

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο έως σκούρο κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP100' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινο έως πράσινο/γκρι, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP150' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Lynparza πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Το Lynparza είναι διαθέσιμο σε δισκία 100 mg και 150 mg.

Η συνιστώμενη δόση του Lyngarza είναι 300 mg (δύο δισκία 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600 mg. Το δισκίο 100 mg είναι διαθέσιμο για τη μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με το Lyngarza όχι αργότερα από διάστημα 8 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης τους με το σχήμα που περιελάμβανε πλατίνα.

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επανέναρξη της θεραπείας με το Lyngarza κατόπιν επακόλουθης υποτροπής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σημαντικές διαφορές στη δοσολογία μεταξύ του σκευάσματος Lyngarza δισκία και του σκευάσματος καψάκια
Τα δισκία Lyngarza (100 mg και 150 mg) δεν θα πρέπει να υποκατασταθούν από τα καψάκια Lyngarza (50 mg) σε βάση χιλιοστόγραμμα (mg) προς χιλιοστόγραμμα (mg) λόγω διαφορών στη δοσολογία και στη βιοδιαθεσιμότητα του κάθε σκευάσματος. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθούνται οι ειδικές συστάσεις δοσολογίας για το κάθε σκεύασμα.

Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Lyngarza, η ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη τακτική της δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και αναιμίας και μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συνιστώμενη μείωση της δόσης είναι σε 250 mg (ένα δισκίο 150 mg και ένα δισκίο 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 500 mg).

Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης, στην περίπτωση αυτή συνιστάται μείωση σε 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg).

Προσαρμογές της δόσης για συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A και θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων. Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lyngarza είναι στα 100 mg (ένα δισκίο 100 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lyngarza είναι στα 150 mg (ένα δισκίο 150 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg). (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ηλικιωμένες ασθενείς. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του Lyngarza είναι 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 400 mg) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Lyngarza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Το Lyngarza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης \leq 30 ml/min), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί

σε αυτούς τους ασθενείς. Το Lynparza μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εάν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) χωρίς προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τους ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνοτική προέλευση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας (PS) 2 έως 4

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τους ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας (PS) 2 έως 4 είναι πολύ περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lynparza σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Lynparza προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα δισκία Lynparza πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, συνθλίβονται, διαλύονται ή τέμνονται. Τα δισκία Lynparza μπορεί να ληφθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα.

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza έχει αναφερθεί αιματολογική τοξικότητα, περιλαμβανομένων κλινικών διαγνώσεων και/ή εργαστηριακών ευρημάτων γενικά ήπιας ή μέτριας (Βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με το Lynparza μέχρις ότου ανακάμψουν από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων πρέπει να είναι \leq βαθμού 1 κατά CTCAE). Συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και εν συνεχεία κατά περιοδικά διαστήματα για την εμφάνιση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν κάποια ασθενής αναπτύξει αιματολογική τοξικότητα βαριάς μορφής ή εξάρτηση από μεταγγίσεις αίματος, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινούν κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν οι αιματολογικές παράμετροι παραμείνουν κλινικά μη φυσιολογικές μετά από τη διακοπή της δόσης του Lynparza για 4 εβδομάδες, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών και/ή κυτταρογενετική ανάλυση αίματος.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η συχνότητα εμφάνισης μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο κλινικών μελετών με μονοθεραπεία Lynparza, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μακροχρόνιας επιβίωσης, ήταν <1,5% και η πλειοψηφία των συμβάντων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Η διάρκεια της θεραπείας με την ολαπαρίμπη σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από < 6 μήνες έως > 2 χρόνια · δεδομένα με μεγαλύτερες διάρκειες έκθεσης είναι περιορισμένα. Όλοι οι ασθενείς είχαν δυναμικά επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, έχοντας λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με παράγοντες πλατίνας. Αρκετοί είχαν λάβει επιπλέον άλλους παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA και είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Η πλειοψηφία των αναφορών ήταν μεταξύ γονιδίων 1 ή 2 προδιάθεσης καρκίνου του μαστού (gBRCA1/2). Ορισμένοι από τους ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου ή δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία ΜΔΣ και/ή ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza, συνιστάται η διακοπή του Lynparza και η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας στον ασθενή.

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό <1,0% των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση. Οι αναφορές πνευμονίτιδας δεν είχαν σταθερή κλινική εικόνα και περιπλέκονταν από μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (καρκίνου και/ή μεταστάσεων στους πνεύμονες, υποκείμενης πνευμονικής νόσου, ιστορικού καπνίσματος, και/ή προηγούμενης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, ή εάν παρατηρηθεί ένα παθολογικό θωρακικό ακτινολογικό εύρημα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεσα η διενέργεια εξετάσεων. Εάν επιβεβαιωθεί πνευμονίτιδα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης (αναστολή της PARP), το Lynparza θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Οι μη κλινικές μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει ότι η ολαπαρίμπη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή επιβίωση και επιφέρει μείζονες δυσπλασίες του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται με τη συνιστώμενη δόση των 300 mg δις ημερησίως για τον άνθρωπο.

Εγκυμοσύνη/αντισύλληψη

Το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν εφαρμόζουν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6).

Αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει ήδη Lynparza απαιτεί θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A, ο συνταγογράφος θα πρέπει να γνωρίζει ότι η αποτελεσματικότητα του Lynparza μπορεί να μειωθεί σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες της ολαπαρίμπης σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένων παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο DNA, υποδεικνύουν ενίσχυση και παράταση της μυελοκατασταλτικής δράσης. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας του Lynparza δεν είναι κατάλληλη για συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο συνδυασμός της ολαπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται προσοχή εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχորηθούν με το Lymraza και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ολαπαρίμπη

Τα CYP3A4/5 αποτελούν τα ισoenζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη μεταβολική κάθαρση της ολαπαρίμπης.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιτρακοναζόλης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη αύξησε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 42% (90% CI: 33-52%) και τη μέση AUC κατά 170% (90% CI: 144-197%). Συνεπώς, γνωστοί ισχυροί (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μποσπερεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριοι (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) αναστολείς αυτού του ισoenζύμου δεν συνιστώνται με Lymraza (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρέπει να συγχορηθούν ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A, η δόση του Lymraza πρέπει να μειωθεί. Η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lymraza είναι στα 100 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg) με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν συνιστάται επίσης η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lymraza καθώς είναι αναστολέας του CYP3A.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ριφαμπικίνης, γνωστού επαγωγέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη μείωσε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 71% (90% CI: 76-67%) και τη μέση AUC κατά 87% (90% CI: 89-84%). Συνεπώς, οι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς αυτού του ισoenζύμου (π.χ. φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλασαμόχορτο δεν συνιστώνται με Lymraza, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα του Lymraza. Το μέγεθος της επίδρασης των μέτριων έως ισχυρών επαγωγέων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) στην έκθεση της ολαπαρίμπης δεν έχει καθοριστεί, συνεπώς δεν συνιστάται η συγχορήγηση Lymraza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ολαπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ολαπαρίμπη αναστέλλει το ισoenζυμο CYP3A4 *in vitro* και προβλέπεται ότι είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4 ή υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. σιμβαστατίνη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, φαιντανύλη, πιμοζίδη, σιρόλιμους, τακρόλιμους και κουετιαπίνη) με την ολαπαρίμπη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος ταυτόχρονα με ολαπαρίμπη.

