

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weißer, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0, bedruckt mit „OLAPARIB 50 mg“ und dem AstraZeneca-Logo in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Vor Behandlungsbeginn mit Lynparza muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene, BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit somatisch *BRCA*-mutierten Tumoren liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzuführen. Für eine Weiterbehandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme eine Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere finale Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine Reduzierung auf 100 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) in Betracht gezogen werden.

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter ab 75 Jahren vor.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) gegeben werden.

Es liegen begrenzte Daten für Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor; Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht nachgewiesen. Daher wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit diesen Einschränkungen der Nierenfunktion nicht empfohlen.

Lynparza darf bei Patientinnen mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Deshalb wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen worden sind.

Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung

Für Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4

Für Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Aufgrund der Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption sollten Patientinnen Lynparza mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten im Normalbereich liegen bzw. CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.

Sollte eine Patientin eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, wird eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die Lynparza allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, wurden myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML) berichtet; die Mehrheit der Fälle verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 2 Jahren. Diese Fälle waren typisch für sekundäres MDS/Krebstherapie-induzierte AML. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben können; die Mehrheit der Fälle trat bei Trägerinnen der *gBRCA*-Mutation auf und einige der Patientinnen hatten eine vorangegangene Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Alle Patientinnen hatten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten, und viele Patientinnen hatten auch andere DNA-schädigende Substanzen sowie Strahlentherapie erhalten. Wenn MDS und/oder AML während einer Therapie mit Lynparza festgestellt werden, sollten die Patientinnen entsprechend behandelt werden. Wenn eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird, sollte Lynparza abgesetzt werden und nicht in Kombination mit einer anderen onkologischen Therapie angewendet werden.

Pneumonitis

Über Pneumonitis wurde bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen berichtet, die Olaparib erhielten, und einige Fälle verliefen tödlich. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden überlagert von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich

verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn eine radiologische Anomalie auftritt, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis, sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Olaparib den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 400 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Falls eine Patientin, die bereits Olaparib erhält, die Behandlung mit einem CYP3A-Inhibitor oder P-gp-Inhibitor benötigt, wird eine sorgfältige Überwachung der mit Olaparib assoziierten Nebenwirkungen und die Behandlung dieser Ereignisse gemäß Dosisreduktions-Strategie empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Formale Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

Pharmakodynamische Interaktionen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit anderen onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Olaparib angewendet werden, und die Patientinnen sollten sorgfältig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind. Klinische Studien zur Evaluation der Auswirkung von bekannten CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren wurden nicht durchgeführt. Daher wird empfohlen, die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, verstärkte Proteaseinhibitoren, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder Induktoren (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentine, Carbamazepin, Nevirapin und Johanniskraut) dieser Isoenzyme zusammen mit Olaparib zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro ist Olaparib ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp. Klinische Studien zur Evaluierung der Auswirkung von bekannten P-gp-Inhibitoren und -Induktoren wurden nicht durchgeführt.

Auswirkungen von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib kann CYP3A4 *in vitro* hemmen, und es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib die Exposition von Substraten dieses Enzyms *in vivo* erhöhen kann. Daher ist bei der Kombination von

Substraten von CYP3A4 und Olaparib Vorsicht geboten, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin).

Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und P-gp ist nicht bekannt, und es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Substraten dieser Stoffwechselenzyme und Transportproteine reduzieren kann. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

In vitro kann Olaparib ein Inhibitor von P-gp sein. Olaparib ist ein Inhibitor von BRCP, OATP1B1, OCT1 und OCT2. Es ist nicht auszuschließen, dass Olaparib die Exposition von Substraten des P-gp (z. B. Statine, Digoxin, Dabigatran, Colchicin), BRCP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin und Sulfasalazin), OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin) und OCT2 (z. B. Serumkreatinin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen prämenopausalen Patientinnen sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der möglichen Wechselwirkung von Olaparib mit hormoneller Kontrazeption sollten eine zusätzliche nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei Ratten bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Olaparib, sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests).

