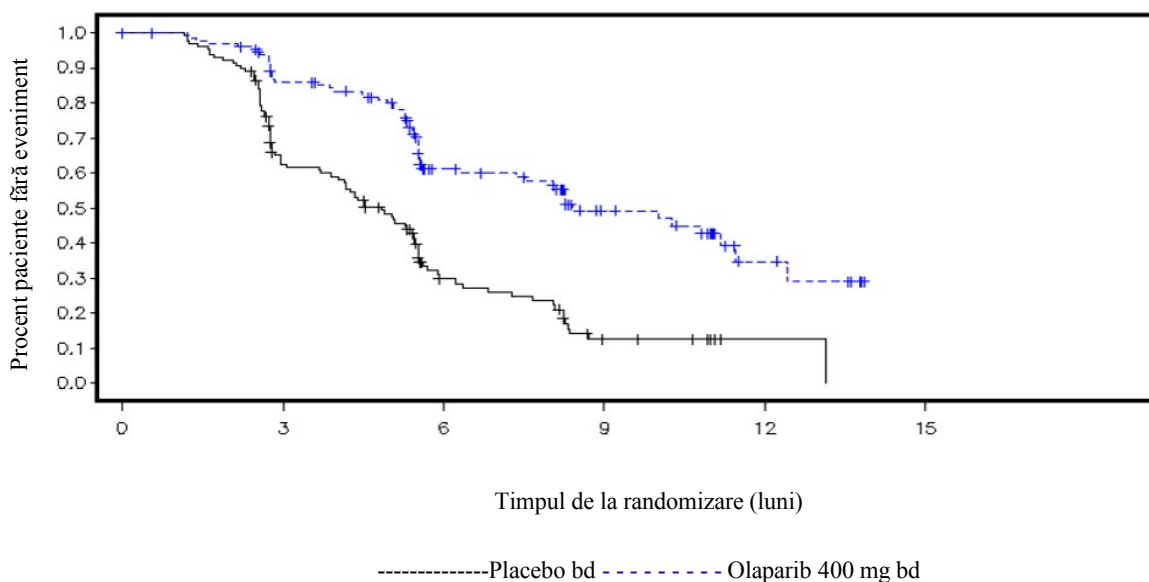
<sup>a</sup> Toate pacienții incluse în următoarele subgrupuri: cu mutație *BRCA 1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* și cu status *BRCA* necunoscut (11 pacienți cu status necunoscut, datele nu sunt prezentate în tabel).

<sup>b</sup> RR=Rata de risc. O valoare  $< 1$  este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proporțional, cu factori pentru tratament, descendența etnică, sensibilitatea la medicamente pe bază de platină și răspunsul la ultima terapie pe bază de platină.

SFP Supraviețuire fără progresie; ÎI Interval de încredere; NR Nu a fost atins;

Figura 2 Studiul 19: Grafic Kaplan Meier privind SFP în populația FAS (maturitate 58% - evaluarea investigatorilor), data limită 30 iunie 2010





Număr paciente la risc:

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

bd de două ori pe zi; FAS Setul complet de analiză; SFP Supraviețuire fără progresie

Un rezumat al rezultatelor obiectivelor secundare principale la paciențele cu carcinom ovarian recidivat sensibil la medicamente pe bază de platină și mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS* din Studiul 19 sunt prezentate pe scurt în Tabelul 5 și pentru toate paciențele din Studiul 19 în Tabelul 5 și Figura 3.

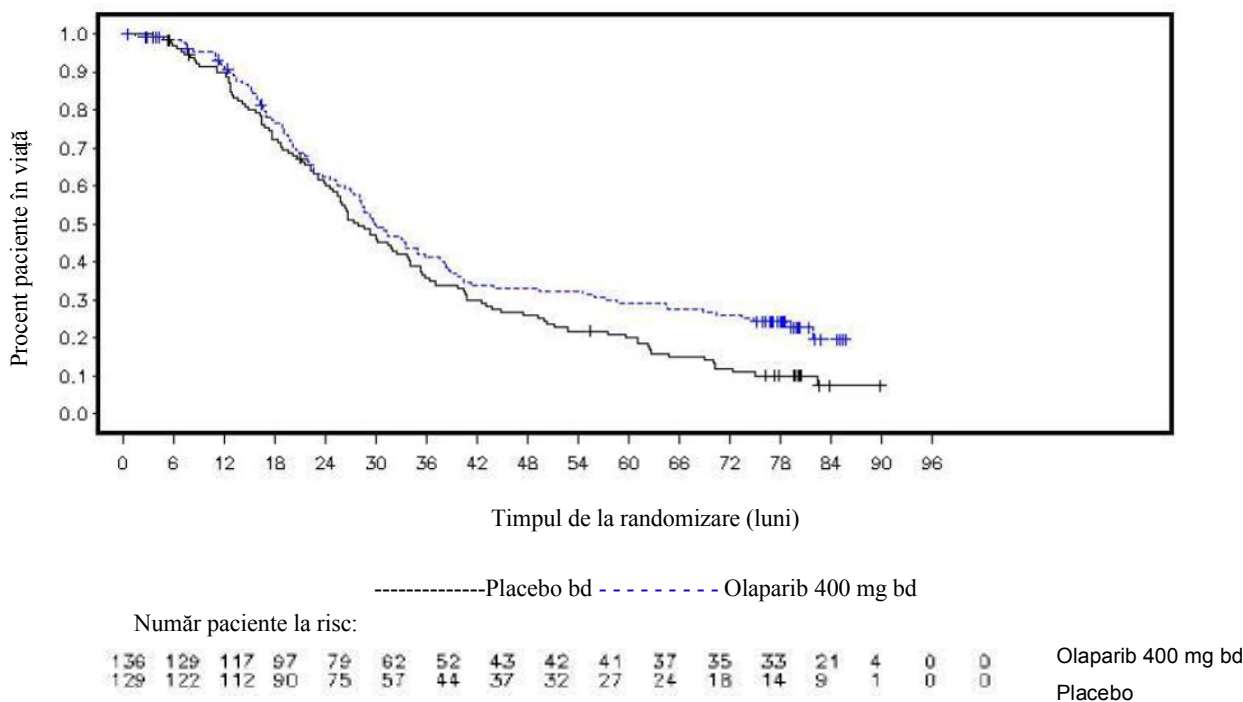
Tabelul 5 Sumarul principalelor rezultate ale obiectivelor secundare principale date pentru toate paciențele din Studiul 19 și la cele cu mutație *BRCA1/2* și *BRCA1/2 wt/VUS*

