

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 50 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg olaparibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela, nepriehľadná tvrdá kapsula veľkosti 0, označená čiernym atramentom s „OLAPARIB 50 mg“ a logom AstraZeneca.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového serózneho karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu u dospelých pacientok s mutáciou génu *BRCA* (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Lynparzou sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

Pred začatím liečby Lynparzou musia mať pacientky potvrdenú mutáciu génu predisponujúceho k rakovine prsníka (*BRCA*) (buď germinatívnu alebo somatickú mutáciu nádorových buniek). Pri hodnotení stavu mutácie *BRCA* sa musí použiť validovaná metóda v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov (pozri časť 5.1).

U pacientok s nádormi so somatickou mutáciou génu *BRCA* sú k dispozícii obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Pacientkam s mutáciami *BRCA* sa má poskytnúť genetické poradenstvo v súlade s národnými usmerneniami.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Lynparzy je 400 mg (osem kapsúl) užívaných dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg.

Pacientky majú začať liečbu Lynparzou najneskôr 8 týždňov po absolvovaní poslednej dávky ich liečebného režimu obsahujúceho platínu.

V liečbe sa odporúča pokračovať až do progresie základného ochorenia. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnom nasadení liečby Lynparzou po relapse (pozri časť 5.1).

#### *Dôležité rozdiely v dávkovaní medzi kapsulami Lynparzy a tabletami Lynparzy*

Lynparza kapsuly (50 mg) sa nemajú použiť ako náhrada za Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) na báze miligram k miligramu kvôli rozdielom v dávkovaní a biologickej dostupnosti jednotlivých liekových foriem. Preto je potrebné riadiť sa špecifickými odporúčaniami pre dávkovanie jednotlivých liekových foriem.

#### *Vynechanie dávky*

Ak pacientka vynechá dávku Lynparzy, svoju ďalšiu zvyčajnú dávku má užiť v naplánovanom čase.

#### *Úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám*

Liečba môže byť prerušená za účelom zvládnutia nežiaducich reakcií, ako napríklad nauzea, vracanie, hnačka a anémia a môže sa zväziť zníženie dávky (pozri časť 4.8).

Odporúčané zníženie dávky je na 200 mg dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg).

Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, odporúča sa zníženie na 100 mg dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg).

#### *Úpravy dávky pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A*

Súbežné používanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa neodporúča a majú sa zväziť alternatívne liečivá. Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 150 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg). Ak je nevyhnutné súbežne podávať stredne silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 200 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg) (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Osobitné skupiny pacientok

##### *Staršie pacientky*

Pre staršie pacientky nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky. U pacientok vo veku 75 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Pre pacientky so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) je odporúčaná dávka Lynparzy 300 mg dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 600 mg) (pozri časť 5.2).

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientkam s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min).

Lynparza sa neodporúča používať u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientok neskúmali. Lynparza sa môže použiť u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek, len ak prínos preváži možné riziko a u pacientky sa má starostlivo sledovať funkcia obličiek a nežiaduce udalosti.

##### *Porucha funkcie pečene*

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientkam s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A alebo B) (pozri časť 5.2). Lynparza sa neodporúča používať u pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientok neskúmali.

#### *Pacientky inej rasy než kaukazskej*

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje u pacientok inej rasy než kaukazskej. Na základe etnickej príslušnosti však nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pacientky s výkonnostným stavom 2 až 4*

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje u pacientok s výkonnostným stavom 2 až 4.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Lynparzy u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Lynparza je na perorálne použitie.

Vzhľadom na účinok stravy na absorpciu olaparibu, pacientky by mali užívať Lynparzu najmenej jednu hodinu po jedle, a vyhnúť sa ďalšiemu jedlu aspoň 2 hodiny po užití.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie počas liečby a počas 1 mesiaca po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hematologická toxicita

U pacientok liečených Lynparzou sa hlásila hematologická toxicita, vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie, trombocytopenie a lymfopénie, zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2). Liečba Lynparzou sa u pacientok nemá začať, až kým nedôjde k úprave hematologickej toxicity spôsobenej predchádzajúcou antineoplastickou liečbou (hladiny hemoglobínu, krvných doštičiek a neutrofilov majú byť  $\leq$  CTCAE stupňa 1). Odporúča sa východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby (pozri časť 4.8).

Ak sa u pacientky vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a majú sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Pokiaľ krvné parametre pretrvávajú mimo normálnych klinických hodnôt aj po 4 týždňoch po prerušení dávkovania Lynparzy, odporúča sa vyšetrenie kostnej drene a/alebo cytogenetické vyšetrenie krvi.

#### Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

Výskyt myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloidnej leukémie (MDS/AML) u pacientok liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaníach, vrátane dlhodobého následného sledovania prežívania, bol  $< 1,5\%$  a väčšina udalostí mala fatálne následky. Dĺžka trvania liečby olaparibom u pacientok, u ktorých sa vyvinuli MDS/AML, siahala od  $< 6$  mesiacov do  $> 2$  rokov. Všetky pacientky mali faktory potenciálne prispievajúce k vzniku MDS/AML tým, že v minulosti dostávali chemoterapiu obsahujúcu platínu. Mnohé dostávali tiež ďalšie liečivá poškodzujúce DNA a rádioterapiu. Väčšina hlásení sa vyskytovala u nositeliek germinatívnej mutácie génu 1 alebo 2 predisponujúceho k rakovine prsníka (germlíne breast cancer susceptibility gene 1 or 2 mutation, *gBRCA1/2*). Niektoré z týchto pacientok mali v anamnéze predchádzajúcu rakovinu alebo dyspláziu kostnej drene. Ak sa počas liečby Lynparzou potvrdí MDS a/alebo AML, odporúča sa liečbu Lynparzou ukončiť a pacientku je potrebné vhodne liečiť.

#### Pneumonitída

U  $< 1,0\%$  pacientok liečených Lynparzou v klinických štúdiách sa hlásila pneumonitída, vrátane udalostí s fatálnymi následkami. Hlásenia pneumonitídy nemali typický klinický obraz a boli prekryté

viacerými predisponujúcimi faktormi (rakovina a/alebo metastázy v pľúcach, základné ochorenie pľúc, fajčenie v anamnéze a/alebo predchádzajúca chemoterapia a rádioterapia). Ak sa u pacientky objavia nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky, ako napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, alebo ak sa objaví abnormálny rádiologický nález v hrudníku, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a pacientka musí byť okamžite vyšetrená. Liečba Lynparzou sa musí ukončiť a pacientku je potrebné vhodne liečiť v prípade, že sa potvrdí pneumonitída.

#### Embryonálne-fetálna toxicita

Na základe svojho mechanizmu účinku (inhibícia PARP) môže Lynparza spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Predklinické štúdie u potkanov preukázali, že olaparib spôsobuje nežiaduce účinky na embryonálne-fetálne prežívanie a vyvoláva závažné malformácie plodu pri expozíciách nižších ako expozície, ktoré sú očakávané pri odporúčanej dávke 400 mg dvakrát denne u ľudí.

#### Gravidita/antikoncepcia

Lynparza sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy (pozri časť 4.6).

#### Interakcie

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný alebo stredne silný inhibítor CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča. V prípade, že je u pacientky už užívajúcej Lynparzu vyžadovaná liečba silným alebo stredne silným induktorom CYP3A, predpisujúci lekár si má byť vedomý toho, že účinnosť Lynparzy môže byť podstatne znížená (pozri časť 4.5).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

Klinické štúdie olaparibu v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi, vrátane liečiv poškodzujúcich DNA, naznačujú zosilnenie a predĺženie myelosupresívnej toxicity. Odporúčaná dávka pri monoterapii Lynparzou nie je vhodná pre kombináciu s myelosupresívnymi antineoplastickými liekmi.

Kombinácia olaparibu s očkovacími látkami alebo imunosupresívami sa neskúmala. Odporúča sa preto opatrnosť, ak sa tieto lieky podávajú súbežne s Lynparzou a pacientky majú byť starostlivo sledované.

#### Farmakokinetické interakcie

##### *Účinok iných liekov na olaparib*

CYP3A4/5 sú izoenzyмы prevažne zodpovedné za metabolický klírens olaparibu.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu itrakonazolu, známeho inhibítora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom zvýšilo priemernú  $C_{max}$  olaparibu o 42 % (90% IS: 33 – 52 %) a priemernú AUC o 170 % (90% IS: 144 – 197 %). Preto súbežné podávanie známych silných (napr. itrakonazol, telitromycín, klaritromycín, inhibítory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir) alebo stredne silných (napr. erytromycín, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibítorov tohto izoenzyému s Lynparzou sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak sa musia súbežne podávať silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť. Odporúčané zníženie dávky Lynparzy je na 150 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg) so silným inhibítorom CYP3A alebo na 200 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg) so stredne silným inhibítorom CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4). Taktiež sa neodporúča piť grapefruitovú šťavu počas liečby Lynparzou, keďže sa jedná o inhibítor CYP3A.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu rifampicínu, známeho induktora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom znížilo priemernú  $C_{max}$  olaparibu o 71 % (90% IS: 76 – 67 %) a priemernú

AUC o 87 % (90% IS: 89 – 84 %). Preto súbežné podávanie známych silných induktorov tohto izoenzýmu (napr. fenytoín, rifampicín, rifapentín, karbamazepín, nevirapín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) s Lynparzou sa neodporúča, pretože je možné, že účinnosť Lynparzy by mohla byť podstatne znížená. Rozsah vplyvu stredne silných až silných induktorov (napr. efavirenz, rifabutin) na expozíciu olaparibu nie je stanovený, preto sa súbežné podávanie Lynparzy s týmito liekmi takisto neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Účinok olaparibu na iné lieky*

Olaparib inhibuje CYP3A4 *in vitro* a predpokladá sa, že je mierny inhibítor CYP3A *in vivo*. Pri kombinácii olaparibu s citlivými substrátmi CYP3A alebo so substrátmi s úzkou terapeutickou šírkou (napr. simvastatín, cisaprid, cyklosporín, námeľové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapín) sa má preto postupovať s opatnosťou. U pacientov liečených substrátmi CYP3A s úzkou terapeutickou šírkou súbežne s olaparibom sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

V podmienkach *in vitro* sa preukázala indukcia CYP1A2, 2B6 a 3A4, pričom indukcia CYP2B6 je s najvyššou pravdepodobnosťou klinicky významného rozsahu. Potenciálny účinok olaparibu na indukciu CYP2C9, CYP2C19 a P-gp taktiež nie je možné vylúčiť. Preto pri súbežnom podávaní môže olaparib znížiť expozíciu substrátom týchto metabolických enzýmov a transportného proteínu. Účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť pri súbežnom podávaní s olaparibom znížená (pozri tiež časti 4.4 a 4.6).

Olaparib inhibuje efluxný transportér P-gp *in vitro* (IC<sub>50</sub> = 76 µmol/l), preto nie je možné vylúčiť, že olaparib môže spôsobiť klinicky významné liekové interakcie so substrátmi P-gp (napr. simvastatín, pravastatín, dabigatran, digoxín a kolchicín). U pacientov súbežne liečených týmto typom liekov sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

Preukázalo sa, že olaparib je inhibítorom BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K *in vitro*. Nie je možné vylúčiť, že olaparib môže zvýšiť expozíciu substrátom BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín), OATP1B1 (napr. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statíny a valsartan), OCT1 (napr. metformín), OCT2 (napr. sérový kreatinín), OAT3 (napr. furosemid a metotrexát), MATE1 (napr. metformín) a MATE2K (napr. metformín). Postupovať s opatnosťou sa má najmä v prípade, ak sa olaparib podáva v kombinácii s ktorýmkoľvek statínom.

#### *Kombinácia s anastrozolom, letrozolom a tamoxifénom*

Vykonala sa klinická štúdia na hodnotenie kombinácie olaparibu s anastrozolom, letrozolom alebo tamoxifénom. Nepozorovala sa žiadna významná interakcia s anastrozolom alebo letrozolom, zatiaľ čo tamoxifén znížil expozíciu olaparibu o 27 %. Klinický význam tohto účinku nie je známy. Olaparib nemá vplyv na farmakokinetiku tamoxifénu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú počas liečby Lynparzou otehotnieť a nesmú byť tehotné na začiatku liečby. Pred liečbou je potrebné urobiť tehotenský test u všetkých žien vo fertilnom veku. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy (pozri časť 4.4). Keďže nie je možné vylúčiť, že olaparib môže znížiť expozíciu substrátom CYP2C9 prostredníctvom enzýmovej indukcie, účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť znížená, ak sa podávajú súbežne s olaparibom. Preto je potrebné zvážiť počas liečby ďalšiu nehormonálnu metódu antikoncepcie a pravidelne robiť tehotenský test (pozri časť 4.5).

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane závažných teratogénnych účinkov a účinkov na embryonálno-fetálne prežívanie u potkanov pri maternálnych systémových expozíciách nižších ako sú systémové expozície pri terapeutických dávkach u ľudí (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití olaparibu u gravidných žien, avšak na základe spôsobu účinku olaparibu, sa Lynparza nesmie používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas 1

mesiacu po užití poslednej dávky Lynparzy nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. (Ďalšie informácie o používaní antikoncepcie a tehotenských testoch, pozri predchádzajúci odsek: „Ženy vo fertílno-m veku/antikoncepcia u žien“.)

#### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne štúdie na zvieratách o vylučovaní olaparibu do materského mlieka. Nie je známe, či sa olaparib/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Lynparza je kontraindikovaná počas dojčenia a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility. V štúdiách na zvieratách sa nepozoroval žiadny účinok na počatie, ale vyskytli sa nežiaduce účinky na embryonálne-fetálne prežívanie (pozri časť 5.3).

### 4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lynparza má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok užívajúcich Lynparzu sa môže objaviť únava, asténia alebo závrat. Pacientky, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov dodržiavať opatrnosť.

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia Lynparzou sa spájala s nežiaducimi reakciami zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si zvyčajne nevyžadujú ukončenie liečby. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientok dostávajúcich monoterapiu Lynparzou počas klinických skúšaní ( $\geq 10\%$ ) boli nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, únava, bolesť hlavy, dysgeúzia, znížená chuť do jedla, závrat a anémia.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil je založený na združených údajoch od 1 248 pacientok liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaníach v terapeutickej indikácii pri odporúčanej dávke.

V klinických skúšaníach u pacientok dostávajúcich monoterapiu Lynparzou, v ktorých bola známa expozícia pacientok, boli identifikované nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce liekové reakcie sú v tabuľke 1 uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a následne podľa preferovaných názvov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú preferované názvy zoradené podľa klesajúcej frekvencie a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	
	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><b>Veľmi časté</b> anémia<sup>a</sup></p> <p><b>Časté</b> neutropénia<sup>a</sup>, trombocytopenia<sup>a</sup>, leukopénia<sup>a</sup></p> <p><b>Menej časté</b> lymfopénia</p>	<p><b>Veľmi časté</b> anémia<sup>a</sup></p> <p><b>Časté</b> neutropénia<sup>a</sup>, trombocytopenia<sup>a</sup>, leukopénia<sup>a</sup></p> <p><b>Menej časté</b> lymfopénia</p>

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	
	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Poruchy imunitného systému	<b>Časté</b> vyrážka <sup>a</sup> <b>Menej časté</b> hypersenzitivita <sup>a</sup> , dermatitída <sup>a</sup>	-
Poruchy metabolizmu a výživy	<b>Veľmi časté</b> znížená chuť do jedla	<b>Menej časté</b> znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	<b>Veľmi časté</b> závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	<b>Menej časté</b> závrat, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<b>Veľmi časté</b> kašeľ <sup>a</sup>	<b>Menej časté</b> kašeľ <sup>a</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<b>Veľmi časté</b> vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia <b>Časté</b> stomatitída, bolesť v hornej časti brucha	<b>Časté</b> vracanie, hnačka, nauzea <b>Menej časté</b> stomatitída, bolesť v hornej časti brucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<b>Veľmi časté</b> únava (vrátane asténie)	<b>Časté</b> únava (vrátane asténie)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<b>Časté</b> zvýšenie kreatinínu v krvi <b>Menej časté</b> zvýšenie stredného objemu erytrocytov <sup>b</sup>	<b>Menej časté</b> zvýšenie kreatinínu v krvi

<sup>a</sup> Anémia zahŕňa tieto preferované názvy: anémia, zníženie hemoglobínu, zníženie počtu červených krviniek, erytropénia a zníženie hematokritu. Neutropénia zahŕňa tieto preferované názvy: neutropénia, granulocytopénia, zníženie počtu granulocytov a zníženie počtu neutrofilov, febrilná neutropénia, neutropenická infekcia a neutropenická sepsa. Trombocytopénia zahŕňa tieto preferované názvy: trombocytopénia, zníženie počtu krvných doštičiek, zníženie tvorby krvných doštičiek a zníženie trombokritu. Leukopénia zahŕňa tieto preferované názvy: leukopénia a zníženie počtu bielych krviniek. Kašeľ zahŕňa tieto preferované názvy: kašeľ a produktívny kašeľ. Vyrážka zahŕňa tieto preferované názvy: vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruriticná vyrážka, exfoliatívna vyrážka a generalizovaný erytém. Hypersenzitivita zahŕňa tieto preferované názvy: hypersenzitivita a lieková hypersenzitivita. Dermatitis zahŕňa tieto preferované názvy: dermatitída, alergická dermatitída a exfoliatívna dermatitída.

<sup>b</sup> Predstavuje výskyt laboratórných nálezov zvýšení stredného objemu erytrocytov z východiskovej hodnoty až nad hornú hranicu normálu (upper limit of normal, ULN), nie hlásených nežiaducich reakcií.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Hematologická toxicita*

Anémia a iné hematologické toxicity boli zvyčajne nízkeho stupňa závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), boli však hlásenia udalostí CTCAE stupňa 3 a vyššieho. Anémia bola najčastejšou nežiaducou reakciou CTCAE stupňa  $\geq 3$  hlásenou v klinických štúdiách. Medián času do prvého nástupu anémie bol približne 4 týždne (približne 7 týždňov pri udalostiach CTCAE stupňa  $\geq 3$ ). Anémia bola korigovaná prerušením dávkovania a znížením dávkovania (pozri časť 4.2), a podľa vhodnosti aj krvnou transfúziou. V štúdiu 19 bol výskyt anémie 22,8 % (7,4 % CTCAE stupňa  $\geq 3$ ) a výskyt prerušení dávkovania, zníženia dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 2,9 %, 3,7 % a 0 %, v uvedenom poradí; 10,3 % pacientok liečených olaparibom potrebovalo počas liečby jednu alebo viac krvných transfúzií. Medzi olaparibom a znížením hemoglobínu sa preukázala súvislosť týkajúca sa expozície a odpovede. V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (znížení) CTCAE stupňa  $\geq 2$  oproti východiskovým hodnotám 20 % pre hemoglobín, 15 % pre absolútny počet neutrofilov, 5 % pre krvné doštičky, 30 % pre lymfocyty a 20 % pre leukocyty (všetky % sú približné).



Výskyt zvýšení stredného objemu erytrocytov z nízkej alebo normálnej východiskovej hodnoty až nad ULN bol približne 55 %. Zdá sa, že hladiny sa vrátili do normálu po ukončení liečby a nemali žiadne klinické následky.

Na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby, ktorý by si mohol vyžadovať prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky a/alebo ďalšiu liečbu, sa odporúča východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Iné laboratórne nálezy*

V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (zvýšení) kreatinínu v krvi CTCAE stupňa  $\geq 2$  oproti východiskovým hodnotám približne 15 %. Údaje z dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie preukázali medián zvýšenia oproti východiskovej hodnote až do 23 %, ktorý bol konzistentný v priebehu času a k východiskovej hodnote sa vrátil po ukončení liečby, bez žiadnych zjavných klinických následkov. 90 % pacientok malo východiskové hodnoty kreatinínu CTCAE stupňa 0 a 10 % CTCAE stupňa 1.

#### *Nauzea a vracanie*

Nauzea sa spravidla hlásila veľmi skoro, u väčšiny pacientok s prvým nástupom v priebehu prvého mesiaca liečby Lynparzou. Vracanie sa hlásilo skoro, u väčšiny pacientok s prvým nástupom v priebehu prvých dvoch mesiacov liečby Lynparzou. Nauzea aj vracanie sa u väčšiny pacientok hlásili ako intermitentné a môžu byť zvládnuté prerušením dávkovania, znížením dávky a/alebo antiemetickou liečbou. Antiemetická profylaxia nie je potrebná.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne štúdie.

#### Iné osobitné skupiny pacientok

U starších pacientok (vo veku  $\geq 75$  rokov) a pacientok inej než kaukazskej rasy sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky predávkovania nie sú stanovené a v prípade predávkovania Lynparzou neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania majú lekári prijať všeobecné podporné opatrenia a pacientku liečiť symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX46

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly(ADP-ribózo)polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek *in vitro* a rast nádorov *in vivo*, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami.

PARP sú nevyhnutné pre efektívnu opravu jednovláknových zlomov DNA, pričom opravy indukované PARP vyžadujú, aby sa PARP po modifikácii chromatinu pozmenili a oddelili od DNA, čím sa uľahčí

prístup pre enzýmy bázevej excíznej opravy (base excision repair, BER). Keď sa olaparib naviaže na aktívne miesto PARP asociovanej s DNA, zabráňuje oddeleniu PARP a viaže ju k DNA, čím blokuje jej opravu. V replikujúcich sa bunkách to vedie k vzniku dvojlákových zlomov DNA (double strand breaks, DSB), keď replikačné vidlice dosiahnu adukt PARP-DNA. Reparácia homológnu rekombináciou (homologous recombination repair, HRR), ktorá vyžaduje funkčnosť génov *BRCA1* a *2*, je účinná pri oprave týchto DSB DNA v normálnych bunkách. V prípade neprítomnosti funkčných *BRCA1* alebo *2*, DSB DNA nemôžu byť opravené prostredníctvom HRR. Namiesto toho sa aktivujú alternatívne dráhy, ktoré sú náchylné ku chybám, ako napríklad dráha nehomológneho spájania koncov (non-homologous end joining, NHEJ), vedúce k zvýšenej nestabilite genómu. Po viacerých replikačných cykloch môže nestabilita genómu dosiahnuť neúnosnú úroveň, ktorá vedie k smrti rakovinovej bunky, vzhľadom k tomu, že rakovinové bunky majú v porovnaní s normálnymi bunkami vysokú mieru poškodenia DNA.

V *BRCA*-deficientných *in vivo* modeloch viedlo podávanie olaparibu po liečbe platinou k spomaleniu progresie nádoru a k zvýšeniu celkového prežívania v porovnaní s liečbou samostatnou platinou.

#### Detekcia mutácie *BRCA*

Pacientky sú vhodné na liečbu Lynparzou, pokiaľ majú potvrdenú patologickú alebo suspektnú patologickú mutáciu *BRCA* (t.j. mutácia, ktorá narúša normálnu funkciu génu) buď germinatívnu alebo somatickú (detekovanú použitím primerane validovanej metódy).

#### Klinická účinnosť

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby u pacientok s rekurentným seróznym karcinómom ovárií, vrátane Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, s vysokým gradingom, citlivým na platinu (platinum-sensitive relapsed, PSR), nasledujúcej po liečbe dvoma alebo viacerými režimami obsahujúcimi platinu, sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy II (štúdia 19). Štúdia porovnávala účinnosť udržiavacej liečby olaparibom, užívanej až do progresie ochorenia, oproti žiadnej udržiavacej liečbe u 265 pacientok (136 s olaparibom a 129 s placebom) s PSR seróznym karcinómom ovárií, ktoré odpovedali na liečbu (CR [úplná odpoveď] alebo PR [čiastočná odpoveď]), čo sa potvrdilo pomocou kritérií RECIST a/alebo pomocou kritérií CA-125 definovaných podľa GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) (najmenej 50% zníženie hladín CA-125 oproti poslednej vzorke pred liečbou, potvrdené o 28 dní neskôr) po absolvovaní dvoch alebo viacerých predchádzajúcich chemoterapií obsahujúcich platinu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS (progression-free survival, prežívanie bez progresie ochorenia) na základe hodnotenia skúšajúceho s použitím kritérií RECIST 1.0. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali OS (overall survival, celkové prežívanie), DCR (disease control rate, mieru kontroly ochorenia) definovanú ako potvrdená CR/PR + SD (stable disease, stabilizované ochorenie), HRQoL (health related quality of life, kvalitu života súvisiacu so zdravím) a príznaky súvisiace s ochorením. Uskutočnili sa aj exploratívne analýzy času do prvej nasledujúcej liečby alebo úmrtia (time to first subsequent therapy or death, TFST) a času do druhej nasledujúcej liečby alebo úmrtia (time to second subsequent therapy or death, TSST – priblíženie PFS2).

Do štúdie boli zaradené len PSR pacientky s ochorením čiastočne citlivým na platinu (interval bez liečby platinou 6 až 12 mesiacov) a pacientky s ochorením citlivým na platinu (interval bez liečby platinou > 12 mesiacoch) odpovedajúce na liečbu po absolvovaní poslednej chemoterapie na báze platiny. Pacientky predtým nemohli dostávať liečbu olaparibom alebo iným inhibítorom PARP. Pacientky predtým mohli dostávať bevacizumab, s výnimkou režimu bezprostredne pred randomizáciou. Po progresii počas liečby olaparibom nebola povolená opakovaná liečba olaparibom.

Pacientky boli v štúdiu randomizované v priebehu mediánu 40 dní po ukončení ich poslednej chemoterapie na báze platiny. Dostali v priemere 3 predchádzajúce chemoterapeutické režimy (rozsah 2 – 11) a 2,6 predchádzajúcich chemoterapií obsahujúcich platinu (rozsah 2 – 8). Interval bez liečby platinou bol > 12 mesiacov u 60 % a > 6 – 12 mesiacov u 40 % pacientok. Odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu na báze platiny bola úplná u 45 % a čiastočná u 55 % pacientok. V skupine s olaparibom v minulosti užívalo bevacizumab 6 % pacientok a v skupine s placebom 5 % pacientok.

Pacientky v skupine s olaparibom pokračovali v užívaní liečby dlhšie ako pacientky v skupine s placebom. Celkovo 32 pacientok (23,5 %) v skupine s olaparibom užívalo liečbu  $\geq 2$  roky v porovnaní s 5 pacientkami (3,9 %) v skupine s placebom. Celkovo 18 (13,2 %) pacientok v skupine s olaparibom dostávalo liečbu  $\geq 5$  rokov v porovnaní s 1 (0,8 %) pacientkou v skupine s placebom.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ, čím sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS pri olaparibe v porovnaní s placebom v celkovej populácii s pomerom rizika (hazard ratio, HR) 0,35 (95% IS 0,25 – 0,49;  $p < 0,00001$ ; medián 8,4 mesiacov pre olaparib oproti 4,8 mesiacov pre placebo). V rámci finálnej analýzy OS (ukončenie zberu údajov [data cut off, DCO] 9. mája 2016) pri 79% zrelosti bol HR porovnávajúci olaparib a placebo 0,73 (95% IS: 0,55 – 0,95;  $p = 0,02138$  [nedosiahla vopred špecifikovanú hladinu významnosti  $< 0,0095$ ]; medián 29,8 mesiacov pre olaparib oproti 27,8 mesiacov pre placebo).

Vopred plánovaná analýza podskupín podľa stavu mutácie *BRCA* identifikovala pacientky s karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA* ( $n = 136$ ; 51,3 %) ako podskupinu, ktorá z udrživacej monoterapie olaparibom čerpala najväčší klinický prínos. Zahŕnutie do štúdie si nevyžadovalo dôkaz mutácie *BRCA1/2* (stav mutácie *BRCA* bol pre niektoré pacientky stanovený retrospektívne); u 10 pacientok v skupine s olaparibom a 10 pacientok v skupine s placebom bola stanovená somatická mutácia *BRCA1/2*. Pre analýzy podskupín nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.

U pacientok s mutáciou *BRCA* ( $n = 136$ ) bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie PFS, TFST a TSST. Medián zlepšenia PFS u pacientok liečených olaparibom bol 6,9 mesiacov oproti placebo (HR 0,18; 95% IS: 0,10 – 0,31;  $p < 0,00001$ ; medián 11,2 mesiacov oproti 4,3 mesiacov). PFS podľa hodnotenia skúšajúceho bolo v súlade so zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením PFS. V rámci finálnej analýzy (DCO 9. mája 2016) bol čas od randomizácie do začiatku prvej nasledujúcej liečby alebo úmrtia (TFST) o 9,4 mesiacov dlhší u pacientok liečených olaparibom (HR 0,33; 95% IS: 0,22 – 0,49;  $p < 0,00001$ ; medián 15,6 mesiacov oproti 6,2 mesiacov). Čas od randomizácie do začiatku druhej nasledujúcej liečby alebo úmrtia (TSST) bol o 6,1 mesiacov dlhší u pacientok liečených olaparibom (HR 0,43; 95% IS: 0,29 – 0,64;  $p = 0,00003$ ; medián 21,4 mesiacov oproti 15,3 mesiacov). Pre sekundárny cieľový ukazovateľ OS bol HR pre olaparib oproti placebo 0,62 (95% IS: 0,42 – 0,93;  $p = 0,02140$ ; medián 34,9 mesiacov oproti 30,2 mesiacov) (tabuľka 2). V skupine s liečbou olaparibom 28,4 % pacientok pokračovalo v liečbe počas  $\geq 2$  rokov a 14,9 % počas  $\geq 5$  rokov. V skupine s placebom 8,1 % pacientok pokračovalo v užívaní placeba počas  $\geq 2$  rokov a 1,6 % počas  $\geq 5$  rokov. Miera kontroly ochorenia po 24 týždňoch v populácii s mutáciou *BRCA* bola 57 % u pacientok v skupine s olaparibom a 24 % u pacientok v skupine s placebom.

Medzi olaparibom a placebom sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely v príznakoch hlásených pacientkami alebo HRQoL hodnotených ako zlepšenie a zhoršujúce sa skóre indexu ovariálnych príznakov FACT/NCCN (FACT/NCCN Ovarian Symptom Index, FOSI), indexu výsledku skúšania (Trial Outcome Index, TOI) a celkového skóre funkčnej analýzy liečby karcinómu ovárií (Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian, FACT-O).