Η επαγωγή των CYP1A2, 2B6 και 3A4 έχει δειχθεί *in vitro* με το ισoenζυμο CYP2B6 να παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα επαγωγής σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πιθανότητα επαγωγής των CYP2C9, CYP2C19 και P-gp από την ολαπαρίμπη επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, η ολαπαρίμπη κατά τη συγχορήγηση μπορεί να επιφέρει μείωση της έκθεσης στα υποστρώματα αυτών των μεταβολικών ενζύμων καθώς και της μεταφορικής πρωτεΐνης. Η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηθούν με την ολαπαρίμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

In vitro, η ολαπαρίμπη αναστέλλει τον μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp (IC₅₀ = 76μM), συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα της P-gp (π.χ. σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, δαβιγατράνη, διγοξίνη και κολχικίνη). Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτόν τον τύπο φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ολαπαρίμπη *in vitro* έχει δειχθεί ότι είναι αναστολέας των BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 και MATE2K. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε υποστρώματα των BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη), OATP1B1 (π.χ. βοσεντάνη, γλιβενκλαμίδη, ρεπαγλινίδη, στατίνες και βαλασατάνη), OCT1 (π.χ. μετφορμίνη), OCT2 (π.χ. κρεατινίνη ορού), OAT3 (π.χ. φουροσεμίδη και μεθοτρεξάτη), MATE1 (π.χ. μετφορμίνη) και MATE2K (π.χ. μετφορμίνη). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ολαπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε στατίνη.

Συνδυασμός με αναστροζόλη, λετροζόλη και ταμοξιφαίνη

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του συνδυασμού της ολαπαρίμπης με αναστροζόλη, λετροζόλη ή ταμοξιφαίνη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με την αναστροζόλη ή τη λετροζόλη,

ενώ η ταμοξιφαίνη μείωσε την έκθεση σε ολαπαρίμπτη κατά 27%. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι γνωστή. Η ολαπαρίμπτη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ταμοξιφαίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη θηλέων ατόμων

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν το Lynparza και δεν πρέπει να βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη χορήγηση της θεραπείας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπτη μπορεί να μειώσει την έκθεση στα υποστρώματα του CYP2C9 μέσω ενζυμικής επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηγηθούν με ολαπαρίμπτη. Κατά συνέπεια, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής μιας επιπρόσθετης μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου και της διενέργειας τεστ εγκυμοσύνης ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα περιλαμβανομένων σοβαρών τερατογόνων επιδράσεων και επιδράσεων στην εμβρυική επιβίωση του αρουραίου σε συστηματικές εκθέσεις της μητέρας χαμηλότερες από εκείνες του ανθρώπου σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ολαπαρίμπτης σε έγκυες γυναίκες, ωστόσο με βάση τον μηχανισμό δράσης της ολαπαρίμπτης, το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. (Βλέπε προηγούμενη παράγραφο "Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/αντισύλληψη θηλέων ατόμων" για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη και τη διενέργεια εξέτασης εγκυμοσύνης).

Θηλασμός

Δεν διατίθενται μελέτες σε ζώα για την απέκκριση της ολαπαρίμπτης στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ολαπαρίμπτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lynparza αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, δεδομένης της φαρμακολογικής ιδιότητας του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε μελέτες πειραματόζων, δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στη σύλληψη ωστόσο υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες αναφορικά με την εμβρυϊκή επιβίωση (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lynparza έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παίρνουν Lynparza μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, εξασθένιση ή ζάλη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η μονοθεραπεία Lynparza έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (CTCAE 1 ή 2) που δεν απαιτούν σε γενικές γραμμές διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία Lynparza ($\geq 10\%$) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κόπωση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, μειωμένη όρεξη, ζάλη και αναιμία.

Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 1.248 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza σε κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική ένδειξη στη συνιστώμενη δόση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lyngrazza, όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολούθως ανά επίπεδο προτιμώμενου όρου κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολούθως κατά φθίνουσα σοβαρότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Αναιμία ^a Συχνές Ουδετεροπενία ^a , Θρομβοπενία ^a , Λευκοπενία ^a Όχι συχνές Λεμφοπενία	Πολύ συχνές Αναιμία ^a Συχνές Ουδετεροπενία ^a , Θρομβοπενία ^a , Λευκοπενία ^a Όχι συχνές Λεμφοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Εξάνθημα ^a Όχι συχνές Υπερευαισθησία ^a , Δερματίτιδα ^a	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη	Όχι συχνές Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	Όχι συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Βήχας ^a	Όχι συχνές Βήχας ^a
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία Συχνές Στοματίτιδα, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές Έμετος, Διάρροια, Ναυτία Όχι συχνές Στοματίτιδα, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)	Συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένησης)

Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Όχι συχνές Αύξηση του μέσου όγκου ερυθρών ^β	Όχι συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

^α Η αναιμία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους αναιμίας, μειωμένης αιμοσφαιρίνης, μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων, ερυθροπενίας και μειωμένου αιματοκρίτη · Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους ουδετεροπενίας, κοκκιοκυτταροπενίας, μειωμένου αριθμού κοκκιοκυττάρων και μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων, εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής λοίμωξης και ουδετεροπενικής σήψης· Η θρομβοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους θρομβοπενίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένης παραγωγής των αιμοπεταλίων και μειωμένου αιμοπεταλιοκρίτη · Η λευκοπενία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους λευκοπενίας και μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων · Ο βήχας περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους βήχα και παραγωγικού βήχα· Το εξάνθημα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους εξανθήματος, εξανθήματος ερυθρηματώδους, εξανθήματος γενικευμένου, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους, εξανθήματος κνησιμώδους, αποφολιδωτικού εξανθήματος και γενικευμένο ερυθρήματος· Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας και υπερευαισθησίας σε φάρμακα· Η δερματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δερματίτιδας, δερματίτιδας αλλεργικής και δερματίτιδας αποφολιδωτικής.