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Lynparza wurde über Asthenie, Erschöpfung und Schwindel berichtet. Die Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Olaparib-Monotherapie kam es zu Nebenwirkungen in der Regel von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patientinnen, die Olaparib als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen und erhöhte Kreatinin-Werte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patientinnen im Rahmen von klinischen Studien ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit wird anhand der CIOMS-III-Häufigkeitsklassifikation dargestellt und dann gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und den bevorzugten Begriffen aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Dieser Abschnitt enthält nur Daten, die aus abgeschlossenen Studien stammen, für die die Patienten-Exposition bekannt ist.

Tabelle1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie Häufig Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Gelegentlich Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)	Häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Untersuchungen	<p>Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes)^{a, b}, Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen)^{a, b}, Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten)^{a, b}, Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut^{a, d}, Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens^{a, c}</p> <p>Häufig Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen)^{a, b}</p>	<p>Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes)^{a, b}, Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten)^{a, b}</p> <p>Häufig Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen)^{a, b}, Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen)^{a, b}</p> <p>Gelegentlich Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut^{a, d}</p>

- ^a Stellt die Häufigkeit der Laborergebnisse dar, nicht die der gemeldeten Nebenwirkungen.
- ^b Die Abnahme des Hämoglobins, der absoluten Anzahl von Neutrophilen, Thrombozyten und Lymphozyten war CTCAE-Grad 2 oder höher.
- ^c Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*, ULN). Die Werte schienen sich nach Absetzen zu normalisieren und schienen keine klinischen Konsequenzen nach sich zu ziehen.
- ^d Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten einen medianen Anstieg (als prozentuale Änderung vom Ausgangswert) bis zu 23 %, der über die Zeit konsistent blieb und nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurückging, ohne ersichtliche klinische Folgeerkrankungen. 90 % der Patienten hatten einen CTCAE-Grad 0 zu Behandlungsbeginn und 10 % einen CTCAE-Grad 1 zu Behandlungsbeginn.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Olaparib werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, die im Allgemeinen einen geringen Schweregrad besitzen (CTCAE-Grad 1 oder 2) und intermittierend auftreten. Sie können durch Unterbrechung der Therapie, Verringerung der Dosis und/oder die Gabe eines zusätzlichen Arzneimittels (z. B. Antiemetika-Therapie) behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten sind in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gibt es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥ 75 Jahre) und Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Lynparza ist ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), von dem gezeigt wurde, dass er als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien *in vitro* das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und *in vivo* das Tumorwachstum hemmt.

PARP werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-(BER)-Enzyme zu erleichtern. Wenn Lynparza an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP gebunden wird, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Bei replizierenden Zellen führt dies zu DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs), wenn die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt treffen. Bei normalen Zellen werden diese DNA-Doppelstrangbrüche durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) repariert, für die funktionelle *BRC1*- und *2*-Gene erforderlich sind. Wenn funktionelle *BRC1*- oder *2*-Gene fehlen, können DNA-DSBs nicht durch HRR repariert werden. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, wie der *non-homologous end joining* (NHEJ) *pathway*, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen.

Im Rahmen von *BRCA*-defizienten *in-vivo*-Modellen führte die Gabe von Olaparib nach einer Platin-Behandlung, verglichen mit einer Platin-Behandlung allein, zu einer Verzögerung der Tumorprogression und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Nachweis einer *BRCA*-Mutation

Patientinnen sind für eine Behandlung mit Lynparza geeignet, wenn sie entweder in der Keimbahn oder im Tumor eine bestätigt schädigende oder vermutet schädigende *BRCA*-Mutation (d. h. eine Mutation, die die normale Genfunktion stört) haben (nachgewiesen mittels eines geeigneten validierten Tests).

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierendem (PSR) *high-grade* serösem Ovarialkarzinom, einschließlich Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, nach Therapie mit zwei oder mehreren Platin-haltigen Regimen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19) untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit

einer Olaparib-Erhaltungstherapie, eingenommen bis zur Progression, mit keiner Erhaltungstherapie bei 265 (136 Olaparib und 129 Placebo) PSR-Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss von zwei oder mehreren vorhergehenden Platin-haltigen Chemotherapien ansprachen (CR [complete response, vollständiges Ansprechen] oder PR [partial response, partielles Ansprechen]). Das Ansprechen wurde anhand von RECIST- und/oder CA-125-Kriterien gemäß der *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIg) beurteilt (eine mindestens 50%ige Reduktion des CA-125-Spiegels im Vergleich zur letzten Probe vor Behandlungsbeginn, bestätigt 28 Tage später). Der primäre Endpunkt war PFS (*progression free survival*, progressionsfreies Überleben), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.0. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), DCR (*disease control rate*, Krankheitskontrollrate), definiert als bestätigte CR/PR + SD (*stable disease*, stabiles Krankheitsbild), HRQoL (*health related quality of life*, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und krankheitsbedingte Symptome ein. Exploratorische Analysen der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (*time to first subsequent therapy or death*, TFST) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (*time to second subsequent therapy or death*, TSST- eine Approximation von PFS2) wurden ebenfalls durchgeführt.

Es wurden nur PSR-Patientinnen mit partiell Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von 6 bis 12 Monaten) und Patientinnen mit Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von > 12 Monaten) in die Studie aufgenommen, die nach Abschluss der letzten Platin-basierten Chemotherapie angesprochen hatten. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung. Nach einer Progression während der Behandlung mit Olaparib war eine erneute Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt.

Die Patientinnen der Studie wurden mit einem Median von 40 Tagen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Chemotherapie randomisiert. Sie hatten im Durchschnitt 3 vorangegangene Chemotherapien (Bereich 2-11) und 2,6 vorangegangene Platin-basierte Chemotherapien (Bereich 2-8) erhalten.

Die Patientinnen in der Olaparib-Gruppe erhielten die Therapie über einen längeren Zeitraum als die Patientinnen in der Placebo-Gruppe. Insgesamt erhielten 54 (39,7 %) der Patientinnen in der Olaparib-Gruppe die Therapie > 12 Monate im Vergleich zu 14 (10,9 %) Patientinnen in der Placebo-Gruppe.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, das statistisch signifikant verbesserte PFS unter Olaparib-Erhaltungsmonotherapie verglichen mit Placebo in der Gesamtpopulation (HR 0,35; 95 % KI 0,25-0,49; $p < 0,00001$). Außerdem identifizierte eine vorab geplante Subgruppenanalyse des *BRCA*-Mutationsstatus Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem Ovarialkarzinom ($n=136$, 51,3 %) als die Subgruppe mit dem größten klinischen Nutzen aus der Olaparib-Erhaltungsmonotherapie.

Bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation ($n=136$) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf PFS, TFST und TSST. Die mediane PFS-Verbesserung betrug 6,9 Monate im Vergleich zu Placebo bei mit Olaparib behandelten Patientinnen (HR 0,18; 95 % KI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; Median 11,2 Monate versus 4,3 Monate). Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Auswertung des PFS überein. Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 9,4 Monate länger (HR 0,33; 95% KI 0,22–0,50; $p < 0,00001$; Median 15,6 Monate versus 6,2 Monate). Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 8,6 Monate länger (HR 0,44; 95 % KI 0,29–0,67; $p = 0,00013$; Median 23,8 Monate versus 15,2 Monate). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS (HR 0,73; 95 % KI 0,45–1,17; $p = 0,19$; Median 34,9 Monate versus 31,9 Monate). Innerhalb der Population mit *BRCA*-Mutation betrug die Krankheitskontrollrate in Woche 24 bei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe 57 % bzw. 24 % in der Placebo-Gruppe.

In Bezug auf die von den Patientinnen berichteten Symptome oder bei HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI),

Trial Outcome Index (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapie–Ovarian total score (FACT-O total)*, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo beobachtet.

Die Hauptergebnisse der Studie 19 für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation sind in Tabelle 2 und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Hauptergebnisse für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem PSR-Ovarialkarzinom in Studie 19