Kľúčové výsledky účinnosti u pacientok s mutáciou *BRCA* v štúdiu 19 sú uvedené v tabuľke 2 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 2 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti u pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA* v štúdií 19

PFS (DCO 30. jún 2010)	N (udalosti/pacientky) (%)	Medián PFS (mesiace)	HR <sup>a</sup>	95% IS	Hodnota p <sup>*</sup> (2-stranná)
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10 – 0,31	< 0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- aproximácia PFS2 (DCO 9. máj 2016)	N	Medián TSST (mesiace)	HR <sup>a</sup>	95% IS	Hodnota p <sup>*</sup> (2-stranná)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29 – 0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73 % zrelosť) (DCO 9. máj 2016)	N	Medián OS (mesiace)	HR <sup>a</sup>	95% IS	Hodnota p <sup>*</sup> (2-stranná)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42 – 0,93	0,02140
Placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

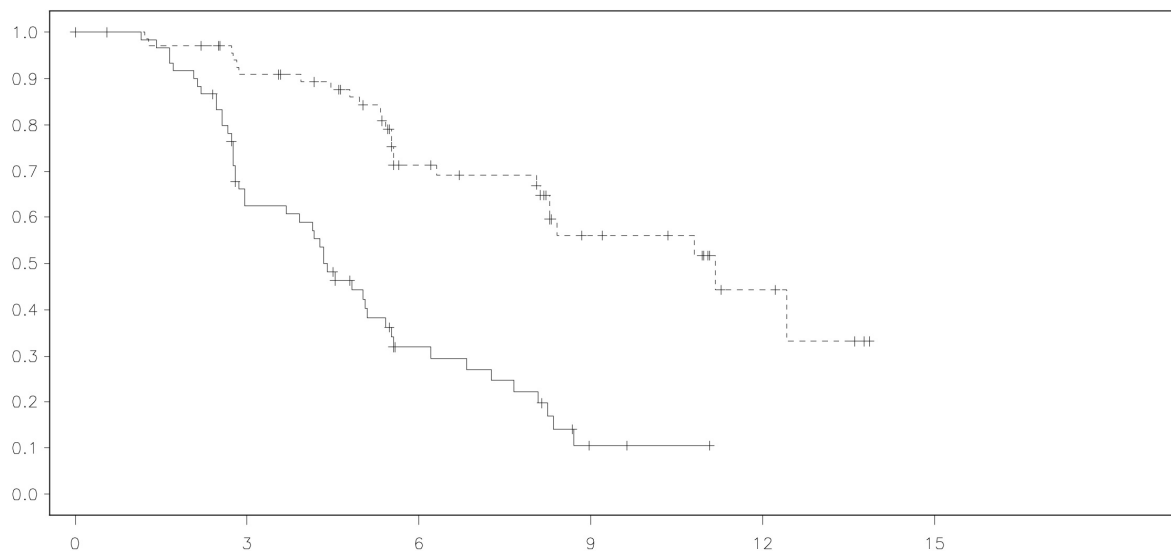
\* Pre analýzy podskupín nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.

<sup>a</sup> HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizik s faktormi pre liečbu, etnickú príslušnosť, citlivosť na platínu a odpoveď na poslednú liečbu platínou.

<sup>b</sup> Približne štvrtina pacientok dostávajúcich placebo v podskupine s mutáciou *BRCA* (14/62; 22,6 %) následne dostávala inhibítor PARP.

<sup>N</sup> počet udalostí/počet randomizovaných pacientok; bd dvakrát denne; OS celkové prežívanie; PFS prežívanie bez progresie; IS interval spoľahlivosti; DCO ukončenie zberu údajov; TSST čas od randomizácie do začiatku druhej následnej liečby alebo úmrtia.

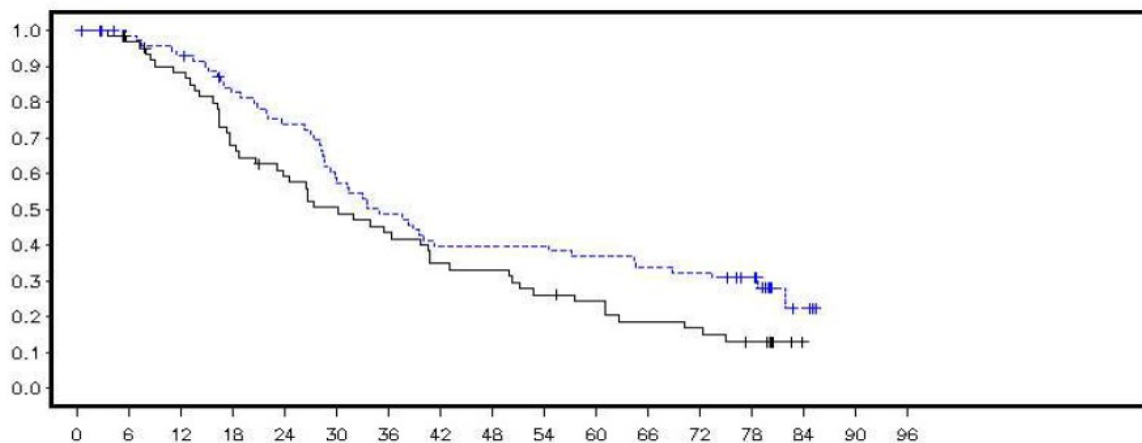
Obrázok 1 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientok s mutáciou *BRCA* (53% zrelosť – hodnotenie skúšajúceho)



mesiace	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 dvakrát denne, \_\_\_\_placebo, os x=čas od randomizácie v mesiacoch, os y=PFS (prežívanie bez progresie), n-olaparib=počet pacientok v riziku (skupina s olaparibom), n-placebo=počet pacientok v riziku (skupina s placebom)

Obrázok 2 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientok s mutáciou *BRCA* (73% zrelosť)



mesiace	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 dvakrát denne, \_\_\_\_placebo, os x=čas od randomizácie v mesiacoch, os y=OS (celkové prežívanie), n-olaparib=počet pacientok v riziku (skupina s olaparibom), n-placebo=počet pacientok v riziku (skupina s placebom)

V štúdií 19 bola u 20 pacientok identifikovaná somatická nádorová mutácia *BRCA* (mutácia v nádore, ale wild-type v zárodočných bunkách). Obmedzené údaje u týchto pacientok so somatickou nádorovou mutáciou *BRCA* (*sBRCA*) ukazujú, že u menšieho počtu pacientok liečených olaparibom sa hlásila progresia alebo úmrtie v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Súhrn prežívania bez progresie a celkového prežívania: populácia s mutáciou *sBRCA* v štúdií 19

	N udalosti/pacientky (%)
<b>PFS</b>	
Olaparib 400 mg bd	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
<b>OS</b>	
Olaparib 400 mg bd	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lynparzou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinómu ovárií (s výnimkou rabdomyosarkómu a nádorov zo zárodočných buniek) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika olaparibu pri dávke 400 mg dvakrát denne vo forme kapsúl je charakterizovaná zdanlivým plazmatickým klírensom ~8,6 l/h, zdanlivým distribučným objemom ~167 l a terminálnym biologickým polčasom 11,9 hodín.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní olaparibu vo forme kapsúl je absorpcia rýchla s maximálnou plazmatickou koncentráciou zvyčajne dosiahnutou po 1 až 3 hodinách po užití dávky. Pri viacnásobnom dávkovaní nedochádza k žiadnej výraznej akumulácii, s dosiahnutím expozícií rovnovážneho stavu v priebehu ~3 až 4 dní.

Súbežné podávanie s jedlom spomalilo rýchlosť ( $t_{max}$  predĺžený o 2 hodiny) a okrajovo zvýšilo rozsah absorpcie olaparibu (AUC sa zväčšila približne o 20 %). Preto sa odporúča, aby pacientky užívali Lynparzu aspoň jednu hodinu po jedle, a neužili ďalšie jedlo skôr než o 2 hodiny po užití (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Väzba na bielkoviny *in vitro* je približne 82 % pri klinicky významných koncentráciách 10 µg/ml.

Väzba olaparibu na plazmatické bielkoviny u ľudí *in vitro* bola závislá od dávky; pri koncentrácii 1 µg/ml bol podiel viazaného liečiva približne 91 %, pri koncentrácii 10 µg/ml sa znížil na 82 % a pri koncentrácii 40 µg/ml na 70 %. V roztokoch purifikovaných bielkovín bol podiel olaparibu viazaného na albumín približne 56 %, ktorý nebol závislý na koncentráciách olaparibu. S použitím rovnakého testu bol podiel olaparibu viazaného na alfa-1 kyslý glykoproteín pri koncentrácii 10 µg/ml 29 % s trendom zníženej miery väzby pri vyšších koncentráciách.

### Biotransformácia

CYP3A4/5 sa preukázali ako enzýmy primárne zodpovedné za metabolizmus olaparibu *in vitro* (pozri časť 4.5).

Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-olaparibu pacientom ženského pohlavia predstavoval nezmenený olaparib väčšinu cirkulujúcej rádioaktívne značenej dávky v plazme (70 %) a bol hlavnou zložkou detekovanou v moči aj stolici (15 % a 6 % dávky, v uvedenom poradí). Olaparib podlieha rozsiahlemu metabolizmu. Väčšinu metabolizmu možno pripísať oxidačným reakciám s viacerými vznikajúcimi zložkami, ktoré podliehajú následnej glukuronidovej alebo sulfátovej konjugácii. V plazme, moči a stolici bolo detekovaných až 20, 37 a 20 metabolitov, v uvedenom poradí, väčšina z nich predstavovala < 1 % podanej látky. Hlavnými cirkulujúcimi zložkami boli zvyšok piperazín-3-olu s otvoreným kruhom a dva mono-oxygenované metabolity (každý ~10 %), pričom jeden z mono-oxygenovaných metabolitov bol takisto hlavným metabolitom v telesných výlučkoch (6 % a 5 % rádioaktívne značenej dávky v moči a stolici, v uvedenom poradí).

Olaparib vyvolal slabú/nevyvolal žiadnu inhibíciu UGT2B7 alebo CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 2E1 *in vitro* a neočakáva sa, že by bol klinicky významným, časovo závislým inhibítorom ktoréhokoľvek z týchto enzýmov CYP. Olaparib inhiboval UGT1A1 *in vitro*, PBPK simulácie však naznačujú, že to nemá klinický význam. Olaparib je substrátom efluxného transportéra P-gp *in vitro*, pravdepodobne to však nemá klinický význam (pozri časť 4.5).

Údaje *in vitro* tiež preukázali, že olaparib nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP alebo MRP2 a nie je inhibítorom OATP1B3, OAT1 alebo MRP2.

### Eliminácia

Po jednorazovej dávke <sup>14</sup>C-olaparibu sa ~86 % podanej rádioaktívne značenej dávky zachytilo v priebehu 7-dňového zberného obdobia, ~44 % v moči a ~42 % v stolici. Väčšina látky bola vylúčená vo forme metabolitov.

### Osobitné skupiny pacientok

Vo FK analýzach populácie neboli vek pacientky, telesná hmotnosť alebo rasa (vrátane bielych a japonských pacientok) významnými kovariátmi.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) sa AUC zvýšila o 24 % a  $C_{max}$  o 15 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. U pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy.

U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) sa AUC zvýšila o 44 % a  $C_{max}$  o 26 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2).

U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A) sa AUC zvýšila o 15 % a  $C_{max}$  o 13 % a u pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia B) sa AUC zvýšila o 8 % a  $C_{max}$  sa znížila o 13 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou pečene. U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2). U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### *Pediatrická populácia*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku olaparibu u pediatrických pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Genotoxicita

Olaparib nepreukázal žiadny mutagénny potenciál, ale bol klastogénny v cicavčích bunkách *in vitro*. Olaparib pri perorálnom podávaní potkanom indukoval mikrojadrá v kostnej dreni. Táto klastogenita je v súlade so známou farmakológiou olaparibu a naznačuje potenciálnu genotoxicitu u ľudí.

#### Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov, ktoré trvali až do 6 mesiacov, boli denné perorálne dávky olaparibu dobre znášané. Hlavným primárnym cieľovým orgánom toxicity u oboch druhov bola kostná dreň, so súvisiacimi zmenami v periférnych hematologických parametroch. Tieto zmeny boli reverzibilné v priebehu 4 týždňov po prerušení dávkovania. U potkanov sa pozorovali aj minimálne degeneratívne účinky na gastrointestinálny trakt. Tieto zistenia sa vyskytli pri expozíciách nižších ako sú tie, pozorované pri klinických dávkach. Štúdie s bunkami ľudskej kostnej drene tiež preukázali, že priama expozícia olaparibu môže mať za následok toxicitu voči bunkám kostnej drene v *ex vivo* testoch.

#### Reprodukčná toxikológia

V štúdií samičej fertility, v ktorej boli potkany dávkované až do implantácie, nebola ovplyvnená rozmnožovacia schopnosť a miera gravidity, hoci u niektorých zvierat bola pozorovaná predĺžená ruja. Bolo však pozorované mierne zníženie embryonálno-fetálneho prežívania.

V štúdií embryonálno-fetálneho vývinu u potkanov a pri hladinách dávky, ktoré neindukovali významnú maternálnu toxicitu, spôsobil olaparib znížené embryonálno-fetálne prežívanie, zníženie hmotnosti plodu a abnormality vývinu plodu, vrátane závažných malformácií oka (napr. anoftalmia, mikroftalmia), malformácií stavcov/rebier a viscerálnych a kostrových abnormalít.

#### Karcinogenita

Štúdie karcinogenity s olaparibom sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

32-makrogolglyceridy kyseliny laurovej

#### Stena kapsuly

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

guma gellan (E418)

octan draselný

#### Atrament potlače

šelak

čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke. Všetky kapsuly uchovávané v mrazničke sa majú zlikvidovať.

Lynparza kapsuly sa môžu uchovávať počas 3 mesiacov pri teplote do 30 °C. Po uplynutí tohto času sa majú kapsuly zlikvidovať.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE plastová fľaša s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 112 tvrdých kapsúl.

Balenie s obsahom 448 kapsúl (4 fľaše po 112 kapsúl).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/001



## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. december 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Žltá až tmavožltá, oválna, bikonvexná tableta s vyrazeným „OP100“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

Zelená až zelenosivá, oválna, bikonvexná tableta s vyrazeným „OP150“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platíny.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Lynparzou sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

#### Dávkovanie

Lynparza je dostupná vo forme 100 mg a 150 mg tabliet.

Odporúčaná dávka Lynparzy je 300 mg (dve 150 mg tablety) užívaných dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 600 mg. Na zníženie dávky je k dispozícii 100 mg tableta.

Pacientky majú začať liečbu Lynparzou najneskôr 8 týždňov po absolvovaní poslednej dávky ich liečebného režimu obsahujúceho platinu.

V liečbe sa odporúča pokračovať až do progresie základného ochorenia. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnom nasadení liečby Lynparzou po relapse (pozri časť 5.1).

#### *Dôležité rozdiely v dávkovaní medzi kapsulami Lynparzy a tabletami Lynparzy*

Lynparza kapsuly (50 mg) sa nemajú použiť ako náhrada za Lynparza tablety (100 mg a 150 mg) na báze miligram k miligramu kvôli rozdielom v dávkovaní a biologickej dostupnosti jednotlivých liekových foriem. Preto je potrebné riadiť sa špecifickými odporúčaniami pre dávkovanie jednotlivých liekových foriem.

#### *Vynechanie dávky*

Ak pacientka vynechá dávku Lynparzy, svoju ďalšiu zvyčajnú dávku má užiť v naplánovanom čase.

#### *Úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám*

Liečba môže byť prerušená za účelom zvládnutia nežiaducich reakcií, ako napríklad nauzea, vracanie, hnačka a anémia a môže sa zväziť zníženie dávky (pozri časť 4.8).

