

INFORMACJA O LEKU

Lynparza (olaparyb) – 100 mg tabletki powlekane, 150 mg tabletki powlekane.

Skład jakościowy i ilościowy: Lynparza 100 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletki 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletki 150 mg. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane (tabletki). Lynparza 100 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

Wskazania do stosowania: Rak jajnika Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w: leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny; leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w: leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency, HRD*), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (patrz punkt 5.1 w ChPL). Rak piersi Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL), monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1 w ChPL). U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej. Gruczolakorak trzustki Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. Rak gruczołu krokowego Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Dobór pacjentów Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym raku jajnika z mutacją BRCA: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu w nabłonkowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (EOC), raku jajowodu (FTC) lub pierwotnym raku otrzewnej (PPC) należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub

prawdopodobnie patogennych dziedzicznych i (lub) somatycznych mutacji w genach podatności na raka piersi (*BRCA*) 1 lub 2 przy użyciu walidowanego testu. *Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika*: Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji *BRCA1/2* przed zastosowaniem produktu Lynparza w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny. *Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem*: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej pierwszego rzutu w EOC, FTC lub PPC należy potwierdzić u pacjentów występowanie HRD definiowane jako obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu przy użyciu walidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA* Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w leczeniu adjuwantowym HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *gBRCA1/2* przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). *HER2-ujemny przerzutowy rak piersi z mutacją gBRCA1/2*: Przed rozpoczęciem leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny rak piersi) konieczne jest potwierdzenie obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej dziedzicznej mutacji w genach podatności na raka piersi (*gBRCA1/2*). Status mutacji w genach *BRCA* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w raku piersi nie są obecnie dostępne. *Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA*: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki konieczne jest potwierdzenie występowania patogennej lub prawdopodobnie patogennej dziedzicznej mutacji w genach *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*). Status mutacji *gBRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w przypadku raka trzustki nie są obecnie dostępne. *Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2*: Przed rozpoczęciem leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (mCRPC) produktem Lynparza, należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach *BRCA1/2* (z wykorzystaniem materiału z guza lub próbki krwi) (patrz punkt 5.1 w ChPL). Status mutacji *BRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem zwalidowanego testu. Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami. **Dawkowanie**: Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub terapią hormonalną wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg. *Lynparza w monoterapii* Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny. *Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem* Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (*ang. high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Lynparza w skojarzeniu z terapią hormonalną* Należy zapoznać się z pełną informacją o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych terapii hormonalnej [inhibitor aromatazy/środek antyestrogenowy i (lub) LHRH] odnośnie zalecanego dawkowania.

Czas trwania leczenia: *Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2:* Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat. *Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika:* W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. *Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:* Pacjenci mogą stosować leczenie produktem Lynparza do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z dowodami na występowanie choroby po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia produktem Lynparza mogą kontynuować je powyżej 2 lat. Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu, w której podano zalecany całkowity czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy, z uwzględnieniem okresów stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią i jako leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA* Zaleca się leczenie pacjentów przez okres do 1 roku lub do czasu nawrotu choroby bądź wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej. *HER2-ujemny rozszany rak piersi z mutacją gBRCA1/2:* Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. *Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:* Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. *Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2:* Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem *hormonu uwalniającego hormon luteinizujący* (LHRH). Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia podtrzymującego produktem Lynparza po wystąpieniu pierwszej lub kolejnej progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika lub podczas powtórnego leczenia pacjentów z rakiem piersi (patrz punkt 5.1 w ChPL). Pominięcie dawki leku Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze. Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletką 150 mg i jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5 w ChPL). Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z umiarkowanymi

zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2 w ChPL). Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych. **Zaburzenia czynności wątroby** Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2 w ChPL). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone. **Pacjenci rasy niekawkaskiej** Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Dzieci i młodzież** Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat. **Sposób podawania** Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: **Toksyczność hematologiczna** U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznania i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi. **Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa** Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat (patrz punkt 4.8 w ChPL). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat. W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia. **Zapalenie płuc** Występowanie zapalenia płuc, w tym

przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie. Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę. Ciąża/antykoncepcja u kobiet Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6 w ChPL). Interakcje Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5 w ChPL). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5 w ChPL). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5 w ChPL). Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (15%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4,2%), leukopenię (2,5%) i małopłytkowość (2,1%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), wymioty (6%), uczucie zmęczenia/astenia (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (1,0%), uczucie zmęczenia/astenia (0,9%), nudności (0,6%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%). Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57,% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22%), nudności (10%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5%). Działania niepożądane,

które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 4 098 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce. Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych.

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	
	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa ^a	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a , małopłytkowość ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a leukopenia ^a , limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość ^a Rzadko Obrzęk naczynioruchowy*	Rzadko Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel ^a , duszność ^a	Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, nudności Niezbyt często Biegunka, zapalenie jamy ustnej ^a Rzadko Niestrawność, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^a Rzadko Rumień guzowaty	Niezbyt często Wysypka ^a Rzadko Zapalenie skóry ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne ^b	Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

^a MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową. Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytopenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów. Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek. Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię. Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość. Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku. Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem. Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową. Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej. Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry i alergiczne zapalenie skóry.

^b Zarejestrowane dane laboratoryjne przedstawiono poniżej w punkcie *Toksyczność hematologiczna i Inne wyniki badań laboratoryjnych*

* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych: *Toksyczność hematologiczna* Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie

(około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 w ChPL) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 35% (15% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16%, 11% i 2,1%; 17% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 21% w przypadku hemoglobiny, 17% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 26% w przypadku limfocytów i 19% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone). Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 68%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych. Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4 w ChPL).

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,8%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 17 923 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z *gBRCA1m* i *gBRCA2m* (odpowiednio 1,6% i 1,2%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie $< 1,5\%$ w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2%) w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1). Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Inne wyniki badań laboratoryjnych* W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania. *Toksyczny wpływ na układ pokarmowy* Nudności na ogół

zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana. W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparybem (stopnia 2. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki. Dzieci i młodzież Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych. Inne szczególnie populacje pacjentów Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska** Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg); EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg); EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg); EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg)

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 01.09.2022 r.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl