

Αναθεωρημένες παράγραφοι της ΠΧΠ και του ΦΟΧ του φαρμακευτικού προϊόντος Lynparza στην μορφή των καψακίων (με ορατές τις αλλαγές)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σημαντικές διαφορές στη δοσολογία ~~Μη εναλλαξιμότητα μεταξύ του σκευάματος σκευάσματος Lynparza καψάκια και του σκευάσματος Lynparza-δισκία~~

~~Το Lynparza είναι επίσης διαθέσιμο ως~~ σεδισκία 100 mg και 150 mg. Τα καψάκια και τα δισκία δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατ' εναλλαγή. Τα καψάκια Lynparza (50 mg) δεν θα πρέπει να υποκατασταθούν από τα δισκία Lynparza (100 mg και 150 mg) σε βάση χιλιοστόγραμμου (mg) προς χιλιοστόγραμμου (mg) λόγω διαφορών στη δοσολογία και στη βιοδιαθεσιμότητα του κάθε σκευάματος. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθούνται οι ειδικές συστάσεις δοσολογίας για το κάθε σκεύασμα.

Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν απαιτείται περαιτέρω ~~τελική~~ μείωση της δόσης, στην περίπτωση αυτή συνιστάται ~~μπορεί να~~ εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης σε 100 mg δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg).

Προσαρμογές της δόσης για συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A

~~Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών και ή~~ μέτριων αναστολέων του CYP3A και θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων. Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza της ~~θαπαρίμπης~~ είναι στα 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg). ~~με ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή~~ Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης Lynparza είναι ~~στα 200 mg δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg) με μέτριο αναστολέα του CYP3A~~ (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικόι πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min), καθώς η ασφάλεια και η ~~φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς~~ δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία 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 μέτρια ή ~~σοβαρή~~ ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά ~~Child-Pugh)~~, καθώς η ασφάλεια και η ~~φαρμακοκινητική αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς~~ τεκμηριωθεί.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza ~~θαπαρίμπη~~ 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 ≤ βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους ή να είναι 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).

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο/Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ) έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών, που έλαβαν Lynparza ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είχε θανατηφόρο έκβαση. 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 σε > 2 χρόνια. Οι περιπτώσεις ήταν τυπικές δευτερογενούς ΜΔΣ/σχετιζόμενης με αντικαρκινική θεραπεία ΟΜΛ. Όλοι οι ασθενείς είχαν δυνητικά 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. Περιπτώσεων ήταν φορείς της μετάλλαξης BRCA στα γεννητικά κύτταρα (gBRCA) και ορισμένοι από τους ασθενείς είχαν ιστορικό προγενέστερου καρκίνου ή δυσπλασίας του μυελού των οστών. Όλοι είχαν λάβει προγενέστερα χημειοθεραπευτικά σχήματα με παράγοντες που περιείχαν πλατίνα και αρκετοί είχαν λάβει επίσης άλλους παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA και ακτινοθεραπεία. 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. Εάν απαιτείται επιπρόσθετη αντικαρκινική θεραπεία, το Lynparza πρέπει να διακοπεί και να μην χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλη αντικαρκινική θεραπεία.

Πνευμονίτιδα

Σε μικρό αριθμό ασθενών που έλαβαν ολαπαρίμπη έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα και ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρο έκβαση. Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό <1,0% των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες. 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, εντοπισθεί ακτινολογική ανωμαλία, 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.