Odporúčané zníženie dávky je na 250 mg (jedna 150 mg tableta a jedna 100 mg tableta) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 500 mg).

Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, odporúča sa zníženie na 200 mg (dve 100 mg tablety) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg).

#### *Úpravy dávky pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A*

Súbežné používanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa neodporúča a majú sa zväziť alternatívne liečivá. Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 100 mg (jedna 100 mg tableta) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg). Ak je nevyhnutné súbežne podávať stredne silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 150 mg (jedna 150 mg tableta) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg) (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Staršie pacientky*

Pre staršie pacientky nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky. U pacientok vo veku 75 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pre pacientky so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) je odporúčaná dávka Lynparzy 200 mg (dve 100 mg tablety) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg) (pozri časť 5.2).

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientkam s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min).

Lynparza sa neodporúča používať u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientok neskúmali. Lynparza sa môže použiť u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek, len ak prínos preváži možné riziko a u pacientky sa má starostlivo sledovať funkcia obličiek a nežiaduce udalosti.

#### *Porucha funkcie pečene*

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientkam s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A alebo B) (pozri časť 5.2). Lynparza sa neodporúča

používať u pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientok neskúmali.

#### *Pacientky inej rasy než kaukazskej*

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje u pacientok inej rasy než kaukazskej. Na základe etnickej príslušnosti však nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pacientky s výkonnostným stavom 2 až 4*

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje u pacientok s výkonnostným stavom 2 až 4.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Lynparzy u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Lynparza je na perorálne použitie.

Tablety Lynparza sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť, rozpúšťať alebo rozdeliť. Tablety Lynparza sa môžu užívať bez ohľadu na jedlo.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie počas liečby a počas 1 mesiaca po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hematologická toxicita

U pacientok liečených Lynparzou sa hlásila hematologická toxicita, vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie, trombocytopénie a lymfopénie, zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2). Liečba Lynparzou sa u pacientok nemá začať, až kým nedôjde k úprave hematologickej toxicity spôsobenej predchádzajúcou antineoplastickou liečbou (hladiny hemoglobínu, krvných doštičiek a neutrofilov majú byť  $\leq$  CTCAE stupňa 1). Odporúča sa východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby (pozri časť 4.8).

Ak sa u pacientky vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a majú sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Pokiaľ krvné parametre pretrvávajú mimo normálnych klinických hodnôt aj po 4 týždňoch po prerušení dávkovania Lynparzy, odporúča sa vyšetrenie kostnej drene a/alebo cytogenetické vyšetrenie krvi.

#### Myelodysplastický syndróm/akútne myeloidná leukémia

Výskyt myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloidnej leukémie (MDS/AML) u pacientok liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaníach, vrátane dlhodobého následného sledovania prežívania, bol  $< 1,5$  % a väčšina udalostí mala fatálne následky. Dĺžka trvania liečby olaparibom u pacientok, u ktorých sa vyvinuli MDS/AML, siahala od  $< 6$  mesiacov do  $> 2$  rokov; údaje o dlhšom trvaní expozície sú obmedzené. Všetky pacientky mali faktory potenciálne prispievajúce k vzniku MDS/AML tým, že v minulosti dostávali chemoterapiu obsahujúcu platínu. Mnohé dostávali tiež ďalšie liečivá poškodzujúce DNA a rádioterapiu. Väčšina hlásení sa vyskytovala u nositeľiek germinatívnej mutácie génu 1 alebo 2 predisponujúceho k rakovine prsníka (germline breast cancer susceptibility gene 1 or 2 mutation, *gBRCA1/2*). Niektoré z týchto pacientok mali v anamnéze predchádzajúcu rakovinu alebo dyspláziu kostnej drene. Ak sa počas liečby Lynparzou potvrdí MDS a/alebo AML, odporúča sa liečbu Lynparzou ukončiť a pacientku je potrebné vhodne liečiť.

### Pneumonitída

U < 1,0 % pacientok liečených Lynparzou v klinických štúdiách sa hlásila pneumonitída, vrátane udalostí s fatálnymi následkami. Hlásenia pneumonitídy nemali jednotný klinický obraz a boli prekryté viacerými predisponujúcimi faktormi (rakovina a/alebo metastázy v pľúcach, základné ochorenie pľúc, fajčenie v anamnéze a/alebo predchádzajúca chemoterapia a rádioterapia). Ak sa u pacientky objavia nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky, ako napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, alebo ak sa objaví abnormálny rádiologický nález v hrudníku, liečba Lynparzou sa má prerušiť a pacientka má byť okamžite vyšetrená. Liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacientku je potrebné vhodne liečiť v prípade, že sa potvrdí pneumonitída.

### Embryonálne-fetálna toxicita

Na základe svojho mechanizmu účinku (inhibícia PARP) môže Lynparza spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Predklinické štúdie u potkanov preukázali, že olaparib spôsobuje nežiaduce účinky na embryonálne-fetálne prežívanie a vyvoláva závažné malformácie plodu pri expozíciách nižších ako expozície, ktoré sú očakávané pri odporúčanej dávke 300 mg užívaných dvakrát denne u ľudí.

### Gravidita/antikoncepcia

Lynparza sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy (pozri časť 4.6).

### Interakcie

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný alebo stredne silný inhibítor CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča. V prípade, že je u pacientky už užívajúcej Lynparzu vyžadovaná liečba silným alebo stredne silným induktorom CYP3A, predpisujúci lekár si má byť vedomý toho, že účinnosť Lynparzy môže byť podstatne znížená (pozri časť 4.5).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

Klinické štúdie olaparibu v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi, vrátane liečiv poškodzujúcich DNA, naznačujú zosilnenie a predĺženie myelosupresívnej toxicity. Odporúčaná dávka pri monoterapii Lynparzou nie je vhodná pre kombináciu s myelosupresívnymi antineoplastickými liekmi.

Kombinácia olaparibu s očkovacími látkami alebo imunosupresívami sa neskúmala. Odporúča sa preto opatrnosť, ak sa tieto lieky podávajú súbežne s Lynparzou a pacientky majú byť starostlivo sledované.

### Farmakokinetické interakcie

#### *Účinok iných liekov na olaparib*

CYP3A4/5 sú izoenzympy prevažne zodpovedné za metabolický klírens olaparibu.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu itrakonazolu, známeho inhibítora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom zvýšilo priemernú  $C_{max}$  olaparibu o 42 % (90% IS: 33 – 52 %) a priemernú AUC o 170 % (90% IS: 144 – 197 %). Preto súbežné podávanie známych silných (napr. itrakonazol, telitromycín, klaritromycín, inhibitory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir) alebo stredne silných (napr. erytromycín, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibítorov tohto izoenzympu s Lynparzou sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak sa musia súbežne podávať silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť. Odporúčané zníženie dávky Lynparzy je na 100 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg) so silným inhibítorom CYP3A alebo na 150 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá

celkovej dennej dávke 300 mg) so stredne silným inhibítorom CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4). Taktiež sa neodporúča piť grapefruitovú šťavu počas liečby Lynparzou, keďže sa jedná o inhibítor CYP3A.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu rifampicínu, známeho induktora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom znížilo priemernú  $C_{max}$  olaparibu o 71 % (90% IS: 76 – 67 %) a priemernú AUC o 87 % (90% IS: 89 – 84 %). Preto súbežné podávanie známych silných induktorov tohto izoenzýmu (napr. fenytoín, rifampicín, rifapentín, karbamazepín, nevirapín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) s Lynparzou sa neodporúča, pretože je možné, že účinnosť Lynparzy by mohla byť podstatne znížená. Rozsah vplyvu stredne silných až silných induktorov (napr. efavirenz, rifabutin) na expozíciu olaparibu nie je stanovený, preto sa súbežné podávanie Lynparzy s týmito liekmi takisto neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Účinok olaparibu na iné lieky*

Olaparib inhibuje CYP3A4 *in vitro* a predpokladá sa, že je mierny inhibítor CYP3A *in vivo*. Pri kombinácii olaparibu s citlivými substrátmi CYP3A alebo so substrátmi s úzkou terapeutickou šírkou (napr. simvastatín, cisaprid, cyklosporín, námeľové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapín) sa má preto postupovať s opatrnosťou. U pacientov liečených substrátmi CYP3A s úzkou terapeutickou šírkou súbežne s olaparibom sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

V podmienkach *in vitro* sa preukázala indukcia CYP1A2, 2B6 a 3A4, pričom indukcia CYP2B6 je s najvyššou pravdepodobnosťou klinicky významného rozsahu. Potenciálny účinok olaparibu na indukciu CYP2C9, CYP2C19 a P-gp taktiež nie je možné vylúčiť. Preto pri súbežnom podávaní môže olaparib znížiť expozíciu substrátom týchto metabolických enzýmov a transportného proteínu. Účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť pri súbežnom podávaní s olaparibom znížená (pozri tiež časti 4.4 a 4.6).

Olaparib inhibuje efluxný transportér P-gp *in vitro* ( $IC_{50} = 76 \mu\text{mol/l}$ ), preto nie je možné vylúčiť, že olaparib môže spôsobiť klinicky významné liekové interakcie so substrátmi P-gp (napr. simvastatín, pravastatín, dabigatran, digoxín a kolchicín). U pacientov súbežne liečených týmto typom liekov sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

Preukázalo sa, že olaparib je inhibítorom BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K *in vitro*. Nie je možné vylúčiť, že olaparib môže zvýšiť expozíciu substrátom BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín), OATP1B1 (napr. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statíny a valsartan), OCT1 (napr. metformín), OCT2 (napr. sérový kreatinín), OAT3 (napr. furosemid a metotrexát), MATE1 (napr. metformín) a MATE2K (napr. metformín). Postupovať s opatrnosťou sa má najmä v prípade, ak sa olaparib podáva v kombinácii s ktorýmkoľvek statínom.

#### *Kombinácia s anastrozolom, letrozolom a tamoxifénom*

Vykonala sa klinická štúdia na hodnotenie kombinácie olaparibu s anastrozolom, letrozolom alebo tamoxifénom. Nepozorovala sa žiadna významná interakcia s anastrozolom alebo letrozolom, zatiaľ čo tamoxifén znížil expozíciu olaparibu o 27 %. Klinický význam tohto účinku nie je známy. Olaparib nemá vplyv na farmakokinetiku tamoxifénu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú počas liečby Lynparzou otehotnieť a nesmú byť tehotné na začiatku liečby. Pred liečbou je potrebné urobiť tehotenský test u všetkých žien vo fertilnom veku. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy (pozri časť 4.4). Keďže nie je možné vylúčiť, že olaparib môže znížiť expozíciu substrátom CYP2C9 prostredníctvom enzýmovej indukcie, účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť znížená, ak sa podávajú súbežne s olaparibom. Preto je potrebné zvážiť počas liečby ďalšiu nehormonálnu metódu antikoncepcie a pravidelne robiť tehotenský test (pozri časť 4.5).

### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane závažných teratogénnych účinkov a účinkov na embryonálno-fetálne prežívanie u potkanov pri maternálnych systémových expozíciách nižších ako sú systémové expozície pri terapeutických dávkach u ľudí (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití olaparibu u gravidných žien, avšak na základe spôsobu účinku olaparibu, sa Lynparza nesmie používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. (Ďalšie informácie o používaní antikoncepcie a tehotenských testoch, pozri predchádzajúci odsek: „Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien“.)

### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne štúdie na zvieratách o vylučovaní olaparibu do materského mlieka. Nie je známe, či sa olaparib/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Lynparza je kontraindikovaná počas dojčenia a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku (pozri časť 4.3).

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility. V štúdiách na zvieratách sa nepozoroval žiadny účinok na počatie, ale vyskytli sa nežiaduce účinky na embryonálno-fetálne prežívanie (pozri časť 5.3).

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lynparza má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok užívajúcich Lynparzu sa môže objaviť únava, asténia alebo závrat. Pacientky, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov dodržiavať opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia Lynparzou sa spájala s nežiaducimi reakciami zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si zvyčajne nevyžadujú ukončenie liečby. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientok dostávajúcich monoterapiu Lynparzou počas klinických skúšaní ( $\geq 10\%$ ) boli nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, únava, bolesť hlavy, dysgeúzia, znížená chuť do jedla, závrat a anémia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil je založený na združených údajoch od 1 248 pacientok liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaniach v terapeutickej indikácii pri odporúčanej dávke.

V klinických skúšaniach u pacientok dostávajúcich monoterapiu Lynparzou, v ktorých bola známa expozícia pacientok, boli identifikované nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce liekové reakcie sú v tabuľke 1 uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a následne podľa preferovaných názvov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú preferované názvy zoradené podľa klesajúcej frekvencie a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

	Nežiaduce reakcie	
Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	
	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Poruchy krvi a lymfatického systému	<b>Veľmi časté</b> anémia <sup>a</sup> <b>Časté</b> neutropénia <sup>a</sup> , trombocytopenia <sup>a</sup> , leukopénia <sup>a</sup> <b>Menej časté</b> lymfopénia	<b>Veľmi časté</b> anémia <sup>a</sup> <b>Časté</b> neutropénia <sup>a</sup> , trombocytopenia <sup>a</sup> , leukopénia <sup>a</sup> <b>Menej časté</b> lymfopénia
Poruchy imunitného systému	<b>Časté</b> vyrážka <sup>a</sup> <b>Menej časté</b> hypersenzitivita <sup>a</sup> , dermatitída <sup>a</sup>	-
Poruchy metabolizmu a výživy	<b>Veľmi časté</b> znížená chuť do jedla	<b>Menej časté</b> znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	<b>Veľmi časté</b> závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	<b>Menej časté</b> závrat, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<b>Veľmi časté</b> kašeľ <sup>a</sup>	<b>Menej časté</b> kašeľ <sup>a</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<b>Veľmi časté</b> vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia <b>Časté</b> stomatitída, bolesť v hornej časti brucha	<b>Časté</b> vracanie, hnačka, nauzea <b>Menej časté</b> stomatitída, bolesť v hornej časti brucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<b>Veľmi časté</b> únava (vrátane asténie)	<b>Časté</b> únava (vrátane asténie)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<b>Časté</b> zvýšenie kreatinínu v krvi <b>Menej časté</b> zvýšenie stredného objemu erytrocytov <sup>b</sup>	<b>Menej časté</b> zvýšenie kreatinínu v krvi

<sup>a</sup> Anémia zahŕňa tieto preferované názvy: anémia, zníženie hemoglobínu, zníženie počtu červených krviniek, erytropénia a zníženie hematokritu. Neutropénia zahŕňa tieto preferované názvy: neutropénia, granulocytopenia, zníženie počtu granulocytov a zníženie počtu neutrofilov, febrilná neutropénia, neutropenická infekcia a neutropenická sepsa. Trombocytopenia zahŕňa tieto preferované názvy: trombocytopenia, zníženie počtu krvných doštičiek, zníženie tvorby krvných doštičiek a zníženie trombokritu. Leukopénia zahŕňa tieto preferované názvy: leukopénia a zníženie počtu bielych krviniek. Kašeľ zahŕňa tieto preferované názvy: kašeľ a produktívny kašeľ. Vyrážka zahŕňa tieto preferované názvy: vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, exfoliatívna vyrážka a generalizovaný erytém. Hypersenzitivita zahŕňa tieto preferované názvy: hypersenzitivita a lieková hypersenzitivita. Dermatitis zahŕňa tieto preferované názvy: dermatitída, alergická dermatitída a exfoliatívna dermatitída.