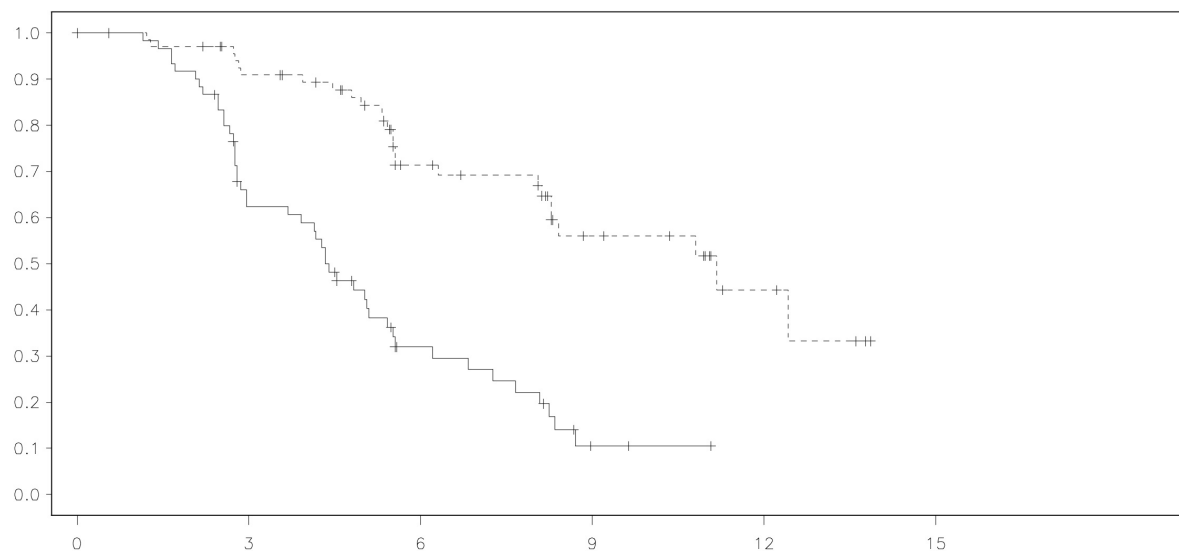
PFS	N (Ereignisse/ Patientinnen) (%)	Median PFS (Monate)	HR^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74 %)	4,3			
TSST- eine Approximation von PFS2	N	Median TSST (Monate)	HR^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	42/74 (57 %)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79 %)	15,2			
Interim OS (52 % Datenreife)	N	Median OS (Monate)	HR^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	37/74 (50 %)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55 %)	31,9			

^a HR= Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde unter Verwendung des *Cox Proportional Hazards Models* mit Faktoren für Behandlung, Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-Therapie, objektive Ansprechrate auf die letzte Platin-Therapie und jüdische Abstammung durchgeführt.

^b Ungefähr ein Viertel der mit Placebo behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit *BRCA*-Mutation (14/62; 22,6 %) erhielt einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

^N Anzahl von Ereignissen/Anzahl von randomisierten Patientinnen; OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TSST: *Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod).

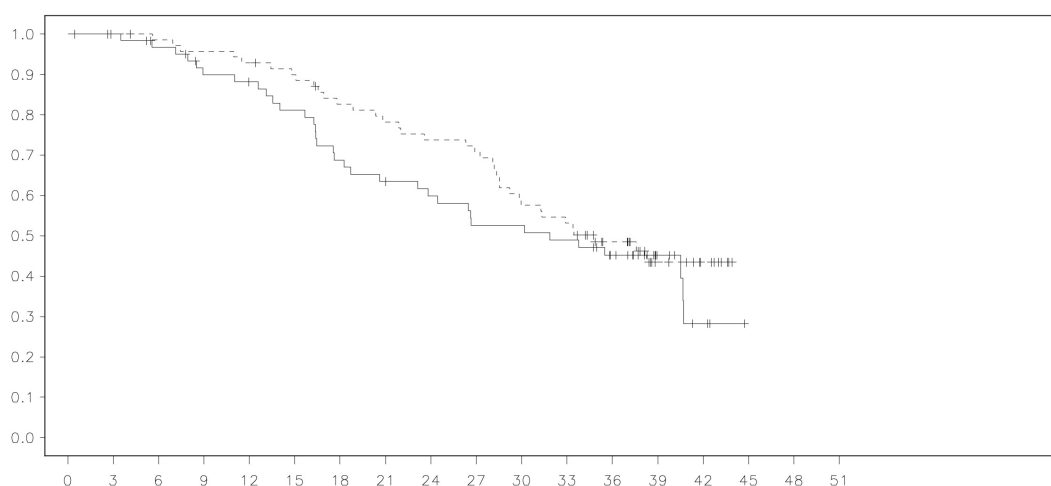
Abbildung 1 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für PFS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (53 % Datenreife-Beurteilung durch den Prüfarzt)