^β Αναφέρεται στην επίπτωση των εργαστηριακών ευρημάτων των αυξήσεων στον μέσο όγκο ερυθρών από την έναρξη έως πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Η αναιμία και οι άλλες αιματολογικές τοξικότητες ήταν γενικά χαμηλού βαθμού (βαθμός 1 ή 2 κατά CTCAE), ωστόσο υπήρχαν αναφορές συμβάντων βαθμού 3 κατά CTCAE και υψηλότερου. Η αναιμία ήταν η πιο συχνή βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες. Ο διάμεσος χρόνος της πρώτης εμφάνισης της αναιμίας ήταν περίπου 4 εβδομάδες (περίπου 7 εβδομάδες για συμβάντα βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE). Η αναιμία αντιμετωπίστηκε με διακοπές δόσεων και μειώσεις δόσεων (βλέπε παράγραφο 4.2) και όπου ενδείκνυται με μεταγγίσεις αίματος. Στη μελέτη SOLO2, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν 43,6% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 19,5%) και οι συχνότητες των προσωρινών διακοπών, μειώσεων και διακοπών των δόσεων λόγω αναιμίας ήταν 16,9%, 8,2% και 3,1%, αντίστοιχα · το 17,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη χρειάστηκαν μια ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος. Καταδείχθηκε μία σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της ολαπαρίμπης και των μειώσεων στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (μειώσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 20%, των απόλυτων ουδετερόφιλων 15%, των αιμοπεταλίων 5%, των λεμφοκυττάρων 30% και των λευκοκυττάρων 20% (όλοι % κατά προσέγγιση).

Η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων στον μέσο όγκο ερυθρών από χαμηλή ή φυσιολογική τιμή κατά την έναρξη σε πάνω από το ULN ήταν περίπου 55%. Τα επίπεδα φάνηκαν να επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν φάνηκε να έχουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις.

Συνιστάται ο έλεγχος κατά την έναρξη και ακολούθως μηνιαία παρακολούθηση μέσω γενικών εξετάσεων αίματος για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, καθώς και κατά διαστήματα στη συνέχεια για την παρακολούθηση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης και/ή περαιτέρω θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (αυξήσεις) ≥ 2 βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της κρεατινίνης αίματος ήταν περίπου 15%. Δεδομένα από μία διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν διάμεση αύξηση έως και 23% από την αρχική τιμή, παραμένοντας σταθερή με τον χρόνο και επιστρέφοντας στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, χωρίς εμφανή κλινικά επακόλουθα. Το 90% των ασθενών είχε τιμές κρεατινίνης βαθμού 0 κατά CTCAE κατά την έναρξη και 10% είχε βαθμού 1 κατά CTCAE κατά την έναρξη.

Ναυτία και έμετος

Ναυτία γενικά αναφέρθηκε πολύ νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Έμετος αναφέρθηκε νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Τόσο η ναυτία όσο και ο έμετος αναφερθήκαν ως διαλείποντα στην πλειοψηφία των ασθενών και μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης και/ή αντιεμετική θεραπεία. Αντιεμετική προφυλακτική θεραπεία δεν απαιτείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 75 ετών) και ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με ολαπαρίμπη. Δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι έλαβαν ημερήσια δόση δισκίων ολαπαρίμπης έως 900 mg σε διάστημα δύο ημερών. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Lynparza. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να πραγματοποιούν συμπτωματική αντιμετώπιση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX46

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολαπαρίμπη είναι ισχυρός αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP-1, PARP-2 και PARP-3), και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει *in vitro* την ανάπτυξη επιλεγμένων σειρών καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη του όγκου *in vivo* είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Τα ένζυμα PARP απαιτούνται για την αποτελεσματική επιδιόρθωση των απλών θραύσεων της αλυσού του DNA (μονόκλωνων θραύσεων) και ένα σημαντικό στάδιο της επιδιόρθωσης που επάγεται από το PARP-απαιτεί την αυτο-τροποποίηση και αποσύνδεση του PARP από το DNA μετά την τροποποίηση της χρωματίνης, για να διευκολυνθεί η πρόσβαση των ενζύμων επιδιόρθωσης μέσω εκτομής βάσης (BER). Όταν η ολαπαρίμπη συνδέεται στην ενεργό θέση του συνδεδεμένου με το DNA PARP, αποτρέπει την αποσύνδεση του PARP και το εγκλωβίζει στο DNA, αποτρέποντας την επιδιόρθωση. Σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται η δράση αυτή προκαλεί επίσης τον σχηματισμό θραύσεων της διπλής αλυσού (δίκλωνες θραύσεις) του DNA (DSB), όταν οι διχάλες αναδιπλασιασμού έρχονται σε επαφή με τις ενώσεις PARP-DNA. Σε φυσιολογικά κύτταρα, ο μηχανισμός επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR) είναι αποτελεσματικός στην επιδιόρθωση των θραύσεων αυτών της διπλής αλυσού του DNA. Σε καρκίνους με έλλειψη λειτουργικών στοιχείων HRR, όπως *BRCA1* ή *2*, οι DSB του DNA δεν μπορούν να επιδιορθωθούν επακριβώς ή αποτελεσματικά. Στη θέση του ενεργοποιούνται μηχανισμοί επιρρεπείς σε σφάλματα, όπως η κλασσική μη ομόλογη επιδιόρθωση τελικής σύνδεσης (NHEJ), προκαλώντας αυξημένη γονιδιωματική αστάθεια. Μετά από έναν αριθμό κύκλων αναπαραγωγής, η γονιδιωματική αστάθεια ενδέχεται να φθάσει σε επίπεδα μη αντιστρεπτά και να επιφέρει θάνατο των καρκινικών κυττάρων, δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα ήδη έχουν υψηλό φορτίο βλαβών του DNA σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Σε περίπτωση απουσίας μεταλλάξεων του *BRCA1* ή *BRCA2*, ο μηχανισμός μέσω HRR μπορεί να κατασταλεί από άλλους μηχανισμούς, αν και η αιτιολογική αποκλίνουσα συμπεριφορά και διεισδυτικότητα δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η απουσία πλήρως λειτουργικού μηχανισμού μέσω HRR είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία στην πλατίνη στον καρκίνο των ωοθηκών και σε άλλους καρκίνους.

Σε *in vivo* μοντέλα με απώλεια της λειτουργικότητας του γονιδίου *BRCA1/2*, η ολαπαρίμπη χορηγούμενη μετά από θεραπεία με πλατίνη επέφερε καθυστέρηση στην εξέλιξη του όγκου και αύξηση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πλατίνη που σχετίστηκε με την περίοδο θεραπείας συντήρησης με ολαπαρίμπη.