Αλληλεπιδράσεις

Σε περίπτωση που για έναν ασθενή ο οποίος λαμβάνει ήδη ολαπαρίμπη απαιτείται θεραπεία με αναστολέα της P-gp (p-γλυκοπρωτεΐνης), συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με την ολαπαρίμπη ανεπιθύμητων συμβάντων και η διαχείριση των συμβάντων αυτών μέσω της στρατηγικής μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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 μυελοκατασταλτικά ~~άλλα~~ αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση των άλλων ~~φαρμακευτικών προϊόντων~~φαρμάκων 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 ριφαμπικίνης, γνωστού επαγωγέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη μείωσε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 71% (Λόγος Θεραπείας: 0,29-90% ΔΕ: 0,24-0,33) και τη μέση AUC κατά 87% (Λόγος Θεραπείας: 0,13-90% CI: 0,11-0,16). Συνεπώς, οι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς αυτού του ισoenζύμου (π.χ. φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλσαμόχορτο δεν συνιστώνται με ολαπαρίμπη, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης. 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 ολαπαρίμπης με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιπρακοναζόλης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη αύξησε τη μέση C_{max} της ολαπαρίμπης κατά 42% 1,42 φορές (90% CI: 1,33-1,52%) και τη μέση AUC κατά 170% 2,70 φορές (90% CI: 12,44-2,197%). Συνεπώς, γνωστοί ισχυροί (π.χ. ιπρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μπασεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριοι (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) αναστολείς αυτού του ισoenζύμου δεν συνιστώνται με Lynparza ολαπαρίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν οι ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A πρέπει να συγχορηγηθούν ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A, η δόση του Lynparza της ολαπαρίμπης πρέπει να μειωθεί. Η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza της ολαπαρίμπης είναι στα 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή 200 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 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 Lynparza ολαπαρίμπη 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. φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλσαμόχορτο) δεν συνιστώνται με Lynparza, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα του Lynparza. Το μέγεθος της επίδρασης των μέτριων έως ισχυρών επαγωγέων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) στην έκθεση της ολαπαρίμπης δεν έχει καθοριστεί, συνεπώς δεν συνιστάται επίσης η συγχορήγηση Lynparza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ολαπαρίμπη *in vitro* αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp και κατά συνέπεια οι αναστολείς της P-gp μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην ολαπαρίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ολαπαρίμπης σε άλλα ~~φαρμακευτικά προϊόντα~~φάρμακα

Η επαγωγή των CYP1A2, 2B6 και 3A4 έχει δείχθει *in vitro* με το ισoenζυμο CYP2B6 να παρουσιάζει~~υπόκειται σε~~ 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 των~~ ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχωρηθούν με την ολαπαρίμπη (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.6).

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 βαλσαρτάνη), 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 ολαπαρίμπη κατά 27%. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι γνωστή. Η ολαπαρίμπη 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 είναι έγκυες](#) κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διενεργείται ~~τεστ εξέταση~~ εγκυμοσύνης σε όλες τις ~~προεμμηνοπαυσιακές~~ 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 αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να μειώσει την έκθεση στα υποστρώματα του CYP2C9/3A μέσω [ενζυμικής](#) επαγωγής ~~ενζύμου~~, η αποτελεσματικότητα ~~ορισμένων των~~ ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχωρηθούν με ολαπαρίμπη. Κατά συνέπεια, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής μιας επιπρόσθετης μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου και της διενέργειας τακτικών ~~εξετάσεων~~ [τεστ](#) εγκυμοσύνης [ανά τακτά χρονικά διαστήματα](#) κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

4.7 Επίδρασεις 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. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza έχουν αναφερθεί εξασθένιση, κόπωση και ζάλη και Οι ασθενείς ~~εκείνοι~~ που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η μονοθεραπεία [Lynparza ολαπαρίμπης](#) 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 ολαπαρίμπης](#) ($\geq 10\%$) ήταν ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κόπωση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, μειωμένη όρεξη, ζάλη ~~και~~, αναιμία, ~~θυδεροπενία, λεμφοπενία, αύξηση του μέσου όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αύξηση της κρεατινίνης.~~

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 Lynparza όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται. Η συχνότητά τους παρουσιάζεται χρησιμοποιώντας την κατάταξη συχνότητας εμφάνισης CIOMS III και εν συνεχεία παρατίθενται ανά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολουθως ανά επίπεδο προτιμώμενου όρου κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολουθως 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).

Η ενότητα αυτή περιλαμβάνει μόνο δεδομένα από ολοκληρωμένες μελέτες όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή.