<sup>b</sup> Predstavuje výskyt laboratórných nálezov zvýšenia stredného objemu erytrocytov z východiskovej hodnoty až nad hornú hranicu normálu (upper limit of normal, ULN), nie hlásených nežiaducich reakcií.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Hematologická toxicita*

Anémia a iné hematologické toxicity boli zvyčajne nízkeho stupňa závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), boli však hlásenia udalostí CTCAE stupňa 3 a vyššieho. Anémia bola najčastejšou nežiaducou reakciou CTCAE stupňa  $\geq 3$  hlásenou v klinických štúdiách. Medián času do prvého nástupu anémie bol približne 4 týždne (približne 7 týždňov pri udalostiach CTCAE stupňa  $\geq 3$ ). Anémia bola korigovaná prerušením dávkovania a znížením dávkovania (pozri časť 4.2), a podľa vhodnosti aj krvnou transfúziou. V štúdi SOLO2 bol výskyt nežiaducich reakcií anémie 43,6 % (19,5 % CTCAE stupňa  $\geq 3$ ) a výskyt prerušení dávkovania, zníženia dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 16,9 %, a výskyt prerušení dávkovania, zníženia dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 16,9 %, a výskyt prerušení dávkovania, zníženia dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 16,9 %, a výskyt prerušení dávkovania, zníženia dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 16,9 %.



8,2 % a 3,1 %, v uvedenom poradí; 17,9 % pacientok liečených olaparibom potrebovalo jednu alebo viac krvných transfúzií. Medzi olaparibom a znížením hemoglobínu sa preukázala súvislosť týkajúca sa expozície a odpovede. V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (znížení) CTCAE stupňa  $\geq 2$  oproti východiskovým hodnotám 20 % pre hemoglobín, 15 % pre absolútny počet neutrofilov, 5 % pre krvné doštičky, 30 % pre lymfocyty a 20 % pre leukocyty (všetky % sú približné).

Výskyt zvýšenia stredného objemu erytrocytov z nízkej alebo normálnej východiskovej hodnoty až nad ULN bol približne 55 %. Zdá sa, že hladiny sa vrátili do normálu po ukončení liečby a nemali žiadne klinické následky.

Na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby, ktorý by si mohol vyžadovať prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky a/alebo ďalšiu liečbu, sa odporúča východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Iné laboratórne nálezy*

V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (zvýšení) kreatinínu v krvi CTCAE stupňa  $\geq 2$  oproti východiskovým hodnotám približne 15 %. Údaje z dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie preukázali medián zvýšenia oproti východiskovej hodnote až do 23 %, ktorý bol konzistentný v priebehu času a k východiskovej hodnote sa vrátil po ukončení liečby, bez žiadnych zjavných klinických následkov. 90 % pacientok malo východiskové hodnoty kreatinínu CTCAE stupňa 0 a 10 % CTCAE stupňa 1.

#### *Nauzea a vracanie*

Nauzea sa spravidla hlásila veľmi skoro, u väčšiny pacientok s prvým nástupom v priebehu prvého mesiaca liečby Lynparzou. Vracanie sa hlásilo skoro, u väčšiny pacientok s prvým nástupom v priebehu prvých dvoch mesiacov liečby Lynparzou. Nauzea aj vracanie sa u väčšiny pacientok hlásili ako intermitentné a môžu byť zvládnuté prerušením dávkovania, znížením dávky a/alebo antiemetickou liečbou. Antiemetická profylaxia nie je potrebná.

#### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne štúdie.

#### Iné osobitné skupiny pacientok

U starších pacientok (vo veku  $\geq 75$  rokov) a pacientok inej než kaukazskej rasy sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním olaparibom. U malého počtu pacientok, ktoré užili denné dávky až do 900 mg olaparibu vo forme tabliet počas dvoch dní, sa nehlásili žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Príznaky predávkovania nie sú stanovené a v prípade predávkovania Lynparzou neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania majú lekári prijať všeobecné podporné opatrenia a pacientku liečiť symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX46

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly(ADP-ribózo)polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek *in vitro* a rast nádorov *in vivo*, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami.

PARP sú nevyhnutné pre efektívnu opravu jednovláknových zlomov DNA, pričom opravy indukované PARP vyžadujú, aby sa PARP po modifikácii chromatinu pozmenili a oddelili od DNA, čím sa uľahčí prístup pre enzýmy básovej excíznej opravy (base excision repair, BER). Keď sa olaparib naviaže na aktívne miesto PARP asociovanej s DNA, zabraňuje oddeleniu PARP a viaže ju k DNA, čím blokuje jej opravu. V replikujúcich sa bunkách to tiež vedie k vzniku dvojláknových zlomov DNA (double strand breaks, DSB), keď replikačné vidlice dosiahnu adukty PARP-DNA. Dráha reparácie homológnu rekombináciou (homologous recombination repair, HRR) je účinná pri oprave týchto DSB DNA v normálnych bunkách. V prípade karcinómov s nedostatkom funkčných zložiek HRR, ako napríklad BRCA1 alebo 2, DSB DNA nemôžu byť opravené presne alebo účinne. Namiesto toho sa aktivujú alternatívne dráhy, ktoré sú náchylné ku chybám, ako napríklad dráha klasického nehomológneho spájania koncov (non-homologous end joining, NHEJ), vedúce k zvýšenej nestabilite genómu. Po viacerých replikačných cykloch môže nestabilita genómu dosiahnuť neúnosnú úroveň, ktorá vedie k smrti rakovinovej bunky, vzhľadom k tomu, že rakovinové bunky už samotné majú v porovnaní s normálnymi bunkami vysokú mieru poškodenia DNA. V prípade neprítomnosti mutácií *BRCA1* alebo *BRCA2* môže byť dráha HRR ohrozená inými mechanizmami, hoci kauzálna aberancia a penetrancia nie sú v plnej miere objasnené. Neprítomnosť plne funkčnej dráhy HRR je jedným z kľúčových determinatov citlivosti na platínu pri karcinóme ovárií alebo iných karcinómoch.

V *BRCA1/2*-deficientných *in vivo* modeloch viedlo podávanie olaparibu po liečbe platínou k spomaleniu progresie nádoru a k zvýšeniu celkového prežívania v porovnaní s liečbou samostatnou platínou, ktoré korelovali s obdobím udržiavacej liečby olaparibom.

#### Detekcia mutácie *BRCA1/2*

Ak sa vykonáva stanovenie stavu mutácie *BRCA1/2*, má sa vykonať s použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov.

Pacientkam testovaným na mutácie génov 1/2 predisponujúcich k rakovine prsníka (breast cancer susceptibility genes 1/2, *BRCA1/2*) sa má poskytnúť genetické poradenstvo v súlade s národnými usmerneniami.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Štúdia SOLO2 (D0816C00002)

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III u pacientok s rekurentným karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, citlivého na platínu (platinum-sensitive relapsed, PSR) s germinatívnou mutáciou génu *BRCA1/2*. Štúdia porovnávala účinnosť udržiavacej liečby Lynparzou (300 mg [2 x 150 mg tableta] dvakrát denne) užívanej až do progresie ochorenia s podávaním placebo u 295 pacientok so seróznym alebo endometrioidným PSR karcinómom ovárií s vysokým gradíngom (randomizácia 2:1: 196 užívalo olaparib a 99 placebo), ktoré odpovedali (CR [úplná odpoveď] alebo PR [čiastočná odpoveď]) na liečbu po absolvovaní chemoterapie obsahujúcej platínu.

Do štúdie boli zaradené pacientky, ktoré dostávali dva alebo viaceré režimy obsahujúce platínu a u ktorých došlo k relapsu ochorenia po > 6 mesiacoch po absolvovaní ich predposlednej chemoterapie na báze platíny. Pacientky predtým nemohli užívať liečbu olaparibom alebo iným

inhibitorom PARP. Pacientky predtým mohli užívať bevacizumab, s výnimkou režimu bezprostredne pred randomizáciou.

U všetkých pacientok bol východiskový dôkaz germinatívnej mutácie *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*). Pacientky s mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované buď v testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo testu Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*<sup>®</sup> alebo v testovaní vzorky nádoru s použitím lokálneho testu. U 4,7 % (14/295) randomizovaných pacientok boli zistené rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 56 rokov. Primárnym nádorom u > 80 % pacientok bol karcinóm ovárií. Najčastejším histologickým typom bol serózný (> 90 %), endometrioidná histológia sa hlásila u 6 % pacientok. V skupine s olaparibom dostávalo 55 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 45 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. V skupine s placebom dostávalo 61 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 39 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Väčšina pacientok mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 (81 %). Interval bez liečby platinou bol u 60 % pacientok > 12 mesiacov a u 40 % pacientok > 6 – 12 mesiacov. Úplná odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platinu bola u 47 % pacientok a čiastočná u 53 % pacientok. V skupine s olaparibom v minulosti užívalo bevacizumab 17 % pacientok a v skupine s placebom 20 % pacientok.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS) stanovené podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím kritérií na hodnotenie odpovede pri solidných nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) verzie 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia (PFS2); celkové prežívanie (overall survival, OS), čas od randomizácie do ukončenia liečby alebo úmrtia (time from randomisation to discontinuation of treatment or death, TDT), čas od randomizácie do prvej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia (time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death, TFST), čas od randomizácie do začiatku druhej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia (time from randomisation to start of second subsequent anti-cancer therapy or death, TSST); a kvalita života súvisiaca so zdravím (health related quality of life, HRQoL).

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ, čím sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS hodnoteného skúšajúcim pri olaparibe v porovnaní s placebom s pomerom rizika (hazard ratio, HR) 0,30 (95% IS: 0,22 – 0,41;  $p < 0,0001$ ; medián 19,1 mesiacov pre olaparib oproti 5,5 mesiacov pre placebo). PFS podľa hodnotenia skúšajúceho bolo podporené zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením PFS (HR 0,25; 95% IS: 0,18 – 0,35;  $p < 0,0001$ ; medián 30,2 mesiacov pre olaparib a 5,5 mesiacov pre placebo). Po 2 rokoch pretrvávalo 43 % pacientok liečených olaparibom bez progresie ochorenia v porovnaní s iba 15 % pacientok dostávajúcich placebo.

Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* v štúdií SOLO2 je uvedený v tabuľke 2 a na obrázku 1.

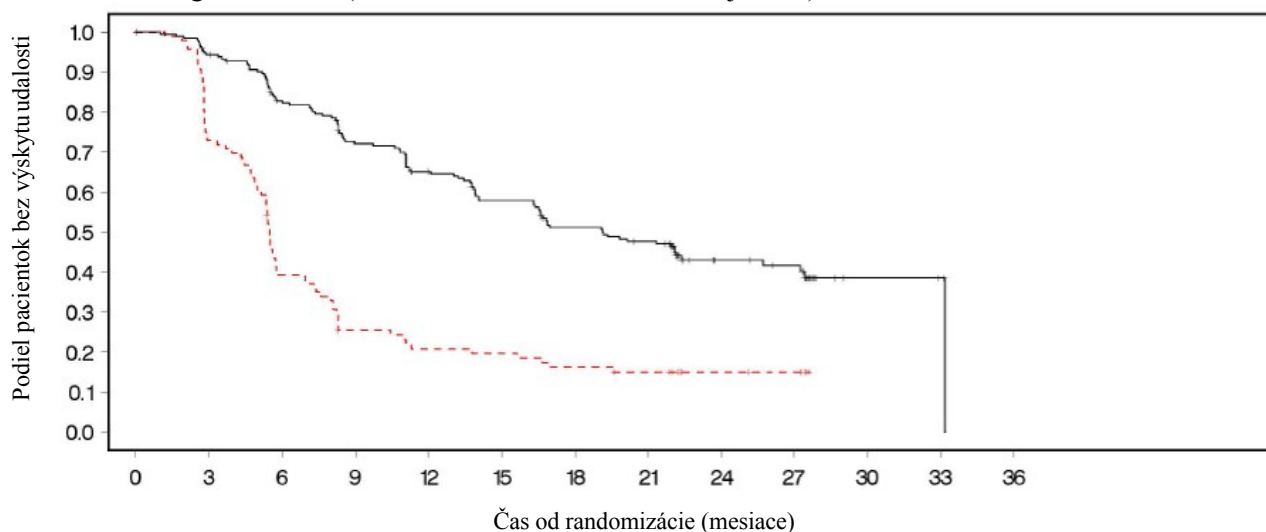
Tabuľka 2 Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* v štúdií SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta bd	Placebo
<b>PFS (63% zrelosť)</b>		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	107 : 196 (55)	80 : 99 (81)
Medián času (mesiace) (95% IS)	19,1 (16,3 – 25,7)	5,5 (5,2 – 5,8)
HR (95% IS) <sup>a</sup>	0,30 (0,22 – 0,41)	
Hodnota p (2-stranná)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím log-rank testu stratifikovaného podľa odpovede na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platinu (CR alebo PR) a času do progresie ochorenia (> 6 - 12 mesiacov a > 12 mesiacov) počas liečby predposlednou chemoterapiou na báze platiny.

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie; IS interval spoľahlivosti.

Obrázok 1 Štúdia SOLO2: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* (63% zrelosť – hodnotenie skúšajúceho)



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

Počet pacientok v riziku:

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 bd

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie

Pri sekundárnych cieľových ukazovateľoch TFST a PFS2 sa pri olaparibe v porovnaní s placebom preukázalo pretrvávajúce a štatisticky významné zlepšenie (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* v štúdií SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta bd	Placebo
<b>TFST (58% zrelosť)</b>		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	92 : 196 (47)	79 : 99 (80)
Medián času (mesiace) (95% IS)	27,9 (22,6 – NR)	7,1 (6,3 – 8,3)
HR (95% IS) <sup>a</sup>	0,28 (0,21 – 0,38)	
Hodnota p* (2-stranná)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (40% zrelosť)</b>		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	70 : 196 (36)	49 : 99 (50)
Medián času (mesiace) (95% IS)	NR (24,1 – NR)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (95% IS) <sup>a</sup>	0,50 (0,34 – 0,72)	
Hodnota p (2-stranná)	p = 0,0002	

\* Neregulované vzhľadom na multiplicitu

<sup>a</sup> HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím log-rank testu stratifikovaného podľa odpovede na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu (CR alebo PR) a času do progresie ochorenia (> 6 - 12 mesiacov a > 12 mesiacov) počas liečby predposlednou chemoterapiou na báze platíny.

bd dvakrát denne; NR nedosiahol sa; IS interval spoľahlivosti; PFS2 čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia; TFST čas od randomizácie do prvej následnej liečby alebo úmrtia.

Pacientky, ktoré do skúšania vstúpili s merateľným ochorením (cieľové lézie na začiatku), dosiahli v skupine s Lynparzou mieru objektívnej odpovede 41 % oproti 17 % v skupine s placebom. Spomedzi pacientok liečených Lynparzou, ktoré do štúdie vstúpili s dôkazom ochorenia (cieľové

alebo necieľové lézie na začiatku), sa u 15,0 % dosiahla úplná odpoveď v porovnaní s 9,1 % pacientok dostávajúcich placebo.