Monate	0	3	6	9	12	15
n-Olaparib	74	59	34	15	5	0
n-Placebo	62	35	13	2	0	0

-----Olaparib 400 mg zweimal täglich, _____Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = PFS (*progression-free survival*, progressionsfreies Überleben),
n-Olaparib = Anzahl der Risikopatienten - Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten - Placebo

Abbildung 2 Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für OS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (52 % Datenreife)



Monate	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n- Olaparib	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
n- Placebo	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	10	4	0	0	0

-----Olaparib 400 mg zweimal täglich, ____ Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), n-Olaparib = Anzahl der Risikopatienten - Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten - Placebo

In Studie 19 wurden 18 Patientinnen mit einer somatischen *BRCA*-Mutation im Tumor (eine Mutation im Tumorgewebe, aber Wildtyp in der Keimbahn) identifiziert. Die begrenzten Daten für diese Patientinnen mit somatischer *BRCA*-Mutation im Tumor (*sBRCA*) zeigen, dass bei Patientinnen, die Olaparib erhielten, über weniger Progressions- oder Todes-Ereignisse berichtet wurde, im Vergleich zu Placebo (Tabelle 3).

Tabelle 3 Zusammenfassung für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben: *sBRCA*-mutierte Population in Studie 19

	N Ereignisse/Patientinnen (%)
PFS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	3/8 (38 %)
Placebo	6/10 (60 %)
OS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	4/8 (50 %)
Placebo	6/10 (60 %)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lynparza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms (mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olaparib ist bei zweimal täglicher 400-mg-Dosierung der Kapseln durch eine apparente Plasma-Clearance von $\sim 8,6$ l/h, ein apparentes Verteilungsvolumen von ~ 167 l und eine terminale Halbwertszeit von 11,9 Stunden gekennzeichnet.

Resorption

Nach einer oralen Anwendung von Olaparib als Kapsel-Formulierung erfolgt die Resorption schnell mit Plasma-Spitzenkonzentrationen, die typischerweise zwischen 1 und 3 Stunden nach der Dosierung erreicht werden. Bei Mehrfachdosierung gibt es keine nennenswerte Akkumulation, wobei *Steady-state*-Konzentrationen innerhalb von ~ 3 bis 4 Tagen erreicht werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamt die Resorptionsgeschwindigkeit (t_{\max} wurde um 2 Stunden verzögert) und erhöhte das Ausmaß der Resorption von Olaparib marginal (die AUC war um ca. 20 % erhöht). Daher wird empfohlen, dass die Patientinnen Lynparza mindestens 1 Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung von Olaparib bei Plasmakonzentrationen, die nach einer zweimal täglichen 400-mg-Dosis erreicht werden, beträgt ~ 82 %.

Biotransformation

In vitro wurde gezeigt, dass CYP3A4 das Enzym ist, das hauptsächlich für den Metabolismus von Olaparib verantwortlich ist.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Olaparib an Patientinnen machte unverändertes Olaparib den Hauptanteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus (70 %). Dies war auch die Hauptkomponente, die sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden wurde (15 % bzw. 6 % der Dosis). Olaparib wird extensiv verstoffwechselt. Die Verstoffwechslung war hauptsächlich auf Oxidationsreaktionen zurückzuführen, wobei viele der entstandenen Komponenten danach Glukuronid- bzw. Sulfatkonjugation ausgesetzt waren. Im Plasma, im Urin und in den Fäzes wurden bis zu 20, 37 bzw. 20 Metaboliten nachgewiesen, wobei deren Hauptanteil < 1 % der dosierten Substanz repräsentierten. Ein Hydroxycyclopropyl-Anteil mit geöffnetem Ring und zwei monooxygenierte Metaboliten (jeder ~ 10 %) waren die beiden hauptsächlich zirkulierenden Komponenten, wobei einer der monooxygenierten Metaboliten auch der Hauptmetabolit in den Exkrementen war (6 % bzw. 5 % der Radioaktivität im Urin und in den Fäzes).