Πίνακας 1 Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

	Ανεπιθύμητες <u>Ε</u>νέργειες	
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>	<u>Πολύ συχνές</u> <u>Αναιμία^α</u> <u>Συχνές</u> <u>Ουδετεροπενία^α, Θρομβοπενία^α,</u> <u>Λευκοπενία^α</u> <u>Όχι συχνές</u> <u>Λεμφοπενία</u>	<u>Πολύ συχνές</u> <u>Αναιμία^α</u> <u>Συχνές</u> <u>Ουδετεροπενία^α,</u> <u>Θρομβοπενία^α, Λευκοπενία^α</u> <u>Όχι συχνές</u> <u>Λεμφοπενία</u>
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</u>	<u>Πολύ συχνές</u> <u>Βήχας^α</u>	<u>Όχι συχνές</u> <u>Βήχας^α</u>
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Πολύ-Συχνές</u> <u>Αναιμία (μειωμένα επίπεδα</u> <u>αιμοσφαιρίνης)^{β,γ}, Ουδετεροπενία</u> <u>(μειωμένος απόλυτος αριθμός</u> <u>ουδετεροφίλων)^{β,γ}, Λεμφοπενία</u> <u>(μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων)^{β,γ},</u> <u>Αυξημένη κρεατινίνη αίματος^{β,ε}, Αύξηση</u> <u>του μέσου όγκου ερυθρών^{β,δ}</u> <u>Όχι συχνές</u> <u>Αύξηση του μέσου όγκου ερυθρών^β</u> <u>Θρομβοπενία (μειωμένος αριθμός</u> <u>αιμοπεταλίων)^{β,γ}</u>	<u>Πολύ-συχνές</u> <u>Αναιμία (μειωμένα επίπεδα</u> <u>αιμοσφαιρίνης)^{β,γ}, Λεμφοπενία</u> <u>(μειωμένος αριθμός</u> <u>λεμφοκυττάρων)^{β,γ},</u> <u>Συχνές</u> <u>Ουδετεροπενία (μειωμένος</u> <u>απόλυτος αριθμός</u> <u>ουδετεροφίλων)^{β,γ},</u> <u>Θρομβοπενία (μειωμένος</u> <u>αριθμός αιμοπεταλίων)^{β,γ}</u> <u>Όχι συχνές</u> <u>Αυξημένη κρεατινίνη αίματος^{β,ε},</u>

^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 ουδετεροφίλων, 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 κνησμώδους, αποφολιδωτικού εξανθήματος και γενικευμένο ερυθρηματώδους· Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας και υπερευαισθησίας σε φάρμακα· Η δερματίτιδα περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους δερματίτιδας, δερματίτιδας αλλεργικής και δερματίτιδας αποφολιδωτικής.

Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους εξάνθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, αποφολιδωτικό εξάνθημα και γενικευμένο ερυθρηματώδες· Η υπερευαισθησία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους υπερευαισθησία και υπερευαισθησία σε φάρμακο· Η δερματίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους δερματίτιδα, δερματίτιδα αλλεργική και δερματίτιδα αποφολιδωτική.

^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 συμβάντων/ενεργειών.

^γ Οι μειώσεις ήταν Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου βαθμού κατά CTCAE για την αιμοσφαιρίνη, τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων, τα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα.

^δ Αύξηση στο μέσο όγκο ερυθρών από την έναρξη έως πάνω από το ULN (ανώτερο φυσιολογικό όριο). Τα επίπεδα φάνηκαν να ομαλοποιούνται μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν φάνηκε να έχουν οποιεσδήποτε κλινικές συνέπειες.

^ε Δεδομένα από μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν διάμεση αύξηση (ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη) έως 23%, που παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου και επανέρχεται στα επίπεδα έναρξης μετά τη διακοπή της θεραπείας, χωρίς εμφανή κλινικά επακόλουθα. Το 90% των ασθενών ήταν βαθμού 0 κατά CTCAE στην έναρξη και το 10% ήταν βαθμού 1 κατά CTCAE στην έναρξη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Οι τοξικότητες από το γαστρεντερικό σύστημα αναφέρονται συχνά με τη θεραπεία ολαπαρίμπης και είναι γενικά χαμηλού βαθμού (βαθμός 1 ή 2 κατά CTCAE) και διαλείπουσες, ενώ μπορούν να αντιμετωπισθούν μέσω προσωρινής διακοπής της δόσης, μείωσης της δόσης και/ή εκ παραλλήλου χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. αντιεμετική θεραπεία). Αντιεμετική προφυλακτική θεραπεία δεν απαιτείται.