	Toate paciențele <sup>a</sup>		Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
<b>SG – data limită 9 mai 2016</b>						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Timpul median (luni) (95% Î)	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)
RR (95% Î) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Valoare p* (bi-direcțional)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>TFST – data limită 9 mai 2016</b>						
Număr evenimente: număr total paciente (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Toate pacientele <sup>a</sup>		Cu mutație <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo	Olaparib capsule 400 mg de două ori pe zi	Placebo
Timpul median (luni) (95% Î)	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)
RR (95% Î) <sup>b</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Valoare p* (bi-direcțional)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

- \* Nu a fost stabilită nicio strategie de testare multiplă pentru analiza pe subgrupuri sau pentru toate pacientele TFST
- <sup>a</sup> Toate pacientele incluse în următoarele subgrupuri: cu mutație *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* și cu status *BRCA 1/2* necunoscut (11 paciente cu status necunoscut, datele nu sunt prezentate în tabel).
- <sup>b</sup> RR=Rata de risc. O valoare <1 este în favoarea olaparib. Analiza a fost realizată cu ajutorul unui model Cox al riscului proporțional, cu factori pentru tratament, descendența etnică, sensibilitatea la medicamente pe bază de platină și răspunsul la ultima terapie pe bază de platină.
- <sup>c</sup> Aproximativ un sfert dintre pacientele din subgrupul cu mutație *BRCA*, care au primit placebo (14/62; 22,6%) au fost tratate ulterior cu un inhibitor PARP.
- SG Supraviețuire generală; Î Interval de încredere; TSST Timpul de la randomizare până la al doilea tratament subsecvent sau deces

Figura 3 Studiul 19: Grafic Kaplan Meier privind SG în populația FAS (maturitate 79%), data limită 9 mai 2016



bd de două ori pe zi; FAS Setul complet de analiză; SG Supraviețuire generală

La momentul analizei SFP, durata medie a tratamentului a fost de 8 luni pentru olaparib și 4 luni pentru placebo. La majoritatea pacienților a fost menținută doza inițială de olaparib 400 mg de două ori pe zi. Incidența cazurilor de întrerupere, reducere și oprire a administrării din cauza unui eveniment advers a fost 34,6%, 25,7% și, respectiv, 5,9%. Întreruperea administrării și reducerea dozei au apărut mai frecvent în primele 3 luni. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării sau reducerea dozei au fost greața, anemia, vărsăturile, neutropenia și fatigabilitatea. Incidența reacțiilor adverse tip anemie a fost de 22,8% (grad CTCAE  $\geq 3$  7,4%).

În informațiile raportate de pacienți "Patient-reported outcome (PRO)" nu a existat nicio diferență între olaparib și placebo, conform evaluării prin modificarea față de momentul inițial a indexului evoluției în studiu (TOI) din cadrul evaluării funcționale a terapiei în cancerul ovarian (FACT-O).

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynparza la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian (cu excepția rhabdomyosarcomului și tumorilor de celule stem) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica olaparib în doză de 300 mg comprimate de două ori pe zi se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de  $\sim 7$  l/h, un volum aparent de distribuție de  $\sim 158$  litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 15 ore. În administrări repetate, a fost observată o rată de 1,8 pentru ASC acumulării medicamentului, iar FC a fost dependentă de timp într-o mică măsură.

### Absorbție

După administrarea orală a olaparib sub formă de comprimate (2 x 150 mg), absorbția este rapidă, cu un vârf al concentrației plasmatice observat în general la 1,5 ore după administrare.