In vitro führte Olaparib zu geringer/keiner Hemmung der CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Es ist nicht davon auszugehen, dass es ein klinisch signifikanter zeitabhängiger Inhibitor eines der P450-Enzyme ist. *In-vitro*-Daten zeigen ebenfalls, dass Olaparib kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP oder MRP2 und auch kein Hemmer von OATP1B3, OAT1 oder MRP2 ist.

Elimination

Nach einer Einmalgabe von ^{14}C -Olaparib wurden ~ 86 % der dosierten Radioaktivität innerhalb einer 7-tägigen Sammelperiode wiedergefunden, davon ~ 44 % im Urin und ~ 42 % in den Fäzes. Der Hauptanteil des Materials wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Auswirkung einer beeinträchtigten Nierenfunktion auf die Olaparib-Exposition wurde nicht untersucht. Olaparib kann bei Patientinnen mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min). Für die Anwendung bei Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder schwerer Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Auswirkung einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Olaparib-Exposition wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Olaparib wird bei Patientinnen mit beeinträchtigter Leberfunktion (Serumbilirubin > das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen.

Ältere Patientinnen

Für Patientinnen ab einem Alter von 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Eine Populationsanalyse der verfügbaren Daten hat keinen Zusammenhang zwischen den Olaparib-Plasmakonzentrationen und dem Alter der Patientinnen gezeigt.

Gewicht

Es liegen keine Daten für adipöse (BMI > 30 kg/m²) oder untergewichtige (BMI < 18 kg/m²) Patientinnen vor. Eine Populationsanalyse der verfügbaren Daten hat keine Hinweise darauf ergeben, dass das Gewicht der Patientinnen die Olaparib-Plasmakonzentrationen beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Die vorliegenden Daten sind unzureichend, um eine möglichen Beeinflussung der Pharmakokinetik von Olaparib durch ethnische Zugehörigkeit evaluieren zu können, da die klinischen Erfahrungen vorwiegend mit Kaukasiern gesammelt wurden (94 % der in die Populationsanalyse eingeschlossenen Patientinnen waren kaukasischer Abstammung). Aus den verfügbaren begrenzten Daten ergaben sich keine Hinweise auf deutliche ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Olaparib zwischen Japanern und Kaukasiern.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Olaparib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Olaparib zeigte kein mutagenes Potenzial, war aber *in vitro* in Säugetierzellen klastogen. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Olaparib Mikronuclei im Knochenmark. Diese Klastogenität ist konsistent mit der bekannten Pharmakologie von Olaparib und weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Mehrfachdosen-Toxizität

Im Rahmen von Mehrfachdosen-Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden von bis zu 6 Monaten Dauer wurden tägliche orale Olaparib-Dosen gut vertragen. Das hauptsächliche Zielorgan in Bezug auf Toxizität war bei beiden Spezies das Knochenmark mit damit verbundenen Veränderungen der peripheren hämatologischen Parameter. Diese Befunde traten bei Konzentrationen unterhalb der klinisch beobachteten auf und waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Dosierung zum großen Teil reversibel. *Ex-vivo*-Studien mit menschlichen Knochenmarkzellen bestätigten ebenfalls, dass Olaparib auf menschliche Knochenmarkzellen zytotoxisch wirkt.

Reproduktionstoxizität

Im Rahmen einer Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten, bei der Ratten den Wirkstoff bis zur Implantation erhielten, wurde zwar bei einigen Tieren ein verlängerter Sexualzyklus beobachtet, das

Paarungsverhalten und die Trächtigkeitsrate waren aber nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine leichte Reduktion des embryo-fetalen Überlebens.

Im Rahmen von Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und in Dosen, die keine signifikante Toxizität beim Muttertier induzierten, führte Olaparib zu einem reduzierten embryo-fetalen Überleben, zu einem reduzierten fetalen Gewicht und zu fetalen Entwicklungsanomalien, einschließlich schwerer Fehlbildungen der Augen (z. B. Anophthalmus, Mikrophthalmus), Missbildungen der Wirbelsäule/Rippen sowie viszeraler und skeletaler Anomalien.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden mit Olaparib nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Gellan Gummi (E418)

Kaliumacetat

Drucktinte

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Plastikflasche mit kindergesichertem Verschluss, die 112 Hartkapseln enthält.