Η αναιμία και οι άλλες αιματολογικές τοξικότητες είναι 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 19, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν 22,8% (βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE 7,4%) και οι συχνότητες των προσωρινών διακοπών, μειώσεων και διακοπών των δόσεων λόγω αναιμίας ήταν 2,9%, 3,7% και 0%, αντίστοιχα · το 10,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη χρειάστηκαν μια ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. 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% και 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 έως 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.

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 το 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.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κλινική αποτελεσματικότητα

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη σε διάμεσο χρόνο 40 ημερών μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας χημειοθεραπείας με πλατίνα. Έλαβαν κατά μέσο όρο 3 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας (εύρος 2-11) και 2,6 προηγούμενες χημειοθεραπείες που περιελάμβαναν πλατίνα (εύρος 2-8). Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας > 12 μήνες στο 60% και >6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση σε 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.

Οι ασθενείς της ομάδας της ολαπαρίμπης συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με εκείνες της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 3254 (2339,57%) ασθενών έλαβαν θεραπεία για \geq 12 χρόνια μήνες στην ομάδα της ολαπαρίμπης συγκριτικά με 514 (310,9%) ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 18 (13,2%) ασθενών έλαβαν θεραπεία για \geq 5 χρόνια στην ομάδα της ολαπαρίμπης συγκριτικά με 1 (0,8%) ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της, επιδεικνύοντας μια ~~μη~~ στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, για την ~~μονοθεραπεία συντήρησης με~~ ολαπαρίμπη σε σύγκριση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στον συνολικό πληθυσμό με σχετικό κίνδυνο (HR) 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 OS ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων (data cut off) [DCO] 9 Μαΐου 2016), 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).

Επιπλέον, η ~~Η~~ προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων μέσω της κατάστασης μετάλλαξης του BRCA διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έφεραν μετάλλαξη του BRCA (n=136, 51,3%) ήταν η υποομάδα που αποκόμισε το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη. Η ~~ένταξη~~ δεν απαιτούσε τεκμηριωμένη μετάλλαξη BRCA1/2 (για ορισμένους ασθενείς η κατάσταση μετάλλαξης του BRCA1/2 ανιχνεύθηκε αναδρομικά). 10 ασθενείς στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 10 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ορίστηκαν ως έχοντες μετάλλαξη του BRCA1/2 σωματικών κυττάρων. Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας, ως εκ τούτου, όλες οι p τιμές είναι ονομαστικές.

Στις ασθενείς με μεταλλαγμένο *BRCA* (n=136) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των PFS, TFST και TSST. Ο διάμεσος χρόνος βελτίωσης της PFS ήταν 6,9 μήνες έναντι του εικονικού φαρμάκου για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,18, 95% CI 0,10-0,31, p<0,00001, διάμεσος 11,2 μήνες έναντι 4,3 μηνών). Η εκτίμηση της PFS εκ μέρους των ερευνητών ήταν σύμφωνη με μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική εκτίμηση **τρυτης** PFS. [Στην τελική ανάλυση \(DCO 9 Μαΐου 2016\)](#), ο **Θ** χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή του θανάτου (TFST) ήταν 9,4 μήνες μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,33, 95% CI 0,22-0,4950, p=<0,00001, διάμεσος χρόνος 15,6 μήνες έναντι 6,2 μηνών. Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της δεύτερης επακόλουθης θεραπείας ή το θάνατο (TSST) ήταν **68,16** μήνες μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (HR 0,443, 95% CI 0,29-0,674, p=0,000403, διάμεσος χρόνος **23,821,4** μήνες έναντι 15,23 μηνών. **Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά** Για το δευτερεύον τελικό σημείο της OS, ο σχετικός κίνδυνος για την ολαπαρίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,62 (HR-0,73, 95% CI 0,452-1,170,93, p=0,1902140, διάμεσος χρόνος 34,9 μήνες έναντι 340,92 μηνών). (Πίνακας 2). Στην ομάδα θεραπείας με ολαπαρίμπη το 28,4% των ασθενών παρέμεινε στη θεραπεία για ≥2 χρόνια και το 14,9% για ≥5 χρόνια. Στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο, το 8,1% των ασθενών παρέμεινε στη θεραπεία για ≥2 χρόνια και το 1,6% για ≥5 χρόνια. Εντός του πληθυσμού με μετάλλαξη του *BRCA*, ο βαθμός ελέγχου της νόσου στις 24 εβδομάδες ήταν 57% και 24% για τους ασθενείς στις ομάδες της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Πίνακας 2 Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας για ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA* σε καρκίνο των ωθηκών PSR της Μελέτης 19