Administrarea concomitentă cu alimente a diminuat rata de absorbție (întârziere  $t_{max}$  cu 2,5 ore și reducerea  $C_{max}$  cu aproximativ 21%), dar nu a influențat semnificativ absorbția olaparib (ASC a crescut cu 8%). Astfel, Lynparza poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Legarea *in vitro* de proteinele plasmatice este de aproximativ 82% la 10  $\mu\text{g/ml}$ , care este aproximativ  $C_{max}$ .

*In vitro*, legarea olaparib de proteinele din plasma umană a fost dependentă de doză; fracția legată a fost de aproximativ 91% la 1  $\mu\text{g/ml}$ , scăzând la 82% la 10  $\mu\text{g/ml}$  și la 70% la 40  $\mu\text{g/ml}$ . În soluțiile de proteine purificate, fracția de olaparib legată de albumină a fost de aproximativ 56%, care a fost independentă de concentrația de olaparib. Utilizând aceeași metodă, fracția legată de glicoproteina alfa-1 acidă a fost 29% la 10  $\mu\text{g/ml}$ , cu o tendință de scădere a legării la concentrații mai mari.

### Metabolizare

*In vitro*, CYP3A4/5 s-au dovedit principalele complexe enzimatică răspunzătoare de metabolismul olaparib (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală la femei a unei doze de olaparib marcat  $^{14}\text{C}$ , olaparib în formă nemodificată a fost răspunzător pentru majoritatea cantității de radioactivitate în plasmă (70%) și a fost componenta majoră care a fost recuperată atât din urină, cât și din fecale (15% și, respectiv, 6% din doză). Olaparib suferă o metabolizare extensivă. În cea mai mare măsură, metabolizarea a fost atribuită reacțiilor de oxidare cu un număr de componente produse în urma conjugării de tip glucuronidat sau sulfat. Au fost detectați în plasmă, urină și fecale până la 20, 37 și, respectiv, 20 de metaboliți, majoritatea reprezentând  $<1\%$  din doză. Componentele majore din circulație au fost un fragment piperazin-3-ol cu

inel deschis și doi metaboliți mono-oxigenați (fiecare ~10%), unul dintre metaboliți fiind, de asemenea, excretat majoritar (6% din radioactivitatea regăsită la nivel urinar și 5% din radioactivitate în materiile fecale).

*In vitro*, olaparib a determinat inhibare redusă/absentă a enzimelor din complexe UGT2B7 sau CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1 și nu se anticipează că ar fi un inhibitor dependent de timp semnificativ clinic al niciuneia dintre enzimele complexelor CYP. Olaparib a inhibat UGT1A1 *in vitro*, cu toate acestea, simulările PBPK sugerează că acest aspect nu are importanță clinică. *In vitro*, olaparib este substrat pentru transportorul de eflux P-gp, cu toate acestea, este puțin probabil ca aceasta să aibă semnificație clinică (vezi pct. 4.5).

De asemenea, datele *in vitro* au arătat că olaparib nu este substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP sau MRP2 și nu este inhibitor al OATP1B3, OAT1 sau MRP2.

### Eliminare

După administrarea unei singure doze de <sup>14</sup>C-olaparib, ~86% din radioactivitate a fost recuperată într-o perioadă de 7 zile, ~44% în urină și ~42% în materiile fecale. Majoritatea substanței a fost excretată sub formă de metaboliți.

### Grupe speciale de pacienți

În analizele populaționale de FC, vârsta pacientelor, greutatea corporală sau rasa (inclusiv pacienți de rasă albă și pacienți japonezi) nu au fost covariate semnificative.

### *Insuficiență renală*

La pacientele cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 51 și 80 ml/min), ASC a crescut cu 24% iar C<sub>max</sub> cu 15% comparativ cu pacientele cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de Lynparza la pacientele cu insuficiență renală ușoară.

La pacientele cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), ASC a crescut cu 44% iar C<sub>max</sub> cu 26% comparativ cu pacientele cu funcție renală normală. Este recomandată ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.2).

Nu există date pentru administrare la pacienți cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

### *Insuficiență hepatică*

La pacientele cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), ASC a crescut cu 15% iar C<sub>max</sub> cu 13%, iar la pacientele cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), ASC a crescut cu 8% și C<sub>max</sub> a scăzut cu 13%, comparativ cu pacientele cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozelor de Lynparza la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Nu există date pentru utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

### Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii care să investigheze farmacocinetica olaparib la copii și adolescenți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Genotoxicitate

Olaparib nu a demonstrat că prezintă potențial mutagenic, dar a fost clastogenic *in vitro* la celulele provenite de la mamifere. În administrare orală la șobolani, olaparib a indus formarea de micronuclei în măduva osoasă. Clastogenitatea este consistentă cu activitatea farmacologică cunoscută a olaparib și indică un potențial pentru genotoxicitate la om.