Ανίχνευση της μετάλλαξης *BRCA1/2*

Εάν ανιχνευθεί η κατάσταση μετάλλαξης του *BRCA1/2*, αυτό πρέπει να διεξαχθεί από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης μεθόδου.

Πρέπει να πραγματοποιείται γενετική συμβουλευτική στους ασθενείς που εξετάζονται για μετάλλαξη στα γονίδια προδιάθεσης 1/2 για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (*BRCA1/2*), σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα νομοθεσία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη SOLO2 (D0816C00002)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης, μελετήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA1/2*. Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) λαμβανόμενο μέχρι την εξέλιξη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε 295 ασθενείς με υψηλό βαθμού κακοήθειας ορώδη ή ενδομητριώδη PSR καρκίνο των ωοθηκών (2: 1 τυχαίοποίηση: 196 ολαπαρίμπη και 99 εικονικό φάρμακο), οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση (CR [πλήρης απόκριση] ή PR [μερική ανταπόκριση]) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνη.

Εντάχθηκαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερα σχήματα που περιείχαν πλατίνη και των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει > 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαίοποίηση.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν γαμετική μετάλλαξη του *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) κατά την αρχική εκτίμηση. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο είτε από τη δοκιμασία Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® είτε από τη δοκιμασία δείγματος όγκου χρησιμοποιώντας σε τοπικό εργαστήριο. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 4,7% (14/295) των τυχαίοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη σε

αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος σε > 80% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ορώδης (> 90%), ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 55% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το 45% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 61% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 39% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (81%). Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας > 12 μήνες στο 60% και > 6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 47% και μερική στο 53% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 17% και το 20% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μπεβασιζουμάμπη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) που καθορίζεται από την αξιολόγηση ερευνητή, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), OS (συνολική επιβίωση), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη διακοπή της θεραπείας ή τον θάνατο (TDT), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία ή τον θάνατο (TFST), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της δεύτερης επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας ή τον θάνατο (TSST) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με σχετικό κίνδυνο (HR) 0,30 (95% CI 0,22-0,41, $p < 0,0001$, διάμεσος χρόνος 19,1 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 5,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Η αξιολόγηση του ερευνητή για την PFS τεκμηριώθηκε με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση της PFS (HR 0,25, 95% CI 0,18-0,35, $p < 0,0001$, διάμεσος χρόνος 30,2 μήνες για την ολαπαρίμπη και 5,5 μήνες για το εικονικό φάρμακο). Στα 2 χρόνια, το 43% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε ελεύθερο εξέλιξης σε σύγκριση με το 15% ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη *gBRCA1/2m* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2 παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 και το Σχήμα 1.

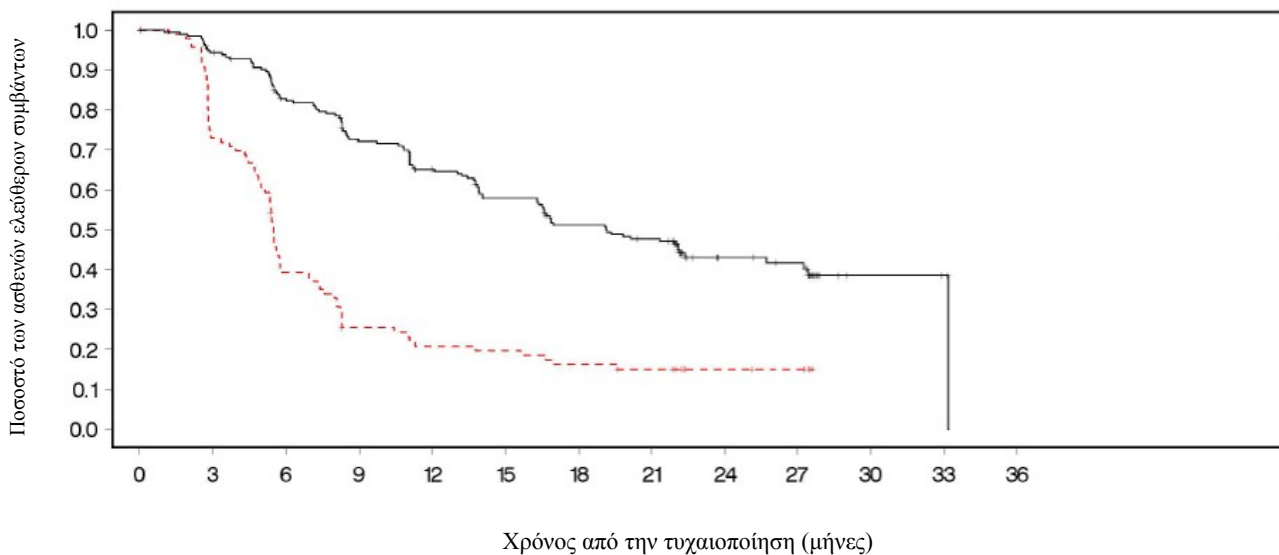
Πίνακας 2 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη *gBRCA1/2m* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2

	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
PFS (63% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	$p < 0,0001$	

^a HR= Σχετικός κίνδυνος. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μίας δοκιμασίας λογαριθμικής παλινδρόμησης στρωματοποιημένης κατά ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (> 6-12 μήνες και > 12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, CI Διάστημα εμπιστοσύνης

Σχήμα 1 SOLO2: Διάγραμμα PFS Kaplan-Meier σε ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR (63% ωρίμανσης δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή)



----- Εικονικό φάρμακο bd ----- Ολαπαρίμπη 300mg bd

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

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

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία TFST και PSF2 κατέδειξαν μια παραμένουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3)

Πίνακας 3 Σύνοψη των βασικών εκβάσεων του δευτερεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2

	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
TFST (58% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,0001	
PFS2 (40% ωρίμανση)		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0002	

- * Δεν ελέγχθηκε για πολλαπλότητα
- ^a HR= Σχετικός κίνδυνος. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπτη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μίας δοκιμασίας λογαριθμικής παλινδρόμησης στρωματοποιημένης κατά ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (> 6-12 μήνες και > 12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.
- bd Δύο φορές ημερησίως, NR Δεν επιτεύχθηκε, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, PFS2 Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη με μετρήσιμη νόσο (βλάβες στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), επιτεύχθηκε ένα ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του 41% στο σκέλος του Lynparza έναντι 17% για το εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν Lynparza, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη με ενδείξεις παρουσίας της νόσου (βλάβες στόχος ή μη στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), το 15,0% παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση σε σύγκριση με το 9,1% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,4 μήνες για την ολαπαρίμπτη και 5,6 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπτης των 300 mg bd. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων, των διακοπών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος της δόσης ήταν 45,1%, 25,1% και 10,8% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές της δόσης ανέκυψαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες και οι μειώσεις των δόσεων μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν αναιμία, ναυτία και έμετος.