PFS (DCO 30 Ιουνίου 2010)	N (συμβάντα/ασθενείς) (%)	Διάμεση PFS (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p* (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	26/74 (35%)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Εικονικό φάρμακο	46/62 (74%)	4,3			
TSST- μια προσέγγιση της PFS2 (DCO 09 Μαΐου 2016)	N	Διάμεση TSST (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p* (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	4253/74 (572%)	213,84	0,443	0,29-0,674	0,000403
Εικονικό φάρμακο	4956/62 (790%)	15,23			
Ενδιάμεση OS (5273% ωρίμανση ολοκλήρωση δεδομένων) (DCO 09 Μαΐου 2016)	N	Διάμεση OS (μήνες)	HR^a	95% CI	τιμή p* (αμφίπλευρη)
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	3749/74 (5066%)	34,9	0,7362	0,452-1,1793	0,1902140
Εικονικό φάρμακο ^b	3450/62 (5581%)	340,92			

* Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την **εναλυσή ανάλυση υποομάδας**.

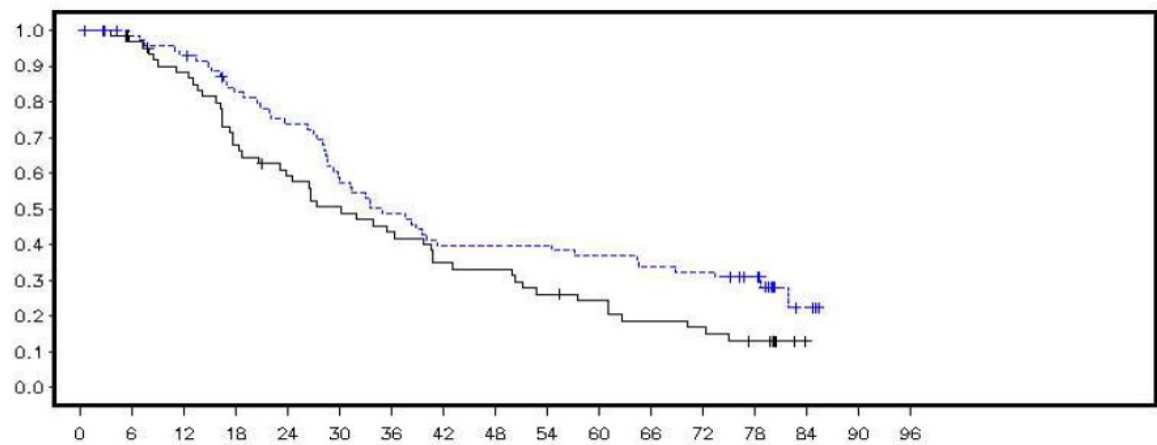
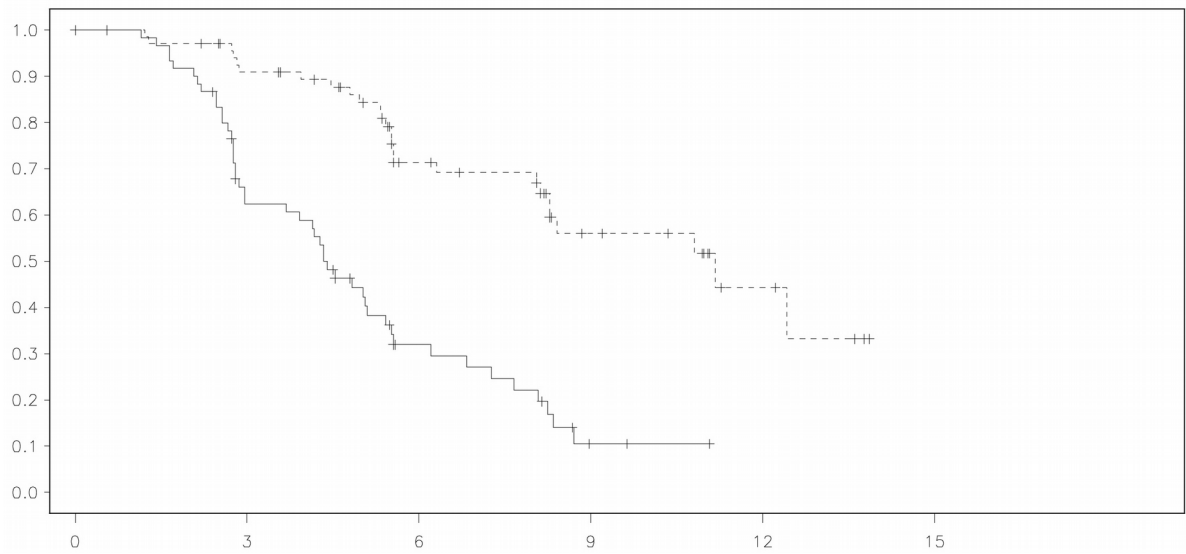
^a HR= Σχετικός κίνδυνος. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου υπό την αμέσως προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα, την αντικειμενική ανταπόκριση, [την εθνοτική προέλευση](#), [την ευαισθησία στην](#)

[πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα στην προηγούμενη τελευταία θεραπεία με πλατίνα και την Εβραϊκή καταγωγή.](#)

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

^N Αριθμός συμβάντων/αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών, [bd Δύο φορές ημερησίως](#). OS Συνολική επιβίωση, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, [DCO Ημερομηνία αποκοπής](#)[Αποκοπή δεδομένων](#). TSST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της δεύτερης επακόλουθης θεραπείας ή του θανάτου.

Σχήμα 2 Μελέτη 19: Διάγραμμα OS Kaplan-Meier σε ασθενείς με μετάλλαξη του *BRCA* (5273% ωρίμανση/θλοκλήρωση δεδομένων)



μήνες	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
ολαπαρίμπη																		

η-εικονικό φάρμακο	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	24	10	4	0	0	0
μήνες	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	
η-ολαπαρίμπη	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0	
η-εικονικό φάρμακο	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0	

Στη Μελέτη 19, 4820 ασθενείς ταυτοποιήθηκαν ως φορείς σωματικής μετάλλαξης *BRCA* του όγκου (μετάλλαξη στον όγκο, αλλά φυσικός τύπος στα γεννητικά κύτταρα). Τα περιορισμένα δεδομένα για τους ασθενείς εκείνους που έφεραν σωματικές μεταλλάξεις *BRCA* του όγκου (*sBRCA*), δείχνουν ότι το ποσοστό των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη, για τους οποίους αναφέρθηκαν επεισόδια εξέλιξης της νόσου ή θάνατοι, ήταν μικρότερο έναντι εκείνου για το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Περίληψη επιβίωσης ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και συνολική επιβίωση: πληθυσμός που φέρει μετάλλαξη *sBRCA* της Μελέτης 19

	N συμβάντα/ασθενείς (%)
PFS	
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	3/810 (380%)
Εικονικό φάρμακο	68/10 (680%)
OS	
Ολαπαρίμπη 400 mg bd	64/108 (650%)
Εικονικό φάρμακο	86/10 (860%)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της ολαπαρίμπης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος που επιτεύχθηκε μετά τη χορήγηση στη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως είναι περίπου ~ 82% στις κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις των 10 µg/mL.