### Toxicitatea după doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de până la 6 luni, la șobolani și câini, dozele zilnice orale de olaparib au fost bine tolerate. Organul considerat țintă principală majoră pentru toxicitate, la ambele specii, a fost măduva osoasă, cu modificări asociate ale parametrilor hematologici în sângele periferic. Aceste modificări au fost reversibile în 4 săptămâni de la oprirea administrării. De asemenea, la șobolani au fost observate efecte degenerative minime la nivelul tractului gastrointestinal. Aceste rezultate au apărut la expuneri sub cele observate în administrarea la om. Studiile asupra celulelor măduvei osoase umane au arătat că expunerea directă la olaparib poate determina toxicitate asupra celulelor măduvei osoase, în determinările *ex vivo*.

### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra fertilității la femelele de șobolan cărora li s-a administrat olaparib până la momentul implantării, deși a fost observată o receptivitate sexuală amplificată în unele cazuri, performanța sexuală și rata de gestație nu au fost influențate. Totuși, a existat o ușoară scădere a supraviețuirii embriofetale.

În studiile asupra dezvoltării embriofetale la șobolan și la valori ale dozelor care nu a indus toxicitate maternă semnificativă, olaparib a determinat scăderea supraviețuirii embriofetale, scăderea ponderală a fetoșilor și apariția unor anomalii de dezvoltare fetală, inclusiv malformații majore oftalmice (de exemplu anoftalmie, microftalmie), malformații vertebrale/costale și anomalii viscerale sau osoase.

### Carcinogenitate

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate cu olaparib.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Copovidonă  
Siliciu coloidal anhidru  
Manitol  
Fumarat de stearyl sodic

#### Film

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titaniu (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172) (numai pentru comprimatele de 150 mg)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere neperforate Alu/Alu cu câte 8 comprimate filmate.

Mărimea de ambalaj:

56 comprimate filmate (7 blistere).

Ambalaj multiplu cu 112 comprimate filmate (2 ambalaje a 56 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de scădere la minimum a riscului).

### **• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
SPA de eficacitate: În scopul confirmării suplimentare a eficacității olaparib la pacientele cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului D0816C00002, un studiu de fază III randomizat, multicentric, dublu orb, placebo controlat.	



Raportul studiului clinic trebuie depus până la:	Iunie 2020
SPA de eficacitate: În scopul definirii în continuare a eficacității olaparib la pacientele cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA, DAPP trebuie să realizeze și să depună rezultatele unui studiu deschis de fază IV, cu un singur braț, nerandomizat, multicentric la pacientele cu carcinom ovarian recidivant, sensibil la medicamente pe bază de platină, cu răspuns complet sau parțial la chimioterapie pe bază de platină, și care prezintă pierderea funcției mutației (mutațiilor) BRCA germinale sau somatice.	
Raportul studiului clinic trebuie depus până la:	Septembrie 2018
SPA de eficacitate: Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea olaparib în tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian de grad înalt recidivat, sensibil la compuși cu platină, cu mutație <i>BRCA</i> non-germinală și pentru a investiga biomarkerii predictivi în cadrul acestui grup de paciente, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului D0816C00020 (OPINION), un studiu de fază IIIb, cu un singur braț, deschis, multicentric referitor la terapia de întreținere în cancer ovarian sensibil la medicamente pe bază de platină, cu mutație BRCA non-germinală, la paciente cu răspuns complet sau parțial la chimioterapia pe bază de platină.	
Raportul studiului clinic trebuie depus până la:	Iunie 2021

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 50 mg capsule  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține olaparib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Capsulă**

448 capsule (4 flacoane a câte 112 capsule)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza comprimate decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON/ETICHETĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 50 mg capsule  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține olaparib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă  
112 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza comprimate decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 100 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
56 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 150 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
56 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU – inclusiv cutia albastră**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 100 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 112 (2 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU – inclusiv cutia albastră**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 150 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu: 112 (2 ambalaje a 56) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIA DIN INTERIOR – fără cutia albastră**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 100 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

56 comprimate filmate

Componentă a ambalajului multiplu, a nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIA DIN INTERIOR – fără cutia albastră**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 150 mg comprimate filmate  
olaparib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține olaparib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

56 comprimate filmate

Componentă a ambalajului multiplu, a nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu treceți la Lynparza capsule decât dacă așa vă spune medicul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/959/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 100 mg comprimate  
olaparib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lynparza 150 mg comprimate  
olaparib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Lynparza 50 mg capsule olaparib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza
3. Cum să luați Lynparza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lynparza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

##### Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

Lynparza conține substanța activă olaparib. Olaparib este un tip de medicament folosit în tratamentul cancerului denumit inhibitor PARP (inhibitor de poli [adenozin difosfat-riboză] polimerază).

La pacienții cu mutații (modificări) ale anumitor gene, numite *BRCA* (gena predispoziției la cancerul de sân), care prezintă riscul de a dezvolta anumite forme de cancer, inhibitorii PARP pot determina moartea celulelor canceroase prin blocarea enzimei care ajută la repararea ADN.

##### Pentru ce se utilizează Lynparza

Lynparza este utilizat pentru tratamentul unui tip de cancer ovarian denumit “cancer ovarian cu mutație *BRCA*”. Este utilizat după ce se observă răspunsul cancerului la un tratament anterior cu chimioterapie standard constând în medicamente pe bază de platină. Pentru a determina dacă aveți cancer cu mutație *BRCA* se utilizează un test.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza

##### Nu luați Lynparza:

- dacă sunteți alergică la olaparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)

- dacă alăptați (vezi punctul 2 de mai jos pentru informații suplimentare).