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως εκτιμάται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον Δείκτη Εκβάσεων Μελέτης (Trial Outcome Index, TOI) της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας – Καρκίνος Ωοθηκών (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O).

Μελέτη 19 (D0810C00019)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπτης ως θεραπεία συντήρησης στη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων καρκίνου των ωαγωγών ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου μετά από θεραπεία με δύο ή περισσότερα σχήματα που περιελάμβαναν πλατίνα μελετήθηκαν σε μία Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (μελέτη 19). Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza καψάκια (400 mg [8 × 50 mg καψάκια] δύο φορές ημερησίως) χορηγούμενη μέχρι την εξέλιξη της νόσου με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε 265 (136 σε ολαπαρίμπτη και 129 σε εικονικό φάρμακο) PSR ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που πέτυχαν ανταπόκριση (CR ή PR) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.0. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την OS (συνολική επιβίωση), το DCR (ποσοστό ελέγχου της νόσου) οριζόμενο ως CR/PR + SD (σταθερή νόσος), την HRQoL (σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής) και τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα. Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις TFST και TSST.

Εντάχθηκαν ασθενείς, των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει >6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Η ένταξη δεν απαιτούσε τεκμηριωμένη μετάλλαξη *BRCA1/2* (για ορισμένους ασθενείς η κατάσταση μετάλλαξης του *BRCA* ανιχνεύθηκε αναδρομικά). Οι ασθενείς δεν έπρεπε να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπτη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπτη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση. Η επανέναρξη της θεραπείας με την ολαπαρίμπτη δεν επιτράπη μετά από εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με ολαπαρίμπτη.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων σε τοπικό εργαστήριο είτε από τη δοκιμασία Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis® είτε από

τη δοκιμασία δείγματος όγκου τηςσε Foundation Medicine. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 7,4% (10/136) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 86% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 44% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το 56% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 49% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 51% να έχει λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (77%). Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας > 12 μήνες στο 60% και > 6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 45% και μερική στο 55% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 6% και το 5% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μπεβασιζουμάμπη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον συνολικό πληθυσμό με σχετικό κίνδυνο 0,35 (95% CI 0,25-0,49, $p < 0,00001$ διάμεσος χρόνος 8,4 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 4,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην τελική ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων (data cut off) [DCO] 9 Μαΐου 2016), για την OS με 79% ωρίμανση ο σχετικός κίνδυνος συγκρίνοντας την ολαπαρίμπη με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% CI 0,55-0,95, $p = 0,02138$ [δεν εκπληρώθηκε το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας του $< 0,0095$], διάμεσος χρόνος 29,8 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 27,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη, το 23,5% ($n = 32/136$) των ασθενών παρέμεινε σε θεραπεία για ≥ 2 χρόνια σε σύγκριση με το 3,9% ($n = 5/128$) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αν και οι αριθμοί των ασθενών ήταν περιορισμένοι, το 13,2% ($n = 18/136$) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε υπό θεραπεία για ≥ 5 χρόνια σε σύγκριση με το 0,8% ($n = 1/128$) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας ταυτοποίησε τις ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών με μετάλλαξη *BRCA1/2* ($n = 136$, 51,3%, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών που ταυτοποιήθηκαν με σωματική μετάλλαξη *BRCA1/2* του όγκου) ως την υποομάδα που είχε το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη. Όφελος παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με αγρίου τύπου/παραλλαγές *BRCA1/2* αβέβαιης σημασίας (*BRCA1/2wt/VUS*), αν και σε μικρότερο βαθμό. Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 4 και το Σχήμα 2.

Πίνακας 4 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωθηκών PSR της μελέτης 19

	Όλες οι ασθενείς ^a		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
PFS – DCO 30 Ιουνίου 2010						
Αριθμός συμβάντων : Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)

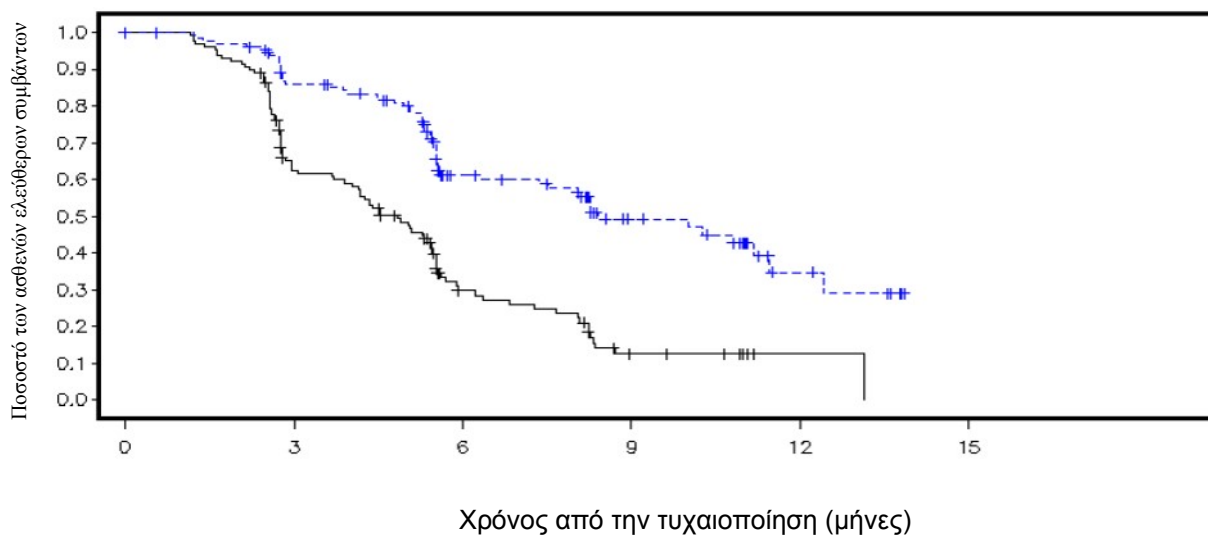
	Όλες οι ασθενείς ^α		BRCA1/2-μετάλλαξη		BRCA1/2wt/VUS	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
Διάρκεια χρόνος (μήνες) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) ^β	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^α Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη του BRCA1/2, BRCA1/2wt/VUS και BRCA1/2 κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, δεν φαίνεται στον πίνακα).