Η ολαπαρίμπη συνδέεται σε μέτριο βαθμό με την HSA (Ανθρώπινη Λευκωματίνη Ορού) με μη κορεσμένο τρόπο (κατά προσέγγιση 55%) και σε μικρό βαθμό (κατά προσέγγιση 35%) με την AAG (Άλφα-1 Ώξινη Γλυκοπρωτεΐνη).

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 χορήγηση ¹⁴C-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 [υδροξυκυκλοπροπυλικού-πιπεραζιν-23-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 [P450CYP](#). [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-gr, ωστόσο, αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία \(βλ. παράγραφο 4.5\).](#)

Ειδικό 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

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή 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 Lynparza σε ασθενείς με ήπια [ή σοβαρή μέτρια](#) ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με [μέτρια ή-σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία \(κατηγορία C κατά Child-Pugh\)](#).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Μια ανάλυση πληθυσμικών διαθέσιμων δεδομένων δεν κατέδειξε σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων πλάσματος της ολαπαρίμπης και της ηλικίας των ασθενών.

Βάρος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για παχύσαρκους ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ή ελλιποβαρείς ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$) ασθενείς. Μια ανάλυση πληθυσμικών διαθέσιμων δεδομένων δεν κατέδειξε τεκμήρια επίδρασης του βάρους του ασθενούς στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ολαπαρίμπης.

Εθνοτική προέλευση

Τα δεδομένα για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της εθνοτικής προέλευσης στη φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης είναι ανεπαρκή, δεδομένου ότι η κλινική εμπειρία αναφέρεται κυρίως σε Καυκάσιους (το 94% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση πληθυσμού ήταν Καυκάσιοι). Στα περιορισμένα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα, δεν υπήρξαν ενδείξεις εμφανούς εθνοτικής διαφοράς στη φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης μεταξύ Ιαπώνων και Καυκάσιων ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 ~~και ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης~~. 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.

6.3 Διάρκεια ζωής

~~2 χρόνια~~ 18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Τα καψάκια που έχουν καταψυχθεί πρέπει να απορρίπτονται.

Τα καψάκια Lynparza μπορούν να φυλάσσονται για διάστημα έως 3 μηνών κάτω από τους 30°C.

Τα καψάκια πρέπει να απορρίπτονται μετά από το χρονικό αυτό διάστημα.

~~Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.~~

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lynparza 50mg σκληρά καψάκια ολαπαρίμπη

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza

Μην πάρετε το Lynparza:

- σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε παράγραφο 2 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες).

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~~ αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) ή χαμηλός αριθμός ή χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων. Εκεί αναφέρονται τα σημεία και τα συμπτώματα που πρέπει να διαπιστώνετε (για παράδειγμα πυρετός ή λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία). Σπάνια μπορεί να αποτελούν σημεία ~~α~~ πιο σοβαρών ~~θ~~ προβλημάτων ήματος του μυελού των οστών όπως "μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο" (ΜΔΣ) ή "οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ). ~~Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να εξετάσει το μυελό των οστών σας προκειμένου να διενεργήσει έλεγχο αυτών των προβλημάτων.~~

Εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά τα παραπάνω ενδέχεται να ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza.

Άλλα φάρμακα και Lynparza

Δεν πρέπει να πάρετε το Lynparza εάν παίρνετε άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που εάν παίρνετε ή σχεδιάζετε να λάβετε πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φυτικής προέλευσης θεραπείες που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort, *Hypericum perforatum*) - ένα φυτικής προέλευσης φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως στην κατάθλιψη
- στατίνες, για παράδειγμα σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη - χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- κουετιαπίνη — χρησιμοποιούνται είπα για τη θεραπεία των ψυχικών προβλημάτων υγείας της σχιζοφρένειας και της διπλολικής διαταραχής

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 Lynparza.

Αντισύλληψη, κΚύηση και θηλασμός

- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος Πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη 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 Lynparza. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών. Παρακαλούμε Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο ορμονικό αντισυλληπτικό από του στόματος, διότι ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου.