Nu luați Lynparza dacă în cazul dumneavoastră se aplică oricare dintre cele de mai sus. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Lynparza.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați tratamentul sau în timpul tratamentului cu Lynparza, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți un număr scăzut de celule ale sângelui la analize. Acestea includ un număr scăzut de globule roșii sau albe sau un număr scăzut de plachete sanguine. Vezi punctul 4 pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse, inclusiv despre semnele și simptomele la care trebuie să fiți atentă (de exemplu, febră sau infecție, echimoze sau sângerări). Rar, acestea ar putea fi semnul unor probleme mai grave la nivelul măduvei osoase denumite ‘sindrom mielodisplazic’ (SMD) sau ‘leucemie mieloidă acută’ (LMA).
- dacă prezentați orice simptome noi sau agravate de tipul dificultăți de respirație, tuse sau wheezing (respirație șuierătoare). Un număr mic de pacienți tratați cu Lynparza au raportat inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită). Pneumonita reprezintă o afecțiune gravă care necesită frecvent tratament efectuat în spital.

Dacă credeți că oricare dintre cele mai sus ar putea să se aplice în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte sau în timpul tratamentului cu Lynparza.

### **Teste și verificări**

Medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Lynparza.

Veți face teste de sânge:

- înainte de începerea tratamentului
- în fiecare lună în timpul primului an de tratament
- la intervale regulate decise de medicul dumneavoastră după primul an de tratament.

Dacă numărul de celule ale sângelui scade la o anumită valoare, ați putea avea nevoie de o transfuzie de sânge (adică vi se administrează sânge sau produse derivate din sânge de la un donator).

### **Lynparza împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Aceasta deoarece Lynparza poate afecta modul în care alte medicamente acționează. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care Lynparza acționează.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați sau planificați să luați oricare dintre următoarele medicamente:

- orice alte medicamente utilizate în tratamentul cancerului
- un vaccin sau un medicament care suprimă sistemul imunitar, deoarece ar putea fi nevoie să fiți atent monitorizată
- itraconazol, fluconazol – utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice
- telitromicină, claritromicină, eritromicină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- inhibitori de protează amplificați cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, elfavirenz - utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, inclusiv HIV
- rifampicină, rifapentină, rifabutină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoză (TBC)
- fenitoină, carbamazepină, fenobarbital – utilizate ca sedative sau pentru tratamentul crizelor convulsive (convulsii) și epilepsiei



- remedii pe bază de plante, care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) – utilizate în principal în depresie
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan - utilizate pentru tratamentul bolilor inimii sau al valorilor crescute ale tensiunii arteriale
- bosentan – utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale pulmonare crescute
- statine, de exemplu simvastatină, pravastatină, rosuvastatină – utilizate pentru scăderea concentrațiilor colesterolului din sânge
- dabigatran – utilizat pentru a subția sângele
- glibenclamidă, metformin, repaglinidă – utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat
- alcaloizi de ergot – utilizați în tratamentul migrenelor și durerilor de cap
- fentanil – utilizat pentru tratamentul durerilor în cancer
- pimozidă, quetiapină – utilizate pentru tratamentul problemelor de sănătate mentală
- cisapridă – utilizată pentru tratamentul problemelor stomacului
- colchicina – utilizată pentru tratamentul gutei
- ciclosporină, sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru supresia sistemului imun
- metotrexat – utilizat pentru tratamentul cancerului, artritei reumatoide și psoriazisului.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus sau orice alt medicament. Medicamentele enumerate aici pot să nu fie singurele care influențează Lynparza.

### **Lynparza împreună cu băuturi**

Nu beți suc de grapefruit cât timp sunteți în tratament cu Lynparza. Aceasta poate afecta modul în care acționează medicamentul.

### **Contracepția, sarcina și alăptarea**

- Nu trebuie să luați Lynparza dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece ar putea face rău copilului nenăscut.
- Nu trebuie să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați acest medicament. În perioada în care utilizați acest medicament și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente. Nu se cunoaște dacă Lynparza scade eficiența unor contraceptive hormonale. Vă rugăm, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale, întrucât medicul vă poate recomanda o metodă contraceptivă suplimentară non-hormonală.
- Trebuie să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Lynparza, la intervale regulate în timpul tratamentului și la 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Nu se cunoaște dacă Lynparza trece în laptele matern. Nu alăptați dacă luați Lynparza și timp de 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă intenționați să alăptați, spuneți-i medicului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Lynparza poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețită, slăbită sau obosită după ce luați Lynparza.

## **3. Cum să luați Lynparza**

Medicul dumneavoastră v-a prescris tratament cu Lynparza **capsule**. Vă rugăm să țineți cont că Lynparza este disponibil și sub formă de **comprimate** de 100 mg și 150 mg.

- Dozele de Lynparza capsule și comprimate nu sunt la fel.