V čase analýzy PFS bol medián dĺžky trvania liečby 19,4 mesiacov pre olaparib a 5,6 mesiacov pre placebo. Väčšina pacientok pokračovala so začiatočnou dávkou olaparibu 300 mg dvakrát denne. Výskyt prerušenia dávkovania, zníženia dávky a ukončenia liečby kvôli nežiaducej udalosti bol 45,1 %, 25,1 % a 10,8 %, v uvedenom poradí. Prerušenia dávkovania sa najčastejšie vyskytli počas prvých 3 mesiacov a zníženia dávky počas prvých 3 – 6 mesiacov liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania alebo zníženiu dávky boli anémia, nauzea a vracanie.

Údaje výsledkov hlásených pacientkami (patient-reported outcome, PRO), hodnotených pomocou zmeny indexu výsledku skúšania (Trial Outcome Index, TOI) funkčného hodnotenia liečby karcinómu ovárií (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O) oproti východiskovej hodnote, nenaznačujú pri pacientkach liečených olaparibom v porovnaní s placebom žiadny rozdiel.

#### *Štúdia 19 (D0810C00019)*

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby u pacientok s PSR karcinómom ovárií, vrátane Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, po liečbe dvoma alebo viacerými režimami obsahujúcimi platínu, sa skúmali vo veľkom randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy II (štúdia 19). Štúdia porovnávala účinnosť udržiavacej liečby kapsulami Lynparzy (400 mg [8 x 50 mg kapsula] dvakrát denne) užívanej až do progresie ochorenia s podávaním placeba u 265 (136 užívalo olaparib a 129 placebo) pacientok s PSR seróznym karcinómom ovárií s vysokým gradingom, ktoré odpovedali (CR alebo PR) na liečbu po absolvovaní chemoterapie obsahujúcej platínu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím RECIST verzie 1.0. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali OS, mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR) definovanú ako potvrdená CR/PR + stabilizované ochorenie (stable disease, SD), HRQoL a príznaky súvisiace s ochorením. Vykonal sa tiež exploratívne analýzy TFST a TSST.

Do štúdie boli zaradené pacientky, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po > 6 mesiacoch po absolvovaní ich predposlednej chemoterapie na báze platíny. Zahrnutie do štúdie nevyžadovalo dôkaz mutácie *BRCA1/2* (stav mutácie *BRCA* bol u niektorých pacientok stanovený retrospektívne). Pacientky predtým nemohli užívať liečbu olaparibom alebo iným inhibítorom PARP. Pacientky predtým mohli užívať bevacizumab, s výnimkou režimu bezprostredne pred randomizáciou. Po progresii počas liečby olaparibom nebola povolená opakovaná liečba olaparibom.

Pacientky s mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované buď v testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo testu Myriad CLIA Integrated *BRCA*Analysis<sup>®</sup> alebo v testovaní vzorky nádoru s použitím testu vykonaného spol. Foundation Medicine. U 7,4 % (10/136) randomizovaných pacientok boli zistené rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 59 rokov. Primárnym nádorom u 86 % pacientok bol karcinóm ovárií. V skupine s olaparibom dostávalo 44 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 56 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. V skupine s placebom dostávalo 49 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 51 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Väčšina pacientok mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 (77 %). Interval bez liečby platínou bol u 60 % pacientok > 12 mesiacov a u 40 % pacientok > 6 – 12 mesiacov. Úplná odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu bola u 45 % pacientok a čiastočná odpoveď u 55 % pacientok. V skupine s olaparibom v minulosti užívalo bevacizumab 6 % pacientok a v skupine s placebom 5 % pacientok.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ, čím sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS v celkovej populácii pri olaparibe v porovnaní s placebom s HR 0,35 (95 % IS: 0,25 – 0,49; p< 0,00001; medián 8,4 mesiacov pre olaparib oproti 4,8 mesiacov pre placebo). V rámci finálnej analýzy OS (ukončenie zberu údajov [data cut off, DCO] 9. mája 2016) pri 79 % zrelosti bol pomer rizika porovnávajúcí olaparib a placebo 0,73 (95% IS: 0,55 – 0,95; p= 0,02138 [nedosiahla vopred špecifikovanú hladinu

významnosti < 0,0095]; medián 29,8 mesiacov pre olaparib oproti 27,8 mesiacov pre placebo). V skupine s liečbou olaparibom 23,5 % (n = 32/136) pacientok pokračovalo v liečbe počas  $\geq 2$  rokov v porovnaní s 3,9 % (n = 5/128) pacientok v skupine s placebom. Napriek tomu, že počty pacientok boli obmedzené, 13,2 % (n = 18/136) pacientok v skupine s liečbou olaparibom pokračovalo v liečbe počas  $\geq 5$  rokov v porovnaní s 0,8 % (n = 1/128) pacientok v skupine s placebom.

Vopred plánovaná analýza podskupín identifikovala pacientky s karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* (n = 136; 51,3 %; vrátane 20 pacientok s identifikovanou somatickou nádorovou mutáciou *BRCA1/2*) ako podskupinu, ktorá z udržiavacej liečby olaparibom čerpala najväčší klinický prínos. Prínos sa pozoroval tiež u pacientok s *BRCA1/2* wild-type/variantmi nejasnej významnosti (*BRCA1/2 wt/VUS*), hoci menšieho rozsahu. Pre analýzy podskupín nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.

Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19 je uvedený v tabuľke 4 a pre všetky pacientky v štúdiu 19 v tabuľke 4 a na obrázku 2.

Tabuľka 4 Súhrn primárnych cieľových výsledkov u všetkých pacientok s PSR karcinómom ovárií a pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19

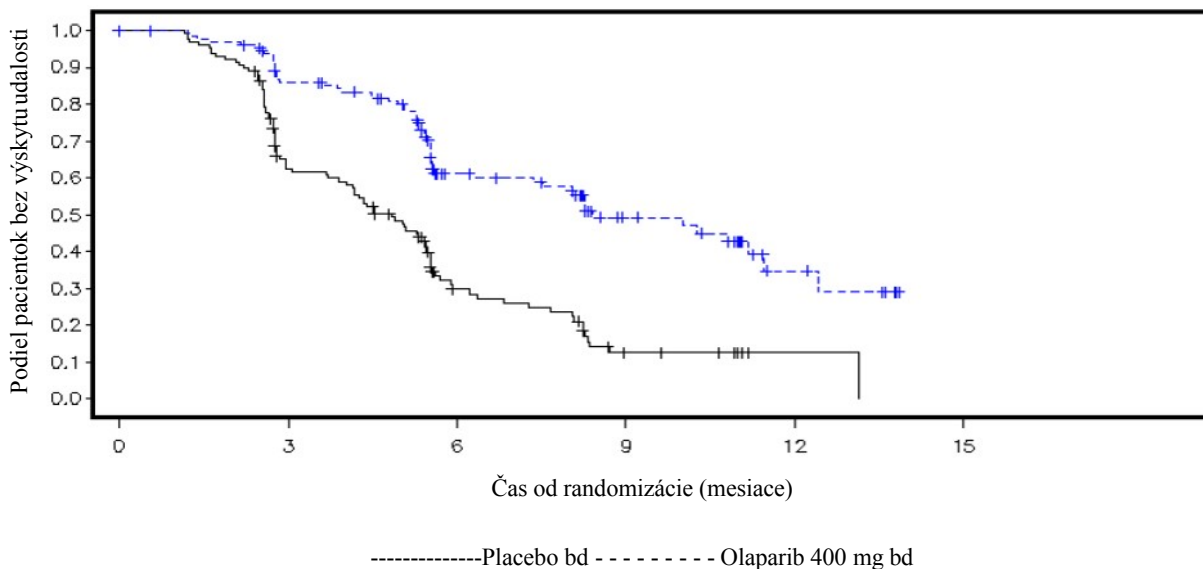
	Všetky pacientky <sup>a</sup>		S mutáciou <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo
<b>PFS – DCO 30. jún 2010</b>						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	60 : 136 (44)	94 : 129 (73)	26 : 74 (35)	46 : 62 (74)	32 : 57 (56)	44 : 61 (72)
Medián času (mesiace) (95% IS)	8,4 (7,4 – 11,5)	4,8 (4,0 – 5,5)	11,2 (8,3 – NR)	4,3 (3,0 – 5,4)	7,4 (5,5 – 10,3)	5,5 (3,7 – 5,6)
HR (95% IS) <sup>b</sup>	0,35 (0,25 – 0,49)		0,18 (0,10 – 0,31)		0,54 (0,34 – 0,85)	
Hodnota p (2- stranná)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

<sup>a</sup> Všetky pacientky zahŕňajú nasledujúce podskupiny: pacientky s mutáciou *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* a neznámym stavom *BRCA1/2* (11 pacientok s neznámym stavom, ktoré nie sú uvedené v tabuľke ako samostatná podskupina).

<sup>b</sup> HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík s faktormi pre liečbu, etnickú príslušnosť, citlivosť na platínu a odpoveď na poslednú liečbu platínou.

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie; DCO ukončenie zberu údajov; IS interval spoľahlivosti; NR nedosiahol sa.

Obrázok 2 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky PFS vo FAS (58% zrelosť – hodnotenie skúšajúceho) DCO 30. jún 2010



Počet pacientok v riziku:

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

bd dvakrát denne; DCO ukončenie zberu údajov; FAS úplná analyzovaná skupina; PFS prežívanie bez progresie

Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdií 19 je uvedený v tabuľke 5 a pre všetky pacientky v štúdií 19 v tabuľke 5 a na obrázku 3.

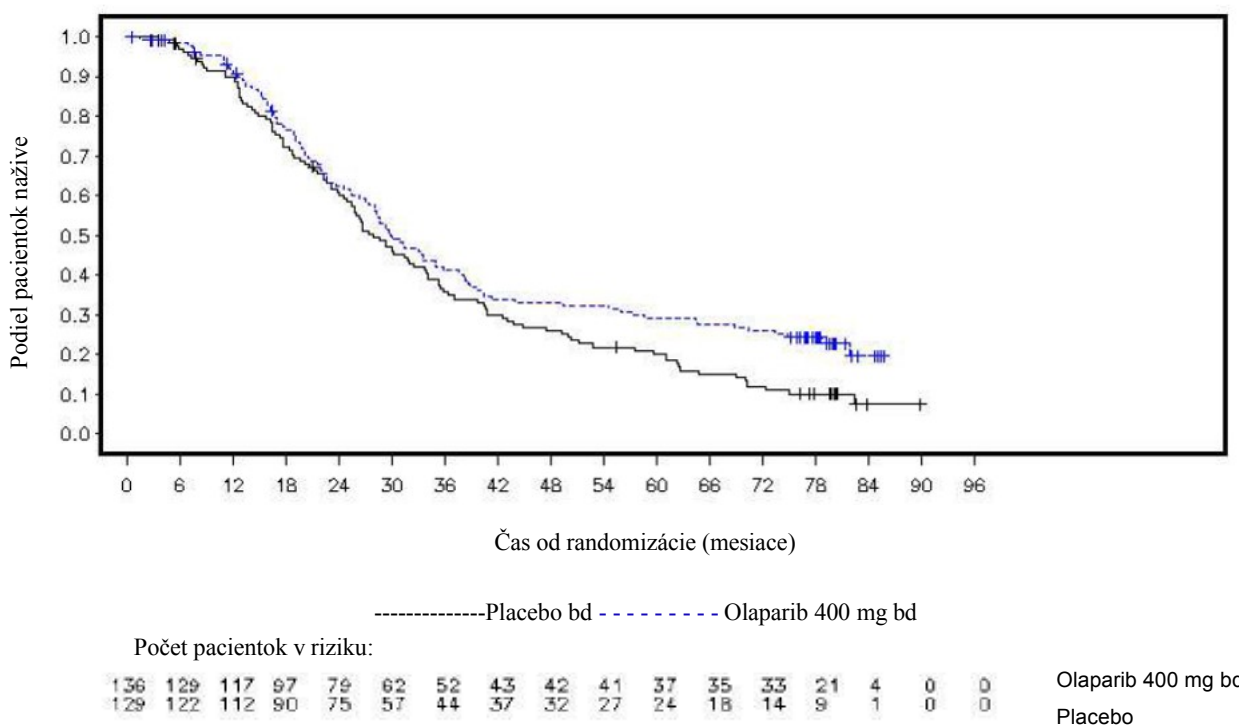
Tabuľka 5 Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u všetkých pacientok s PSR karcinómom ovárií a pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdií 19

	Všetky pacientky <sup>a</sup>		S mutáciou <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo
<b>OS - DCO 9. máj 2016</b>						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	98 : 136 (72)	112 : 129 (87)	49 : 74 (66)	50 : 62 (81) <sup>c</sup>	45 : 57 (79)	57 : 61 (93)
Medián času (mesiace) (95% IS)	29,8 (26,9 – 35,7)	27,8 (24,9 – 33,7)	34,9 (29,2 – 54,6)	30,2 (23,1 – 40,7)	24,5 (19,8 – 35,0)	26,6 (23,1 – 32,5)
HR (95% IS) <sup>b</sup>	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 – 1,25)	
Hodnota p* (2-stranná)	p= 0,02138		p= 0,02140		p= 0,39749	
<b>TFST – DCO 9. máj 2016</b>						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	106 : 136 (78)	124 : 128 (97)	55 : 74 (74)	59 : 62 (95)	45 : 57 (83)	60 : 61 (98)
Medián času (mesiace) (95% IS)	13,3 (11,3 – 15,7)	6,7 (5,7 – 8,2)	15,6 (11,9 – 28,2)	6,2 (5,3 – 9,2)	12,9 (7,8 – 15,3)	6,9 (5,7 – 9,3)
HR (95% IS) <sup>b</sup>	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 – 0,49)		0,45 (0,30 – 0,66)	

	Všetky pacientky <sup>a</sup>		S mutáciou <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsuly bd	Placebo
Hodnota p* (2-stranná)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

- \* Pre analýzy podskupín alebo pre TFST u všetkých pacientok nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.
- <sup>a</sup> Všetky pacientky zahŕňajú nasledujúce podskupiny: pacientky s mutáciou *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* a neznámym stavom *BRCA1/2* (11 pacientok s neznámym stavom, ktoré nie sú uvedené v tabuľke ako samostatná podskupina).
- <sup>b</sup> HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík s faktormi pre liečbu, etnickú príslušnosť, citlivosť na platínu a odpoveď na poslednú liečbu platínou.
- <sup>c</sup> Približne štvrtina pacientok dostávajúcich placebo v podskupine s mutáciou *BRCA* (14/62; 22,6 %) následne dostávala liečbu inhibítorom PARP.
- bd dvakrát denne; OS celkové prežívanie; DCO ukončenie zberu údajov; IS interval spoľahlivosti; TFST čas od randomizácie do začiatku prvej následnej liečby alebo úmrtia.

Obrázok 3 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky OS vo FAS (79% zrelosť) DCO 9. máj 2016



bd dvakrát denne; DCO ukončenie zberu údajov; FAS úplná analyzovaná skupina; OS celkové prežívanie

V čase analýzy PFS bol medián dĺžky trvania liečby 8 mesiacov pre olaparib a 4 mesiace pre placebo. Väčšina pacientok pokračovala so začiatočnou dávkou olaparibu 400 mg dvakrát denne. Výskyt prerušenia dávkovania, zníženia dávky a ukončenia liečby kvôli nežiaducej udalosti bol 34,6 %, 25,7 % a 5,9 %, v uvedenom poradí. Prerušenia dávkovania a zníženia dávky sa najčastejšie vyskytli počas prvých 3 mesiacov liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania alebo zníženiu dávky boli nauzea, anémia, vracanie, neutropénia a únava. Výskyt nežiaducich reakcií anémie bol 22,8 % (7,4 % CTCAE stupňa  $\geq 3$ ).