^β HR= Σχετικός κίνδυνος. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, NR Δεν επιτεύχθηκε.

Σχήμα 2 Μελέτη 19: Διάγραμμα PFS Kaplan-Meier στην πλήρη ανάλυση συνόλου (58% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή) DCO 30 Ιουνίου 2010



-----Εικονικό φάρμακο bd - - - - - Ολαπαρίμπη 400mg bd

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

136	106	53	24	7	0	Ολαπαρίμπη 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Εικονικό φάρμακο

bd Δύο φορές ημερησίως, DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση

Μία σύνοψη των βασικών εκβάσεων του δευτερεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 5 και το Σχήμα 3.

Πίνακας 5 Σύνοψη των βασικών εκβάσεων του δευτερεύοντος στόχου για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωθηκών PSR της μελέτης 19

	Όλες οι ασθενείς ^α		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη 400 mg καψάκιο bd	Εικονικό φάρμακο
OS - DCO 09 Μαΐου 2016						
Αριθμός συμβάντων : Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^γ	45:57 (79)	57:61 (93)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^β	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 Μαΐου 2016						
Αριθμός συμβάντων : Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) ^β	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας ή για τους TFST όλων των ασθενών.

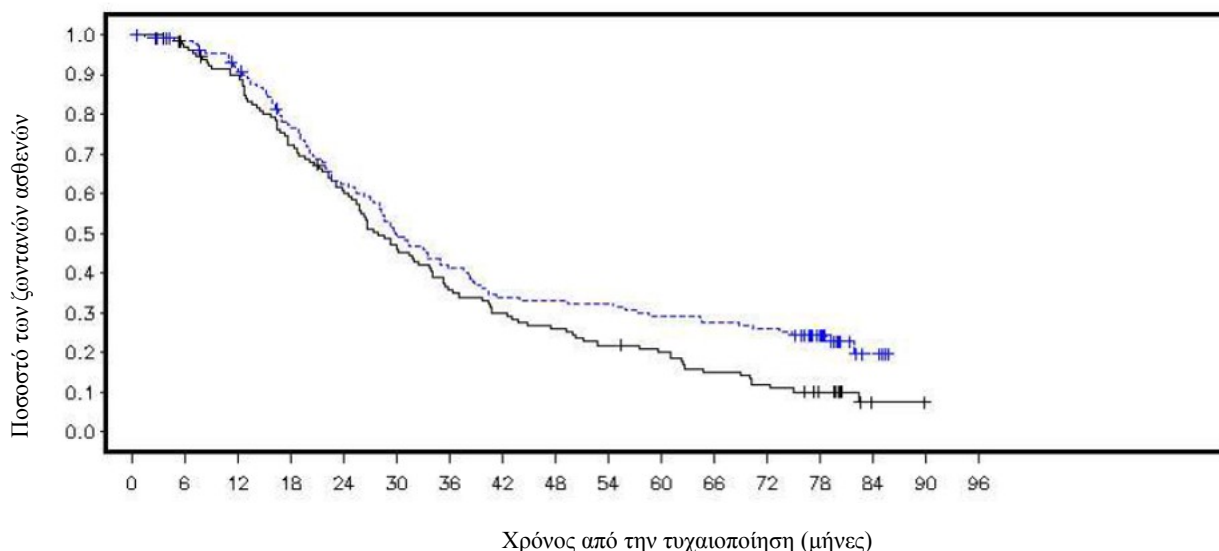
^α Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη του *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* και *BRCA1/2* κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, ως ξεχωριστή υποομάδα στον πίνακα).

^β HR= Σχετικός κίνδυνος. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

^γ Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα μεταλλαγμένου *BRCA* (14/62, 22,6%) έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με αναστολέα PARP.

bd Δύο φορές ημερησίως, OS Συνολική επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

Σχήμα 3 Μελέτη 19: Διάγραμμα OS Kaplan-Meier στην πλήρη ανάλυση συνόλου (79% ωρίμανση) DCO 09 Μαΐου 2016



-----Εικονικό φάρμακο bd - - - - - Ολαπαρίμπη 400mg bd

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

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

bd Δύο φορές ημερησίως, DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, OS Συνολική επιβίωση

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 8 μήνες για την ολαπαρίμπη και 4 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπης των 400 mg bd. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων, των διακοπών της δόσης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν 34,6%, 25,7% και 5,9% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές και οι μειώσεις της δόσης ανέκυψαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν ναυτία, αναιμία, έμετος, ουδετεροπενία και κόπωση. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της αναιμίας ήταν 22,8% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 7,4%)

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως μετρείται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον Δείκτη Εκβάσεων Μελέτης (Trial Outcome Index, TOI) της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας – Καρκίνος Ωοθηκών (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων όλων των μελετών για το Lynparza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων από γεννητικά κύτταρα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης στη δόση δισκίου 300 mg χαρακτηρίζεται από φαινόμενη κάθαρση πλάσματος ~7 L/h, φαινόμενο όγκο κατανομής ~158 L και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 15 ωρών. Στη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, παρατηρήθηκε αναλογία συσσώρευσης AUC 1,8 και η φαρμακοκινητική φάνηκε να είναι εξαρτώμενη από τον χρόνο σε μικρό βαθμό.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολαπαρίμπης υπό μορφή δισκίου (2 × 150 mg), η απορρόφηση είναι ταχεία με τις διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται συνήθως σε 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η συγχορήγηση με την τροφή επιβράδυνε το ρυθμό (καθυστέρηση t_{max} κατά 2,5 ώρες και μείωση C_{max} κατά περίπου 21%) αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την έκταση της απορρόφησης της ολαπαρίμπης (αύξηση της AUC 8%). Συνεπώς, το *Lynpra* μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως του γεύματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 82% στα 10 µg/mL που είναι κατά προσέγγιση η C_{max} .