Dacă luați o doză greșită sau un comprimat în loc de o capsulă, este posibil ca Lynparza să nu acționeze corespunzător sau să apară mai multe reacții adverse.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigură.

#### **Cum să luați**

- Luați câte o doză (8 capsule) de Lynparza oral, cu apă, o dată dimineața și o dată seara.
- Luați Lynparza la cel puțin o oră după masă. Este de preferat să nu mâncați 2 ore după ce luați Lynparza.

#### **Cât să luați**

- Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de Lynparza să luați. Este important să luați în fiecare zi doza totală recomandată. Continuați să faceți acest lucru cât de mult vă spune medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.
- Doza recomandată în mod obișnuit este de 8 capsule (400 mg) administrate oral, de două ori pe zi (în total 16 capsule în fiecare zi).

#### **Medicul dumneavoastră ar putea să prescrie o doză diferită dacă:**

- aveți probleme cu rinichii. Veți fi rugată să luați 6 capsule (300 mg) de două ori pe zi – în total, 12 capsule în fiecare zi.
- luați anumite medicamente care ar putea influența Lynparza (vezi pct. 2).
- aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu Lynparza (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră ar putea să vă reducă doza sau să oprească tratamentul, fie pe o perioadă scurtă de timp, fie permanent.

#### **Dacă luați mai mult Lynparza decât trebuie**

Dacă luați mai multe doze de Lynparza decât cele prescrise în mod obișnuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

#### **Dacă uitați să luați Lynparza**

Dacă uitați să luați Lynparza, luați următoarea doză normal, conform schemei de tratament. Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de lipsă de aer, senzație de oboseală foarte mare, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi simptome ale scăderii numărului de celule roșii din sânge (anemie).

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- reacții alergice (de exemplu, urticarie, dificultăți la respirație sau înghițire, amețeli, care sunt semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate).

#### **Alte reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață

- vărsături
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- indigestie sau arsuri (dispepsie)
- pierderea apetitului alimentar
- durere de cap
- modificarea gustului alimentelor (disgeuzie)
- senzație de amețală
- tuse
- diaree – dacă devine severă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- erupție trecătoare pe piele sau erupție cu prurit pe piele umflată, înroșită (dermatită)
- inflamație a gurii (stomatită)
- durere la nivelul stomacului, sub coaste (durere în abdomenul superior).

Reacții adverse **frecvente** care pot să apară la analizele de sânge:

- scăderea numărului de trombocite din sânge (trombocitopenie) – ați putea să observați următoarele simptome:
  - vânătăi sau sângerări mai lungi decât în mod normal, dacă vă răniți
- număr mic de celule albe în sânge (leucopenie, neutropenie sau limfopenie), care ar putea să vă reducă capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor și ar putea fi asociate cu febră
- creșterea creatininei din sânge – această analiză este utilizată pentru a verifica cum funcționează rinichii dumneavoastră.

Reacții adverse **mai puțin frecvente** care pot să apară la analizele de sânge:

- creșterea dimensiunii celulelor roșii din sânge (fără să fie asociată cu niciun alt simptom).

În primul an de tratament, medicul dumneavoastră vă va testa probe din sânge în fiecare lună și la intervale regulate în continuare. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă sunt modificări ale analizelor de sânge care ar necesita tratament.

Anunțați medicul imediat dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)** Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Lynparza**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela. Aruncați toate capsulele care au fost congelate.

Dacă preferați, puteți păstra capsulele de Lynparza în afara frigiderului până la 3 luni (la temperaturi sub 30°C). După această perioadă, capsulele care nu au fost utilizate trebuie aruncate. Este recomandat să vă notați data la care capsulele sunt scoase din frigider și data după care ar trebui să fie aruncate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Lynparza

Substanța activă este olaparib. Fiecare capsulă conține 50 mg de olaparib.

Alte ingrediente (excipienți) sunt:

- Conținutul capsulei: lauroil macrogol-32 gliceride.
- Învelișul capsulei: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), gumă de gelan, (E 418), acetat de potasiu.
- Cerneala de inscripționare: shellac, oxid de fer negru (E 172).

### Cum arată Lynparza și conținutul ambalajului

Lynparza este sub formă de capsule albe, opace, inscripționate cu “OLAPARIB 50 mg” și sigla AstraZeneca cu cerneală neagră.

Capsulele Lynparza este disponibil în flacoane PEİD de plastic care conțin 112 capsule. O cutie conține 448 capsule (4 flacoane conținând 112 capsule).

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### Danmark

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

#### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Lynparza 100 mg comprimate filmate Lynparza 150 mg comprimate filmate olaparib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza
3. Cum să luați Lynparza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lynparza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

##### Ce este Lynparza și pentru ce se utilizează

Lynparza conține substanța activă olaparib. Olaparib este un tip de medicament folosit în tratamentul cancerului denumit inhibitor PARP (inhibitor de poli [adenozin difosfat-riboză] polimerază).

Inhibitorii PARP pot să distrugă celulele canceroase care nu reușesc să repare ADN-ul deteriorat.