Údaje výsledkov hlásených pacientkami (PRO), hodnotených pomocou zlepšenia a zhoršujúcich sa mier indexu výsledku skúšania (TOI) a celkového skóre funkčnej analýzy liečby karcinómu ovárií (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O total), nenaznačujú pri pacientkach liečených olaparibom v porovnaní s placebom žiadny rozdiel.



## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lynparzou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinómu ovárií (s výnimkou rabdomyosarkómu a nádorov zo zárodočných buniek) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika olaparibu pri dávke 300 mg vo forme tabliet je charakterizovaná zdanlivým plazmatickým klírensom  $\sim 7$  l/h, zdanlivým distribučným objemom  $\sim 158$  l a terminálnym biologickým polčasom 15 hodín. Pri podávaní viacnásobných dávok sa pozoroval pomer akumulácie AUC 1,8 a FK sa zdala byť v malom rozsahu závislá od času.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní olaparibu vo forme tabliet (2 x 150 mg) je absorpcia rýchla s mediánom maximálnych plazmatických koncentrácií zvyčajne dosiahnutých po 1,5 hodinách po užití dávky.

Súbežné podávanie s jedlom spomalilo rýchlosť ( $t_{max}$  predĺžený o 2,5 hodín a  $C_{max}$  znížená o približne 21 %), ale vo významnej miere neovplyvnilo rozsah absorpcie olaparibu (AUC sa zväčšila o 8 %). V dôsledku toho sa Lynparza môže užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Väzba na bielkoviny *in vitro* je približne 82 % pri koncentrácii 10  $\mu\text{g/ml}$ , ktorá približne predstavuje  $C_{max}$ .

Väzba olaparibu na plazmatické bielkoviny u ľudí *in vitro* bola závislá od dávky; pri koncentrácii 1  $\mu\text{g/ml}$  bol podiel viazaného liečiva približne 91 %, pri koncentrácii 10  $\mu\text{g/ml}$  sa znížil na 82 % a pri koncentrácii 40  $\mu\text{g/ml}$  na 70 %. V roztokoch purifikovaných bielkovín bol podiel olaparibu viazaného na albumín približne 56 %, ktorý nebol závislý na koncentráciách olaparibu. S použitím rovnakého testu bol podiel olaparibu viazaného na alfa-1 kyslý glykoproteín pri koncentrácii 10  $\mu\text{g/ml}$  29 % s trendom zníženej miery väzby pri vyšších koncentráciách.

### Biotransformácia

CYP3A4/5 sa preukázali ako enzýmy primárne zodpovedné za metabolizmus olaparibu *in vitro* (pozri časť 4.5).

Po perorálnom podaní  $^{14}\text{C}$ -olaparibu pacientom ženského pohlavia predstavoval nezmenený olaparib väčšinu cirkulujúcej rádioaktívne značenej dávky v plazme (70 %) a bol hlavnou zložkou detekovanou v moči aj stolici (15 % a 6 % dávky, v uvedenom poradí). Olaparib podlieha rozsiahlemu metabolizmu. Väčšinu metabolizmu možno pripísať oxidačným reakciám s viacerými vznikajúcimi zložkami, ktoré podliehajú následnej glukuronidovej alebo sulfátovej konjugácii. V plazme, moči a stolici bolo detekovaných až 20, 37 a 20 metabolitov, v uvedenom poradí, väčšina z nich predstavovala < 1 % podanej látky. Hlavnými cirkulujúcimi zložkami boli zvyšok piperazín-3-olu s otvoreným kruhom a dva mono-oxygenované metabolity (každý  $\sim 10$  %), pričom jeden z mono-oxygenovaných metabolitov bol takisto hlavným metabolitom v telesných výlučkoch (6 % a 5 % rádioaktívne značenej dávky v moči a stolici, v uvedenom poradí).

Olaparib vyvolal slabú/nevývolal žiadnu inhibíciu UGT2B7 alebo CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 2E1 *in vitro* a neočakáva sa, že by bol klinicky významným, časovo závislým inhibítorom ktoréhokoľvek z týchto enzýmov CYP. Olaparib inhiboval UGT1A1 *in vitro*, PBPK simulácie však naznačujú, že to nemá klinický význam. Olaparib je substrátom efluxného transportéra P-gp *in vitro*, pravdepodobne to však nemá klinický význam (pozri časť 4.5).

Údaje *in vitro* tiež preukázali, že olaparib nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP alebo MRP2 a nie je inhibítorom OATP1B3, OAT1 alebo MRP2.

### Eliminácia

Po jednorazovej dávke  $^{14}\text{C}$ -olaparibu sa ~86 % podanej rádioaktívne značenej dávky zachytilo v priebehu 7-dňového zberného obdobia, ~44 % v moči a ~42 % v stolici. Väčšina látky bola vylúčená vo forme metabolitov.

### Osobitné skupiny pacientok

Vo FK analýzách populácie neboli vek pacientky, telesná hmotnosť alebo rasa (vrátane bielych a japonských pacientok) významnými kovariátmi.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) sa AUC zvýšila o 24 % a  $C_{\max}$  o 15 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. U pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy.

U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) sa AUC zvýšila o 44 % a  $C_{\max}$  o 26 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2).

U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A) sa AUC zvýšila o 15 % a  $C_{\max}$  o 13 % a u pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia B) sa AUC zvýšila o 8 % a  $C_{\max}$  sa znížila o 13 % v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou pečene. U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2). U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### *Pediatrická populácia*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku olaparibu u pediatrických pacientov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Genotoxicita

Olaparib nepreukázal žiadny mutagénny potenciál, ale bol klastogénny v cicavčích bunkách *in vitro*. Olaparib pri perorálnom podávaní potkanom indukoval mikrojadrá v kostnej dreni. Táto klastogenita je v súlade so známou farmakológiou olaparibu a naznačuje potenciálnu genotoxicitu u ľudí.

### Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov, ktoré trvali až do 6 mesiacov, boli denné perorálne dávky olaparibu dobre znášané. Hlavným primárnym cieľovým orgánom toxicity u oboch druhov bola kostná dreň, so súvisiacimi zmenami v periférnych hematologických parametroch. Tieto zmeny boli reverzibilné v priebehu 4 týždňov po prerušení dávkovania. U potkanov sa pozorovali aj minimálne degeneratívne účinky na gastrointestinálny trakt. Tieto zistenia sa vyskytli pri expozíciách nižších ako sú tie, pozorované pri klinických dávkach. Štúdie s bunkami ľudskej kostnej drene tiež preukázali, že priama expozícia olaparibu môže mať za následok toxicitu voči bunkám kostnej drene v *ex vivo* testoch.

### Reprodukčná toxikológia

V štúdií samičej fertility, v ktorej boli potkany dávkované až do implantácie, nebola ovplyvnená rozmnožovacia schopnosť a miera gravidity, hoci u niektorých zvierat bola pozorovaná predĺžená ruja. Bolo však pozorované mierne zníženie embryonálno-fetálneho prežívania.

V štúdií embryonálno-fetálneho vývinu u potkanov a pri hladinách dávky, ktoré neindukovali významnú maternálnu toxicitu, spôsobil olaparib znížené embryonálno-fetálne prežívania, zníženie

hmotnosti plodu a abnormality vývinu plodu, vrátane závažných malformácií oka (napr. anoftalmia, mikroftalmia), malformácií stavcov/rebier a viscerálnych a kostrových abnormalít.

#### Karcinogenita

Štúdie karcinogenity s olaparibom sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

kopovidón  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
manitol  
stearyl fumarán sodný

#### Filmový obal tablety

hypromelóza  
makrogol 400  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172) (iba 150 mg tablety)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Neperforovaný Al/Al blister obsahujúci 8 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

56 filmom obalených tabliet (7 blisterov);  
viacnásobné balenie obsahujúce 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. december 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### • Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### • Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
PAES: S cieľom ďalej potvrdiť účinnosť olaparibu pri seróznom karcinóme ovárií s vysokým gradingom citlivom na platínu u pacientok s mutáciou génu <i>BRCA</i> , držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie D0816C00002, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej multicentrickej štúdie, fázy III.	
Správa o klinickej štúdii má byť predložená do:	Jún 2020
PAES: S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť olaparibu pri seróznom karcinóme ovárií s vysokým gradingom citlivom na platínu u pacientok so	

<p>somatickou mutáciou génu <i>BRCA</i>, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky otvorenej, nerandomizovanej, multicentrickej štúdie fázy IV, s jednou liečebnou skupinou, u pacientok s rekurentným karcinómom ovárií citlivým na platínu, ktoré odpovedajú úplne alebo čiastočne na chemoterapiu na báze platiny, a ktoré sú nositeľkami znefunkčujúcej germinatívnej alebo somatickej mutácie (mutácií) génu <i>BRCA</i>.</p> <p>Správa o klinickej štúdii má byť predložená do:</p>	<p>September 2018</p>
<p>PAES: S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť olaparibu v podmienkach udržiavacej liečby u pacientok s rekurentným karcinómom ovárií, s vysokým gradingom, citlivým na platínu (platinum sensitive relapsed, PSR), s inou ako germinatívnou mutáciou génu <i>BRCA</i> a preskúmať prediktívne biomarkery v tejto skupine pacientok, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie D0816C00020 (OPINION), otvorenej, multicentrickej štúdie fázy IIIb, s jednou liečebnou skupinou, s udržiavacou liečbou u pacientok s PSR karcinómom ovárií s inou ako germinatívnou mutáciou génu <i>BRCA</i>, ktoré odpovedajú úplne alebo čiastočne na chemoterapiu na báze platiny.</p> <p>Správa o klinickej štúdii má byť predložená do:</p>	<p>Jún 2021</p>

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 50 mg tvrdé kapsuly  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula  
448 kapsúl (4 fľaše po 112 kapsúl)

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza tablety, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C).

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**FEAŠA/ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 50 mg tvrdé kapsuly  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula  
112 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza tablety, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C).

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – vrátane Blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

Viacnásobné balenie: 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – vrátane Blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

Viacnásobné balenie: 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA – bez Blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety  
56 filmom obalených tabliet  
Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA – bez Blue box**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety  
olaparib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

56 filmom obalených tabliet

Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nevymieňajte za Lynparza kapsuly, pokiaľ vám to nepovie váš lekár

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/959/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

lynparza 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 100 mg tablety  
olaparib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lynparza 150 mg tablety  
olaparib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľku

### Lynparza 50 mg tvrdé kapsuly olaparib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lynparza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu
3. Ako užívať Lynparzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lynparzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Lynparza a na čo sa používa**

##### **Čo je Lynparza a ako účinkuje**

Lynparza obsahuje liečivo olaparib. Olaparib je typ lieku proti rakovine nazývaný inhibítor PARP (inhibítor poly[adenozindifosfát-ribózo]polymerázy).

U pacientok s mutáciami (zmenami) určitých génov nazývaných *BRCA* (gén spojený s rakovinou prsníka), u ktorých je riziko rozvoja niektorých foriem rakoviny, sú inhibítory PARP schopné vyvolať odumretie rakovinových buniek blokovaním enzýmu, ktorý pomáha opravovať DNA.

##### **Na čo sa Lynparza používa**

Lynparza sa používa na liečbu typu rakoviny vaječníkov nazývanej „rakovina vaječníkov s mutáciou *BRCA*“. Používa sa po tom, ako rakovina odpovedala na predchádzajúcu liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu. Na stanovenie, či máte rakovinu vaječníkov s mutáciou *BRCA*, sa používa test.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu**

##### **Neužívajte Lynparzu:**

- ak ste alergická na olaparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte (viac informácií, pozri časť 2 nižšie).

Neužívajte Lynparzu, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istá, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete Lynparzu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte pri vyšetrení nízke počty krvných buniek. Môžete mať nízky počet červených alebo bielych krviniek, alebo nízky počet krvných doštičiek. Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, vrátane prejavov a príznakov, na ktoré musíte dávať pozor (napríklad horúčka alebo infekcia, tvorba podliatin alebo krvácanie), pozri časť 4. Zriedkavo môžu byť prejavom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad „myelodysplastický syndróm“ (MDS) alebo „akútna myeloidná leukémia“ (AML).
- ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky dýchavičnosti, kašľa alebo sipotu. Nízky počet pacientok liečených Lynparzou hlásil zápal pľúc (pneumonitídu). Pneumonitída je závažný zdravotný stav, ktorý si často môže vyžadovať hospitalizáciu.

Ak si myslíte, že sa vás ktorékoľvek z uvedeného môže týkať, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou.

### Vyšetrenia a kontroly

Váš lekár vyšetří vašu krv pred a počas liečby Lynparzou.

Vyšetrenia krvi vám vykonajú:

- pred liečbou,
- každý mesiac počas prvého roka liečby,
- v pravidelných intervaloch určených vašim lekárom po prvom roku liečby.

Ak počet vašich krviniek klesne na nízku úroveň, môže byť u vás potrebná transfúzia krvi (kde vám podajú novú krv alebo krvné preparáty od darcu).

### Iné lieky a Lynparza

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že Lynparza môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Lynparza.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak teraz užívate alebo plánujete užívať ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné lieky proti rakovine,
- očkovaciu látku alebo liek, ktorý potláča imunitný systém, keďže u vás môže byť potrebné starostlivé sledovanie,
- itrakonazol, flukonazol – používané na liečbu hubových infekcií,
- telitromycín, klaritromycín, erytromycín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapín, efavirenz - používané na liečbu vírusových infekcií, vrátane HIV,
- rifampicín, rifapentín, rifabutín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií, vrátane tuberkulózy (TB),
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital - používané ako liek na upokojenie alebo na liečbu kŕčov (záchvatov) a epilepsie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – používané prevažne pri depresii,
- digoxín, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – používané na liečbu ochorení srdca alebo vysokého krvného tlaku,
- bosentan – používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie,

- statíny, napríklad simvastatín, pravastatín, rosuvastatín – používané na zníženie hladín cholesterolu v krvi,
- dabigatran – používaný na zriedenie krvi,
- glibenklamid, metformín, repaglinid – používané na liečbu cukrovky,
- námeľové alkaloidy – používané na liečbu migrén a bolesti hlavy,
- fentanyl – používaný na liečbu bolesti pri rakovine,
- pimozid, kvetiapín – používané na liečbu duševných porúch,
- cisaprid – používaný na liečbu žalúdočných problémov,
- kolchicín – používaný na liečbu dny,
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus – používané na potlačenie imunitného systému,
- metotrexát – používaný na liečbu rakoviny, reumatoidnej artritídy a psoriázy.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených vyššie alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Vyššie spomenuté lieky nie sú jediné, ktoré môžu ovplyvniť účinok Lynparzy.

### **Lynparza a nápoje**

Počas liečby Lynparzou nepite grapefruitovú šťavu. Môže ovplyvniť spôsob účinku tohto lieku.