Packung mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-15185 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Vereinigtes
Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>PAES: Um die Langzeitwirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms weiter zu bestimmen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finale Auswertung des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) der Studie D0810C00019, einer randomisierten, doppelt-blinden, multizentrischen Phase-II-Studie, vorzulegen.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>Juni 2017</p>
<p>PAES: Um die Wirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms zusätzlich zu bestätigen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie D0816C00002, einer randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie, vorzulegen.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>Dezember 2018</p>
<p>PAES: Um die Wirksamkeit von Olaparib bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines somatisch <i>BRCA</i>-mutierten <i>high-grade</i> serösen Ovarialkarzinoms weiter zu bestimmen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine offene, einarmige, nicht-randomisierte, multizentrische Phase-IV-Studie durchzuführen und die Ergebnisse vorzulegen. In die Phase-IV-Studie sollen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, die vollständig oder teilweise auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen und funktionslose <i>BRCA</i>-Mutation(en) der Keimbahn oder des Tumors (somatische <i>BRCA</i>-Mutation) tragen, eingeschlossen werden.</p> <p>Der Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	<p>September 2018</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND
UMKARTON**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel.
448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

lynparza 50 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE/ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza 50 mg Hartkapseln
Olaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel.
112 Kapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lynparza 50 mg Hartkapseln Olaparib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?
3. Wie ist Lynparza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lynparza und wofür wird es angewendet?

Was Lynparza ist und wie es wirkt

Lynparza Hartkapseln enthalten den Wirkstoff Olaparib. Olaparib ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen, das PARP-(Poly[Adenosindiphosphat-Ribose]-Polymerase)-Hemmer genannt wird.

PARP-Hemmer können bei Patientinnen mit Mutationen (Veränderungen) von bestimmten Genen, *BRCA* (*breast cancer gene* = Brustkrebs-Gen) genannt, bei denen das Risiko besteht an bestimmten Arten von Krebs zu erkranken, das Absterben von Krebszellen hervorrufen, indem sie ein Enzym blockieren, das dabei hilft, die DNA zu reparieren.

Wofür Lynparza angewendet wird

Lynparza wird angewendet zur Behandlung einer bestimmten Art von Eierstockkrebs, die als „*BRCA*-mutierter Eierstockkrebs“ bezeichnet wird. Es wird angewendet, nachdem der Krebs auf eine vorherige Behandlung mit einer Platin-basierten Standard-Chemotherapie angesprochen hat. Anhand eines Tests wird festgestellt, ob Sie *BRCA*-mutierten Krebs haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lynparza beachten?

Lynparza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Olaparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Nehmen Sie Lynparza nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Lynparza mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor oder während der Behandlung mit Lynparza:

- Wenn bei Ihnen in Blutuntersuchungen eine niedrige Anzahl an Blutzellen festgestellt wurde. Dabei kann es sich um eine niedrige Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie), eine niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen (Neutropenie) oder eine niedrige Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) handeln. Siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen über diese Nebenwirkungen. Dies schließt die Anzeichen und Symptome ein, auf die Sie achten müssen (Fieber oder Infektionen, blaue Flecken oder Blutungen). In seltenen Fällen können dies Anzeichen für eine schwerwiegende Einschränkung der Knochenmarksfunktion sein, wie das "myelodysplastische Syndrom" (MDS) oder "akute myeloische Leukämie" (AML). Ihr Arzt möchte dann Knochenmarkstests bei Ihnen durchführen, um festzustellen, ob eine dieser Erkrankungen vorliegt.
- Wenn die Beschwerden Atemnot, Husten oder keuchende Atmung bei Ihnen auftreten oder sich verschlimmern. Eine geringe Anzahl der mit Lynparza behandelten Patientinnen berichtete über eine Lungenentzündung (Pneumonitis). Eine Pneumonitis ist eine ernste Erkrankung, die häufig eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich machen kann.

Wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Tests und Untersuchungen

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Lynparza Blutuntersuchungen durchführen.

Ein Bluttest wird durchgeführt:

- vor der Behandlung
- monatlich während des ersten Behandlungsjahres
- nach dem ersten Jahr der Behandlung in regelmäßigen Abständen, die von Ihrem Arzt festgelegt werden.