Aceste celule tumorale specifice pot fi identificate prin:

- răspunsul la chimioterapia pe bază de platină sau
- căutarea modificărilor genelor implicate în repararea ADN-ului, cum sunt genele *BRCA* (gena predispoziției la cancerul de sân).

##### Pentru ce se utilizează Lynparza

Lynparza este utilizat pentru tratamentul cancerului ovarian care a revenit (recidivat). Poate fi utilizat după ce cancerul a răspuns la tratamentul anterior cu chimioterapie standard cu medicamente pe bază de platină.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lynparza

##### Nu luați Lynparza:

- dacă sunteți alergică la olaparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6)
- dacă alăptați (vezi punctul 2 de mai jos pentru informații suplimentare).

Nu luați Lynparza dacă în cazul dumneavoastră se aplică oricare dintre cele de mai sus. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Lynparza.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați tratamentul sau în timpul tratamentului cu Lynparza, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți un număr scăzut de celule ale sângelui la analize. Acestea includ un număr scăzut de globule roșii sau albe sau un număr scăzut de plachete sanguine. Vezi punctul 4 pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse, inclusiv despre semnele și simptomele la care trebuie să fiți atentă (de exemplu, febră sau infecție, echimoze sau sângerări). Rar, acestea ar putea fi semnul unor probleme mai grave la nivelul măduvei osoase denumite ‘sindrom mielodisplazic’ (SMD) sau ‘leucemie mieloidă acută’ (LMA).
- dacă prezentați orice simptome noi sau agravate de tipul dificultăți de respirație, tuse sau wheezing (respirație șuierătoare). Un număr mic de paciente tratate cu Lynparza au raportat inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită). Pneumonita reprezintă o afecțiune gravă care necesită frecvent tratament efectuat în spital.

Dacă credeți că oricare dintre cele mai sus ar putea să se aplice în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte sau în timpul tratamentului cu Lynparza.

### **Teste și verificări**

Medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Lynparza.

Veți face teste de sânge:

- înainte de începerea tratamentului
- în fiecare lună în timpul primului an de tratament
- la intervale regulate decise de medicul dumneavoastră după primul an de tratament.

Dacă numărul de celule ale sângelui scade la o anumită valoare, ați putea avea nevoie de o transfuzie de sânge (adică vi se administrează sânge sau produse derivate din sânge de la un donator).

### **Lynparza împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Aceasta deoarece Lynparza poate afecta modul în care alte medicamente acționează. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care Lynparza acționează.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați sau planificați să luați oricare dintre următoarele medicamente:

- orice alte medicamente utilizate în tratamentul cancerului
- un vaccin sau un medicament care suprimă sistemul imunitar, deoarece ar putea fi nevoie să fiți atent monitorizată
- itraconazol, fluconazol – utilizați pentru tratamentul infecțiilor fungice
- telitromicină, claritromicină, eritromicină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- inhibitori de protează amplificați cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, elfavirenz - utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, inclusiv HIV
- rifampicină, rifapentină, rifabutină - utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoză (TBC)

- fenitoină, carbamazepină, fenobarbital – utilizate ca sedative sau pentru tratamentul crizelor convulsive (convulsii) și epilepsiei
- remedii pe bază de plante, care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) – utilizate în principal în depresie
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan - utilizate pentru tratamentul bolilor inimii sau al valorilor crescute ale tensiunii arteriale
- bosentan – utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale pulmonare crescute
- statine, de exemplu simvastatina, pravastatina, rosuvastatina – utilizate pentru scăderea concentrațiilor colesterolului din sânge
- dabigatran – utilizat pentru subțierea sângelui
- glibenclamidă, metformin, repaglinidă – utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat
- alcaloizi de ergot – utilizați în tratamentul migrenelor și durerilor de cap
- fentanil – utilizat pentru tratamentul durerilor în cancer
- pimozidă, quetiapină – utilizate pentru tratamentul problemelor de sănătate mentală
- cisapridă – utilizată pentru tratamentul problemelor stomacului
- colchicină – utilizată pentru tratamentul gutei
- ciclosporină, sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru supresia sistemului imun
- metotrexat – utilizat pentru tratamentul cancerului, artritei reumatoide și psoriazisului.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus sau orice alt medicament. Medicamentele enumerate aici pot să nu fie singurele care influențează Lynparza.

### **Lynparza împreună cu băuturi**

Nu beți suc de grapefruit cât timp sunteți în tratament cu Lynparza. Aceasta poate afecta modul în care acționează medicamentul.

### **Contracepția, sarcina și alăptarea**

- Nu trebuie să luați Lynparza dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta deoarece ar putea face rău copilului nenăscut.
- Nu trebuie să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați acest medicament. În perioada în care utilizați acest medicament și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente. Nu se cunoaște dacă Lynparza scade eficiența unor contraceptive hormonale. Vă rugăm, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați contraceptive hormonale, astfel încât acesta să vă poată recomanda o metodă contraceptivă suplimentară non-hormonală.
- Trebuie să efectuați un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Lynparza, la intervale regulate în timpul tratamentului și la 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Nu se cunoaște dacă Lynparza trece în laptele matern. Nu alăptați dacă luați Lynparza și timp de 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza. Dacă intenționați să alăptați, spuneți-i medicului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Lynparza poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă vă simțiți amețită, slăbită sau obosită după ce luați Lynparza.