In vitro, η δέσμευση της ολαπαρίμπης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν δόσοεξαρτώμενη, το δεσμευμένο κλάσμα ήταν περίπου 91% στο 1 µg/mL, μειούμενο στο 82% στα 10 µg/mL και στο 70% στα 40 µg/mL. Σε διαλύματα κεκαθαρωμένων πρωτεϊνών, το κλάσμα της δεσμευμένης με τη λευκωματίνη ολαπαρίμπης ήταν περίπου 56%, το οποίο ήταν ανεξάρτητο από τις συγκεντρώσεις της ολαπαρίμπης. Χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού, το δεσμευμένο με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη κλάσμα ήταν 29% στα 10 µg/mL με μία τάση μειωμένης δέσμευσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, τα CYP3A4/5 αποδείχθηκαν ότι είναι τα ένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τον μεταβολισμό της ολαπαρίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από του στόματος χορήγησης ^{14}C -ολαπαρίμπης σε θήλειες ασθενείς, η αμετάβλητη ολαπαρίμπη αποτέλεσε το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα (70%) και ήταν το κύριο συστατικό που ανευρέθηκε στα ούρα και τα κόπρανα (15% και 6% της δόσης αντίστοιχα). Ο μεταβολισμός της ολαπαρίμπης είναι εκτεταμένος. Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού αποδόθηκε σε οξειδωτικές αντιδράσεις με μια σειρά συστατικών να υπόκεινται σε επακόλουθη γλυκουρονική ή θειική σύζευξη. Έως και 20, 37 και 20 μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, η πλειονότητα των οποίων αντιπροσωπεύουν < 1% του χορηγούμενου υλικού. Ένα τμήμα ανοικτού πιπεραζιν-3-ολικού δακτυλίου και δύο μονο-οξυγονωμένοι μεταβολίτες (κάθε ένας ~10%) ήταν τα μείζονα κυκλοφορούντα συστατικά, με τον ένα από τους δύο μονο-οξυγονωμένους μεταβολίτες να είναι επίσης ο κύριος μεταβολίτης στα απεκκρίματα (6% και 5% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα).

In vitro, η ολαπαρίμπη προκάλεσε χαμηλού βαθμού/καμία αναστολή των UGT2B7 ή CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 και δεν αναμένεται να αποτελεί κλινικά σημαντικό χρονοεξαρτώμενο αναστολέα κάποιου από τα συγκεκριμένα ένζυμα CYP. Η ολαπαρίμπη ανέστειλε το UGT1A1 *in vitro*, ωστόσο, φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις φυσιολογικών μοντέλων δείχνουν ότι αυτό δεν έχει κλινική σημασία. *In vitro*, η ολαπαρίμπη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp, ωστόσο, αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro, τα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η ολαπαρίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ή του MRP2 και δεν αποτελεί αναστολέα των OATP1B3, OAT1 ή MRP2.

Αποβολή

Ακολούθως της χορήγησης εφάπαξ δόσης ^{14}C -ολαπαρίμπης ~86% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός μια περιόδου συλλογής 7-ημερών, ~44% στα ούρα και ~42% στα κόπρανα. Η πλειονότητα του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση βάσει του πληθυσμού, η ηλικία της ασθενούς, το σωματικό βάρος ή η εθνοτική προέλευση (συμπεριλαμβανομένων Λευκών και Ιαπώνων ασθενών) δεν ήταν σημαντικές συμμεταβλητές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 24% και η C_{\max} κατά 15% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lymraza σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 44% και η C_{\max} κατά 26% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Lymraza σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 15% και η C_{\max} κατά 13% και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 8% και η C_{\max} μειώθηκε κατά 13% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lymraza σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ολαπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η ολαπαρίμπη δεν επέδειξε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, είχε ωστόσο κλαστογόνο δράση σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε επίμυες, η ολαπαρίμπη προκάλεσε την εμφάνιση μικροπυρήνων στο μυελό των οστών. Η κλαστογόνος αυτή δράση συνάδει με το γνωστό φαρμακολογικό προφίλ της ολαπαρίμπης και υποδηλώνει δυναμικό πρόκλησης γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 6 μηνών σε επίμυες και σκύλους, οι ημερήσιες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ολαπαρίμπης ήταν καλώς ανεκτές. Το πρωταρχικό όργανο-στόχος για την εμφάνιση τοξικότητας και στα δύο είδη ήταν ο μυελός των οστών, με συσχετιζόμενες μεταβολές στις περιφερικές αιματολογικές παραμέτρους. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επίσης ελάχιστες εκφυλιστικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες εκείνων που παρατηρούνται κλινικά. Μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα κύτταρα του μυελού των οστών έδειξαν επίσης ότι η άμεση έκθεση σε ολαπαρίμπη μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα σε κύτταρα του μυελού των οστών σε *ex vivo* δοκιμασίες.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μια μελέτη γονιμότητας, όπου επίμυες δοσολογήθηκαν μέχρι την εμφύτευση, παρότι παρατηρήθηκε παρατεταμένη περίοδος οίστρου σε ορισμένα ζώα, δεν επηρεάστηκαν η ικανότητα ζευγαρώματος και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ωστόσο, υπήρξε ελαφρά μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης επίμυων και σε επίπεδα δόσεων που δεν προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, η ολαπαρίμπη προκάλεσε μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης, μείωση του βάρους του εμβρύου και αναπτυξιακές ανωμαλίες του εμβρύου, περιλαμβανομένων μειζόνων δυσπλασιών του οφθαλμού (π.χ. ανοφθαλμία, μικροφθαλμία), ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης/πλευρών και σπλαχνικών και σκελετικών ανωμαλιών.

Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με την ολαπαρίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Πυριπίου οξειδίο, κολοειδές άνυδρο

Μαννιτόλη

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Οξειδίο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξειδίο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία 150 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μη διάτρητη κυψέλη από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο που περιέχει 8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας:

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2018

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ολαπαρίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza
3. Πώς να πάρετε το Lynparza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η δράση του

Το Lynparza περιέχει τη δραστική ουσία ολαπαρίμπη. Η ολαπαρίμπη είναι είδος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP (αναστολέας της poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase, πολυμεράση της πολυ-διφωσφορικής ριβοαδενοσίνης).

Οι αναστολείς της PARP μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία δεν είναι καλά στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA. Τα συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν από:

- την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με πλατίνα ή
- την αναζήτηση ελατωματικών γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA, όπως τα γονίδια *BRCA* (γονίδια του καρκίνου του μαστού).

Για ποια πάθηση χρησιμοποιείται το Lynparza

Το Lynparza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών που επανεμφανίστηκε (υποτροπιάζον). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αφού ο καρκίνος έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία μέσω συνήθους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza

Μην πάρετε το Lynparza:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ολαπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε παράγραφο 2 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες).

Μην πάρετε το Lynparza εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουρη, απευθυνθείτε στον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Lynparza.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza:

- σε περίπτωση που έχετε χαμηλές τιμές κυττάρων του αίματος. Αυτές μπορεί να είναι χαμηλές τιμές για τα ερυθροκύτταρα ή τα λευκοκύτταρα ή χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων που πρέπει να διαπιστώνετε (για παράδειγμα πυρετός ή λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία). Σπάνια μπορεί να αποτελούν σημεία πιο σοβαρών προβλημάτων του μυελού των οστών όπως "μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο" (ΜΔΣ) ή "οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ).
- σε περίπτωση που έχετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα δυσκολίας στην αναπνοή, βήχα ή συριγμού. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν Lynparza ανέφερε φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Η πνευμονίτιδα αποτελεί σοβαρή πάθηση που μπορεί συχνά να απαιτεί φροντίδα στο νοσοκομείο.

Εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά ενδέχεται να ισχύει στην περίπτωση σας, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza.

Θα κάνετε εξέταση αίματος:

- πριν από τη θεραπεία
- κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας
- σε τακτικά μεσοδιαστήματα που θα αποφασίζει ο γιατρός σας μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εάν η γενική εξέταση αίματος είναι πτωτική σε μειωμένα επίπεδα, μπορεί να είναι χρειαστεί να κάνετε μετάγγιση αίματος (όπου σας χορηγείται νέο αίμα ή προϊόντα αίματος από έναν δότη).

Άλλα φάρμακα και Lynparza

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Περιλαμβάνονται φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ο λόγος είναι ότι το Lynparza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Lynparza.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες
- ένα εμβόλιο ή ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα, διότι μπορεί να απαιτηθεί η στενή σας παρακολούθηση
- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων
- τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων

- αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεβιραπίνη, εφαβιρένζη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων, περιλαμβανομένου του HIV
- ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της φυματίωσης (TB)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή για τη θεραπεία κρίσεων (σπασμών) και επιληψίας
- φυτικής προέλευσης θεραπείες που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort, *Hypericum perforatum*) - χρησιμοποιείται κυρίως στην κατάθλιψη
- διγοξίνη, διλτιαζέμη, φουροσεμίδη, βεραπαμίλη, βαλσαρτάνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης
- βοσεντάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- στατίνες, για παράδειγμα σιμβασατίνη, πραβασατίνη, ροσουβασατίνη - χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- δαβιγατράνη - χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος
- γλιβενκλαμίδη, μετφορμίνη, ρεπαγλινίδη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη
- αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών και των πονοκεφάλων
- φαινανύλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκινικού πόνου
- πιμοζίδη, κουετιαπίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ψυχικών προβλημάτων υγείας
- σιζαπρίδη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κολχικίνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους - χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
- μεθοτρεξάτη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε κάποια από τα παραπάνω ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Τα φάρμακα που αναγράφονται εδώ ενδέχεται να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το Lympraza.

Το Lympraza με ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ είστε υπό θεραπεία με Lympraza. Μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

- Μην παίρνετε το Lympraza εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ένα αγέννητο μωρό.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lympraza. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lympraza μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο ορμονικό αντισυλληπτικό, διότι ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου.
- Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του Lympraza και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lympraza. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως.
- Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lympraza περνά στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Lympraza και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lympraza. Σε περίπτωση που σχεδιάζετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Lympraza μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη, αδυναμία ή κούραση ενώ παίρνετε το Lympraza, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Lynparza

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε τα **επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Lynparza για εσάς. Παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη ότι το Lynparza είναι επίσης διαθέσιμο σε **καψάκιο** 50 mg.

- Οι δόσεις των δισκίων και των καψακίων Lynparza δεν είναι ίδιες.
- Η λήψη λανθασμένης δόσης ή ενός καψακίου αντί ενός δισκίου μπορεί να οδηγήσει στη μη σωστή δράση του Lynparza ή σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πώς να το πάρετε

- Να καταπίνετε τα δισκία Lynparza ολόκληρα, με ή χωρίς τροφή.
- Να παίρνετε το Lynparza μία φορά το πρωί και μία φορά το απόγευμα.
- Μη μασάτε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή τέμνετε τα δισκία καθώς αυτό ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο γρήγορα το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα σας.

Ποια ποσότητα να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με το πόσα δισκία Lynparza να πάρετε. Είναι σημαντικό να παίρνετε το σύνολο της συνιστώμενης δόσης κάθε ημέρα. Συνεχίστε με τον ίδιο τρόπο για όσο καιρό σας έχει πει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.
- Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 300 mg (2 δισκία × 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως - συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν:

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας. Θα σας ζητηθεί να πάρετε 200 mg (2 δισκία × 100 mg) δυο φορές την ημέρα) – συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.
- παίρνετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το Lynparza (βλ. παράγραφο 2).
- έχετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Lynparza (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία, είτε για ένα σύντομο χρονικό διάστημα είτε μόνιμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lynparza από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Lynparza από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lynparza

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Lynparza, πάρτε την επόμενη κανονική σας δόση στον προγραμματισμένο της χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα υπερβολικής κούρασης, ωχρό δέρμα ή ταχύς καρδιακός παλμός – μπορεί να αποτελούν συμπτώματα χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων (αναιμίας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη, οι οποίες είναι σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- δυσπεψία ή οπισθοστερνικός καύσος (δυσπεψία)
- απώλεια όρεξης
- πονοκέφαλος
- μεταβολές της αίσθησης γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- αίσθημα ζάλης
- βήχας
- διάρροια - εάν αυξηθεί η βαρύτητά της, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εξάνθημα ή κνησμώδες εξάνθημα σε διογκωμένο, ερυθρό δέρμα (δερματίτιδα)
- πόνος στο στόμα (στοματίτιδα)
- πόνος στην περιοχή του στομαχιού κάτω από τα πλευρά (άλγος άνω κοιλιακής χώρας)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) - μπορεί να παρατηρήσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - μωλωπισμός ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό,τι συνήθως σε περίπτωση που τραυματιστείτε
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λευκοπενία, ουδετεροπενία ή λεμφοπενία), που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να καταπολεμάτε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό
- αύξηση στην κρεατινίνη αίματος - αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος:

- αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (που δεν σχετίζεται με οποιαδήποτε συμπτώματα).

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν υπάρχουν οποιεσδήποτε μεταβολές στην εξέταση αίματος σας που ενδέχεται να χρήζουν θεραπείας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lynparza

Η δραστική ουσία είναι ολαπαρίμπτη.

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 100 mg περιέχει 100 mg ολαπαρίμπτης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 150 mg περιέχει 150 mg ολαπαρίμπτης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

- Πυρήνας δισκίου: κοποβιδόνη, πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο, μαννιτόλη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό.
- Επικάλυψη δισκίου: υπορομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, τιτανίου διοξείδιο (E171), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία των 150 mg).

Εμφάνιση του Lynparza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Lynparza 100 mg είναι κίτρινα έως σκούρα κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη 'OP100' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Lynparza 150 mg είναι πράσινα έως πράσινα/γκρι, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη 'OP150' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Το Lynparza διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες των 8 δισκίων η καθεμία) ή σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το 2018.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.