3. Πώς να πάρετε το Lynparza

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε τα καψάκια Lynparza για εσάς. Παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη ότι το Lynparza είναι επίσης διαθέσιμο ως δισκία 100 mg και 150 mg.

- Οι δόσεις των καψακίων και των δισκίων Lynparza δεν είναι ίδιες.

Η λήψη λανθασμένης δόσης ή ενός δισκίου αντί ενός καψακίου μπορεί να οδηγήσει στη μη σωστή δράση του Lynparza ή σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς να το πάρετε

- Να παίρνετε μια δόση (8 καψάκια) Lynparza από το στόμα με νερό, μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ.
- Να παίρνετε το Lynparza τουλάχιστον μια ώρα μετά από την κατανάλωση τροφής. Μην καταναλώσετε τροφή για διάστημα έως 2 ωρών αφού πάρετε το Lynparza.

Ποια ποσότητα να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με το πόσα καψάκια 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 8_καψάκια (400_ mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως λαμβανόμενα από το στόμα (συνολικά 16_καψάκια ημερησίως). Είναι σημαντικό να παίρνετε το σύνολο της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης και να συνεχίζετε να το κάνετε σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.

Πώς να το πάρετε

- Να παίρνετε μια δόση (8 κάψουλες) Lynparza από το στόμα με νερό, μια φορά το πρωί και μια φορά το βράδυ.
- Να παίρνετε το Lynparza τουλάχιστον μια ώρα μετά από την κατανάλωση τροφής. Μην καταναλώσετε τροφή για διάστημα έως 2 ωρών αφού πάρετε το Lynparza.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν:

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας. Θα σας ζητηθεί να πάρετε 6 καψάκια (300 mg) δυο φορές την ημέρα) – συνολικά 12 καψάκια 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 εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να παίρνετε το Lynparza σε χαμηλότερη δόση.

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 (δυο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

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. Είναι σημαντικό να είστε ενήμερη ποιες μπορεί να είναι οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα για να βοηθήσουν στον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες — μπορεί να χρειάζεσθε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:

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

- πυρετός ή λοίμωξη — μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλού αριθμού λευκοκυττάρων (ουδετεροπενίας ή λεμφοπενίας);
- δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα υπερβολικής κούρασης, ωχρο δέρμα ή ταχύς καρδιακός παλμός — μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλού αριθμού ερυθροκυττάρων (αναιμίας);

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

- μώλωπες ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το συνηθισμένο εάν τραυματισθείτε — μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενίας);

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

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές

- πονοκέφαλος
- αίσθημα ζάλης
- μειωμένη όρεξη
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- αλλαγές της γεύσης των τροφών

- δυσπεψία/οπισθοστερνικός καύσος (δυσπεψία)
- διάρροια. Εάν αυξηθεί η βαρύτητά της, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας
- αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης αίματος που παρατηρούνται σε εργαστηριακή εξέταση, η οποία δείχνει το βαθμό λειτουργίας των νεφρών σας
- αιματολογική εξέταση, η οποία δείχνει αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων.

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

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

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 κούρασης 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.

Συχνές

- πόννοι στο στόμα (στοματίτιδα)
- πόννος στην περιοχή του στομαχιού κάτω από τα πλευρά
- εξάνθημα.

Όχι-συχνές

- κνησμώδες εξάνθημα σε διογκωμένο, κόκκινο δέρμα (δερματίτιδα).

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. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σας όπως η ναυτία, ο εμετός, η διάρροια και η δυσπεψία.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε. Πετάξτε τα καψάκια Lynparza που έχουν καταψυχθεί.

Εάν προτιμάτε, μπορείτε να κρατήσετε τα καψάκια Lynparza εκτός ψυγείου (κάτω από τους 30°C) για διάστημα έως 3 μηνών. Μετά από το χρονικό αυτό διάστημα, πετάξτε τα καψάκια που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία κατά την οποία αφαιρούνται τα καψάκια από το ψυγείο και την ημερομηνία μετά από την οποία θα πρέπει να απορρίπτονται. Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.