## **3. Cum să luați Lynparza**

Medicul dumneavoastră v-a prescris tratament cu Lynparza **comprimate filmate**. Vă rugăm să țineți cont că Lynparza este disponibil și sub formă de **capsule** de 50 mg.

- Dozele de Lynparza comprimate și capsule nu sunt la fel.



- Dacă luați o doză greșită sau o capsulă în loc de un comprimat, este posibil ca Lynparza să nu acționeze corespunzător sau să apară mai multe reacții adverse.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigură.

### **Cum să luați**

- Înghițiți comprimatele Lynparza întregi, cu sau fără alimente.
- Luați Lynparza o dată dimineața și o dată seara.
- Nu mestecați, nu zdrobiți, nu dizolvați și nu secționați comprimatele, deoarece ar putea influența cât de repede ajunge medicamentul în organismul dumneavoastră.

### **Cât să luați**

- Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Lynparza să luați. Este important să luați în fiecare zi doza totală recomandată. Continuați să faceți acest lucru cât de mult vă spune medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.
- Doza recomandată în mod obișnuit este de 300 mg (2 comprimate x 150 mg) de două ori pe zi - în total, 4 comprimate în fiecare zi).

### **Medicul dumneavoastră ar putea să prescrie o doză diferită dacă:**

- aveți probleme cu rinichii. Veți fi rugată să luați 200 mg (2 comprimate x 100 mg) de două ori pe zi – în total, 4 comprimate în fiecare zi.
- luați anumite medicamente care ar putea influența Lynparza (vezi pct. 2).
- aveți anumite reacții adverse în timpul tratamentului cu Lynparza (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră ar putea să vă reducă doza sau să oprească tratamentul, fie pe o perioadă scurtă de timp, fie permanent.

### **Dacă luați mai mult Lynparza decât trebuie**

Dacă luați mai multe doze de Lynparza decât cele prescrise în mod obișnuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să luați Lynparza**

Dacă uitați să luați Lynparza, luați următoarea doză normal, conform schemei de tratament. Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de lipsă de aer, senzație de oboseală foarte mare, paloare a pielii sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi simptome ale scăderii numărului de celule roșii din sânge (anemie).

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- reacții alergice (de exemplu, urticarie, dificultăți la respirație sau înghițire, amețeli, care sunt semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate).

## Alte reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață
- vărsături
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- indigestie sau arsuri (dispepsie)
- pierderea apetitului alimentar
- durere de cap
- modificarea gustului alimentelor (disgeuzie)
- senzație de amețală
- tuse
- diaree – dacă devine severă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- erupție trecătoare pe piele sau erupție cu prurit pe piele umflată, înroșită (dermatită)
- inflamație a gurii (stomatită)
- durere la nivelul stomacului, sub coaste (durere în abdomenul superior).

Reacții adverse **frecvente** care pot să apară la analizele de sânge:

- scăderea numărului de trombocite din sânge (trombocitopenie) – ați putea să observați următoarele simptome:
  - vânătăi sau sângerări mai lungi decât în mod normal, dacă vă răniți
- număr mic de celule albe în sânge (leucopenie, neutropenie sau limfopenie), care ar putea să vă reducă capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor și ar putea fi asociate cu febră
- creșterea creatininei din sânge – această analiză este utilizată pentru a verifica cum funcționează rinichii dumneavoastră.

Reacții adverse **mai puțin frecvente** care pot să apară la analizele de sânge:

- creșterea dimensiunii celulelor roșii din sânge (fără să fie asociată cu niciun alt simptom).

În primul an de tratament, medicul dumneavoastră vă va testa probe din sânge în fiecare lună și la intervale regulate în continuare. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă sunt modificări ale analizelor de sânge care ar necesita tratament.

Anunțați medicul imediat dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul systemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#) Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Lynparza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Lynparza

Substanța activă este olaparib.

- Fiecare comprimat filmat Lynparza 100 mg conține 100 mg olaparib.
- Fiecare comprimat filmat Lynparza 150 mg conține 150 mg olaparib.

Alte ingrediente (excipienți) sunt:

- Nucleu: copovidonă, siliciu coloidal anhidru, manitol, fumarat de stearil sodic.
- Film: hipromeloză, macrogol 400, dioxid de titaniu (E171), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172) (numai pentru comprimatele de 150 mg).

### Cum arată Lynparza și conținutul ambalajului

Comprimatele de Lynparza 100 mg sunt sub formă de comprimate ovale, bi-convexe, de culoare galbenă până la galben închis, gravate cu 'OP100' pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Comprimatele de Lynparza 150 mg sunt sub formă de comprimate ovale, bi-convexe, de culoare verde până la verde/gri, gravate cu 'OP150' pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Lynparza este disponibil în ambalaje care conțin 56 de comprimate filmate (7 folii cu blistere a câte 8 comprimate fiecare) sau în ambalaje multiple care conțin 112 comprimate filmate (2 cutii a câte 56 comprimate).

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.