### **Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie**

- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť, Lynparzu nesmiete užívať. Je to kvôli tomu, že to môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.
- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Počas užívania tohto lieku a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy, musíte používať účinnú formu antikoncepcie. Nie je známe, či Lynparza môže ovplyvniť účinnosť niektorých hormonálnych antikoncepcií. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate hormonálnu antikoncepciu, pretože vám váš lekár môže odporučiť dodatočnú nehormonálnu formu antikoncepcie.
- Pred začatím liečby Lynparzou, pravidelne počas liečby a 1 mesiac po užití poslednej dávky Lynparzy si musíte urobiť tehotenský test. Ak v priebehu tohto času otehotniete, musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi.
- Nie je známe, či sa Lynparza vylučuje do materského mlieka. Počas užívania Lynparzy a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy nedojčíte. Ak plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Lynparza môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania Lynparzy pociťujete závrat, slabosť alebo únavu, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte nástroje alebo neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Lynparzu**

Váš lekár vám predpísal **kapsuly** Lynparza. Všimnite si, prosím, že Lynparza je tiež dostupná vo forme 100 mg a 150 mg **tableti**.

- Dávky kapsúl a tableti Lynparzy nie sú rovnaké.
- Užívanie nesprávnej dávky alebo tableti namiesto kapsúl by mohlo viesť k nedostatočnému účinku Lynparzy alebo výskytu viacerých vedľajších účinkov.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### **Ako liek užívať**

- Užite jednu dávku (8 kapsúl) Lynparzy ústami a zapite vodou, jedenkrát ráno a jedenkrát večer.
- Užite Lynparzu najmenej jednu hodinu po jedle. Nejedzte aspoň 2 hodiny po užití Lynparzy.

### **Akú dávku lieku užívať**

- Váš lekár vám povie, koľko kapsúl Lynparzy máte užívať. Je dôležité, aby ste užili celkovú odporúčanú dávku každý deň. Pokračujte v tom tak dlho, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.
- Zvyčajná odporúčaná dávka je 8 kapsúl (400 mg) užívaných ústami dvakrát denne (celkovo 16 kapsúl denne).

### **Váš lekár vám môže predpísať inú dávku, ak:**

- máte problémy s obličkami. Budete užívať 6 kapsúl (300 mg) dvakrát denne – celkovo 12 kapsúl denne.
- užívate určité lieky, ktoré môžu ovplyvniť Lynparzu (pozri časť 2).
- ak sa u vás počas užívania Lynparzy objavia určité vedľajšie účinky (pozri časť 4). Váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo ukončiť liečbu, buď na krátky čas alebo natrvalo.

### **Ak užijete viac Lynparzy, ako máte**

Ak užijete vyššiu než vašu normálnu dávku Lynparzy, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

### **Ak zabudnete užiť Lynparzu**

Ak zabudnete užiť Lynparzu, vašu nasledujúcu normálnu dávku užite v naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

### **Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorékoľvek z nasledujúceho:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit dýchavičnosti, pocit veľkej únavy, bledá koža alebo rýchly tlkot srdca – môžu to byť príznaky zníženia počtu červených krviniek (anémia).

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie (napr. žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závrat, ktoré sú prejavmi a príznakmi reakcií z precitlivenosti).

### **Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit nevoľnosti (nauzea),
- nevoľnosť (vracanie),
- pocit únavy alebo slabosti,
- porucha trávenia alebo pálenie záhy (dyspepsia),
- strata chuti do jedla,
- bolesť hlavy,
- zmeny vnímania chuti stravy (dysgeúzia),
- pocit závratu,
- kašeľ,
- hnačka – ak sa stane závažnou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka alebo svrbíaca vyrážka na opuchnutej, začervenej koži (dermatitída),



- bolesť v ústach (stomatitída),
- bolesť v oblasti žalúdka pod rebrami (bolesť v hornej časti brucha).

**Časté** vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi:

- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytopenia) – môžu sa u vás objaviť nasledujúce príznaky:
  - tvorba podliatin alebo dlhšie krvácanie, ako je bežné v prípade, že sa poraníte,
- nízky počet bielych krviniek (leukopénia, neutropénia alebo lymfopénia), ktorý môže znížiť vašu schopnosť bojovať s infekciou a môže sa spájať s horúčkou,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi – toto vyšetrenie sa používa na kontrolu činnosti vašich obličiek.

**Menej časté** vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi:

- nárast veľkosti červených krviniek (nespája sa s akýmkoľvek príznakmi).

Váš lekár vám vyšetří krv každý mesiac počas prvého roka liečby a následne v pravidelných intervaloch. Váš lekár vám povie, ak vyšetrenia krvi preukážu akékoľvek zmeny, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Lynparzu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke. Kapsuly Lynparza, ktoré boli zmrazené, zlikvidujte.

Ak je to vhodné, kapsuly Lynparza môžete uchovávať mimo chladničky (pri teplote do 30 °C) počas až 3 mesiacov.

Po uplynutí tohto času zlikvidujte všetky nepoužité kapsuly. Odporúča sa zaznamenať si dátum, kedy boli kapsuly vybrané z chladničky a dátum, po uplynutí ktorého sa majú zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Lynparza obsahuje**

Liečivo je olaparib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg olaparibu.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:

- Obsah kapsuly: 32-makrogolglyceridy kyseliny larovej.
- Stena kapsuly: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), guma gellan (E418), octan draselný.
- Atrament potlače: šelak, čierny oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Lynparza a obsah balenia**

Lynparza je biela, nepriehľadná, tvrdá kapsula, označená čiernym atramentom s „OLAPARIB 50 mg“ a logom AstraZeneca.

Lynparza sa dodáva v HDPE plastových fľašiach obsahujúcich 112 tvrdých kapsúl. Jedno balenie obsahuje 448 kapsúl (4 fľaše po 112 kapsúl).

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľku

### Lynparza 100 mg filmom obalené tablety Lynparza 150 mg filmom obalené tablety olaparib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lynparza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu
3. Ako užívať Lynparzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lynparzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Lynparza a na čo sa používa

##### Čo je Lynparza a ako účinkuje

Lynparza obsahuje liečivo olaparib. Olaparib je typ lieku proti rakovine nazývaný inhibítor PARP (inhibítor poly[adenozindifosfát-ribózo]polymerázy).

Inhibítory PARP môžu ničiť rakovinové bunky, ktoré nie sú schopné účinne opravovať poškodenie DNA. Tieto osobitné rakovinové bunky možno rozpoznať podľa:

- odpovede na liečbu chemoterapiou obsahujúcou platínu, alebo
- stanovenia chybných génov zodpovedných za opravu DNA, ako napríklad gény *BRCA* (gény rakoviny prsníka, BREast CANcer).

##### Na čo sa Lynparza používa

Lynparza sa používa na liečbu rakoviny vaječníkov, ktorá sa opätovne vrátila (rekurentná rakovina vaječníkov). Môže sa použiť po tom, ako rakovina odpovedala na predchádzajúcu liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu

##### Neužívajte Lynparzu:

- ak ste alergická na olaparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak dojdíte (viac informácií, pozri časť 2 nižšie).

Neužívajte Lynparzu, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istá, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete Lynparzu.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte pri vyšetrení nízke počty krvných buniek. Môžete mať nízky počet červených alebo bielych krviniek, alebo nízky počet krvných doštičiek. Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, vrátane prejavov a príznakov, na ktoré musíte dávať pozor (napríklad horúčka alebo infekcia, tvorba podliatin alebo krvácanie), pozri časť 4. Zriedkavo môžu byť prejavom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad „myelodysplastický syndróm“ (MDS) alebo „akútna myeloidná leukémia“ (AML).
- ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky dýchavičnosti, kašľa alebo sipotu. Nízky počet pacientok liečených Lynparzou hlásil zápal pľúc (pneumonitídu). Pneumonitída je závažný zdravotný stav, ktorý si často môže vyžadovať hospitalizáciu.

Ak si myslíte, že sa vás ktorékoľvek z uvedeného môže týkať, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou.

### **Vyšetrenia a kontroly**

Váš lekár vyšetří vašu krv pred a počas liečby Lynparzou.

Vyšetrenia krvi vám vykonajú:

- pred liečbou,
- každý mesiac počas prvého roka liečby,
- v pravidelných intervaloch určených vaším lekárom po prvom roku liečby.

Ak počet vašich krviniek klesne na nízku úroveň, môže byť u vás potrebná transfúzia krvi (kde vám podajú novú krv alebo krvné preparáty od darcu).

### **Iné lieky a Lynparza**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že Lynparza môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Lynparza.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak teraz užívate alebo plánujete užívať ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné lieky proti rakovine,
- očkovaciu látku alebo liek, ktorý potláča imunitný systém, keďže u vás môže byť potrebné starostlivé sledovanie,
- itrakonazol, flukonazol – používané na liečbu hubových infekcií,
- telitromycín, klaritromycín, erytromycín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapín, efavirenz - používané na liečbu vírusových infekcií, vrátane HIV,
- rifampicín, rifapentín, rifabutín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií, vrátane tuberkulózy (TB),
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital - používané ako liek na upokojenie alebo na liečbu kŕčov (záchvatov) a epilepsie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – používané prevažne pri depresii,
- digoxín, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – používané na liečbu ochorení srdca alebo vysokého krvného tlaku,

- bosentan – používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie,
- statíny, napríklad simvastatín, pravastatín, rosuvastatín – používané na zníženie hladín cholesterolu v krvi,
- dabigatran – používaný na zriedenie krvi,
- glibenklamid, metformín, repaglinid – používané na liečbu cukrovky,
- námeľové alkaloidy – používané na liečbu migrén a bolesti hlavy,
- fentanyl – používaný na liečbu bolesti pri rakovine,
- pimozid, kvetiapín – používané na liečbu duševných porúch,
- cisaprid – používaný na liečbu žalúdočných problémov,
- kolchicín – používaný na liečbu dny,
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus – používané na potlačenie imunitného systému,
- metotrexát – používaný na liečbu rakoviny, reumatoidnej artritídy a psoriázy.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených vyššie alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Vyššie spomenuté lieky nie sú jediné, ktoré môžu ovplyvniť účinok Lynparzy.

### Lynparza a nápoje

Počas liečby Lynparzou nepite grapefruitovú šťavu. Môže ovplyvniť spôsob účinku tohto lieku.

### Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť, Lynparzu nesmiete užívať. Je to kvôli tomu, že to môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.
- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Počas užívania tohto lieku a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy, máte používať účinnú formu antikoncepcie. Nie je známe, či Lynparza môže ovplyvniť účinnosť niektorých hormonálnych antikoncepcií. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate hormonálnu antikoncepciu, pretože vám váš lekár môže odporučiť dodatočnú nehormonálnu formu antikoncepcie.
- Pred začatím liečby Lynparzou, pravidelne počas liečby a 1 mesiac po užití poslednej dávky Lynparzy si musíte urobiť tehotenský test. Ak v priebehu tohto času otehotníte, musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi.
- Nie je známe, či sa Lynparza vylučuje do materského mlieka. Počas užívania Lynparzy a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy nedojčíte. Ak plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lynparza môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania Lynparzy pocítujete závrat, slabosť alebo únavu, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte nástroje alebo neobsluhujte stroje.

## 3. Ako užívať Lynparzu

Váš lekár vám predpísal **filmom obalené tablety** Lynparza. Všimnite si, prosím, že Lynparza je tiež dostupná vo forme 50 mg **kapsúl**.

- Dávky tabliet a kapsúl Lynparzy nie sú rovnaké.
- Užívanie nesprávnej dávky alebo kapsúl namiesto tabliet by mohlo viesť k nedostatočnému účinku Lynparzy alebo výskytu viacerých vedľajších účinkov.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### Ako liek užívať

- Tablety Lynparza prehltnite vcelku, s jedlom alebo bez jedla.
- Lynparzu užite jedenkrát ráno a jedenkrát večer.

- Tablety nežujte, nedrvtte, nerozpúšťajte alebo nerozdeľujte, keďže to môže ovplyvniť rýchlosť, akou sa liek dostáva do vášho tela.

#### **Akú dávku lieku užívať**

- Váš lekár vám povie, koľko tabliet Lynparzy máte užívať. Je dôležité, aby ste užili celkovú odporúčanú dávku každý deň. Pokračujte v tom tak dlho, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.
- Zvyčajná odporúčaná dávka je 300 mg (2 x 150 mg tableta) užívaných dvakrát denne – celkovo 4 tablety denne.

#### **Váš lekár vám môže predpísať inú dávku, ak:**

- máte problémy s obličkami. Budete užívať 200 mg (2 x 100 mg tableta) užívaných dvakrát denne – celkovo 4 tablety denne.
- užívate určité lieky, ktoré môžu ovplyvniť Lynparzu (pozri časť 2).
- ak sa u vás počas užívania Lynparzy objavia určité vedľajšie účinky (pozri časť 4). Váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo ukončiť liečbu, buď na krátky čas alebo natrvalo.

#### **Ak užijete viac Lynparzy, ako máte**

Ak užijete vyššiu než vašu normálnu dávku Lynparzy, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Lynparzu**

Ak zabudnete užiť Lynparzu, vašu nasledujúcu normálnu dávku užite v naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### **Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorékoľvek z nasledujúceho:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit dýchavičnosti, pocit veľkej únavy, bledá koža alebo rýchly tlkot srdca – môžu to byť príznaky zníženia počtu červených krviniek (anémia).

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- alergické reakcie (napr. žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, závrat, ktoré sú prejavmi a príznakmi reakcií z precitlivenosti).

#### **Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit nevoľnosti (nauzea),
- nevoľnosť (vracanie),
- pocit únavy alebo slabosti,
- porucha trávenia alebo pálenie záhy (dyspepsia),
- strata chuti do jedla,
- bolesť hlavy,
- zmeny vnímania chuti stravy (dysgeúzia),
- pocit závratu,
- kašeľ,
- hnačka – ak sa stane závažnou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka alebo svrbivá vyrážka na opuchnutej, začervenej koži (dermatitída),
- bolesť v ústach (stomatitída),
- bolesť v oblasti žalúdka pod rebrami (bolesť v hornej časti brucha).

**Časté** vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi:

- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytopenia) – môžu sa u vás objaviť nasledujúce príznaky:
  - tvorba podliatin alebo dlhšie krvácanie, ako je bežné v prípade, že sa poraníte,
- nízky počet bielych krviniek (leukopénia, neutropénia alebo lymfopénia), ktorý môže znížiť vašu schopnosť bojovať s infekciou a môže sa spájať s horúčkou,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi – toto vyšetrenie sa používa na kontrolu činnosti vašich obličiek.

**Menej časté** vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi:

- nárast veľkosti červených krviniek (nespája sa s akýmkoľvek príznakmi).

Váš lekár vám vyšetří krv každý mesiac počas prvého roka liečby a následne v pravidelných intervaloch. Váš lekár vám povie, ak vyšetrenia krvi preukážu akékoľvek zmeny, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Lynparzu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Lynparza obsahuje**

Liečivo je olaparib.

- Každá 100 mg filmom obalená tableta Lynparzy obsahuje 100 mg olaparibu.
- Každá 150 mg filmom obalená tableta Lynparzy obsahuje 150 mg olaparibu.



Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:

- Jadro tablety: kopovidón, koloidný bezvodý oxid kremičitý, manitol, stearylumaran sodný.
- Filmový obal tablety: hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) (iba 150 mg tablety).

#### **Ako vyzerá Lynparza a obsah balenia**

Lynparza 100 mg tablety sú žlté až tmavožlté, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, označené s „OP100“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

Lynparza 150 mg tablety sú zelené až zelenosivé, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, označené s „OP150“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

Lynparza sa dodáva v baleniach obsahujúcich 56 filmom obalených tabliet (7 blistrov, každý po 8 tabliet) alebo viacnásobných baleniach obsahujúcich 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

#### **Österreich**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.