Wenn die Anzahl Ihrer Blutzellen auf einen niedrigen Wert absinkt, kann eine Bluttransfusion notwendig werden (bei der Sie neues Blut oder Blutprodukte von einem Spender erhalten).

Einnahme von Lynparza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Dies ist notwendig, da Lynparza die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andere Arzneimittel können ebenfalls die Wirkweise von Lynparza beeinflussen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn sie andere Arzneimittel gegen Krebserkrankungen einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie beabsichtigen, eine Impfung zu erhalten oder ein Arzneimittel anzuwenden, das Ihr Immunsystem unterdrückt. Sie müssen dann möglicherweise sorgfältig überwacht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Itraconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telithromycin, Clarithromycin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- verstärkte Proteaseinhibitoren, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir, Nevirapin – zur Behandlung von viralen Infektionen, einschließlich HIV

- Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TBC)
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital – als Schlafmittel oder zur Behandlung von Krampfanfällen und Epilepsie
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Mittel, das hauptsächlich bei Depressionen eingesetzt wird

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten Lynparza nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, da dieses Arzneimittel einem ungeborenen Baby schaden kann.
- Sie sollten vermeiden, während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger zu werden. Während der Einnahme dieses Arzneimittels und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Lynparza möglicherweise die Wirksamkeit von einigen oralen Kontrazeptiva (Verhütungsmittel zum Einnehmen) beeinflusst. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein orales Kontrazeptivum einnehmen, weil Ihr Arzt möglicherweise zusätzlich eine nicht hormonelle Verhütungsmethode empfehlen wird.
- Vor Beginn der Therapie mit Lynparza und in regelmäßigen Abständen während der Therapie sowie 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Wenn Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie umgehend mit Ihrem Arzt sprechen.
- Es ist nicht bekannt, ob Lynparza in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit Lynparza und 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza nicht stillen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beabsichtigen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lynparza kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich schwindelig, schwach oder müde während der Einnahme von Lynparza fühlen.

3. Wie ist Lynparza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

- Die empfohlene Dosis beträgt 8 Kapseln (400 mg), zweimal täglich eingenommen (insgesamt 16 Kapseln pro Tag). Es ist wichtig, dass Sie die gesamte empfohlene Tagesdosis einnehmen und mit der Einnahme fortfahren, wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Nehmen Sie je eine Dosis (8 Kapseln) von Lynparza mit Wasser einmal am Morgen und einmal am Abend ein.
- Nehmen Sie Lynparza frühestens eine Stunde nach einer Mahlzeit ein. Essen Sie nach der Einnahme von Lynparza möglichst 2 Stunden lang nicht.

Wenn Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, rät Ihnen Ihr Arzt möglicherweise, Lynparza in einer geringeren Dosis einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Lynparza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die normale Dosis eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Lynparza vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die Einnahme der vergessenen Dosis nachzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Es ist wichtig, dass Sie sich darüber bewusst sind, welche Nebenwirkungen dies sein können.

Ihr Arzt kann Ihnen auch andere Arzneimittel verschreiben, die dabei helfen, Ihre Nebenwirkungen zu kontrollieren.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Behandlung:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber oder Infektion – dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl von weißen Blutkörperchen sein (Neutropenie oder Lymphopenie).
- Kurzatmigkeit, starke Müdigkeit, blasse Haut oder schneller Herzschlag – dies können Anzeichen einer niedrigen Anzahl von roten Blutkörperchen sein (Anämie).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutergüsse, die länger bestehen, oder Blutungen, die länger als normal dauern, wenn Sie sich verletzen – dies können Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenanzahl sein (Thrombozytopenie).

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.

Andere Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig:

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Appetitverlust
- Müdigkeit/Schwäche
- Übelkeit
- Erbrechen
- Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verdauungsprobleme oder Sodbrennen (Dyspepsie)
- Durchfall. Wenn es zu schwerem Durchfall kommt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- Erhöhte Kreatinin-Werte, nachgewiesen anhand eines Labortests. Sie zeigen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.
- Anhand eines Bluttests nachgewiesene Größenzunahme Ihrer roten Blutkörperchen.

Häufig:

- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Schmerzen im Bauchraum unterhalb der Rippen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Dies schließt auch mögliche Nebenwirkungen ein, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise ein Arzneimittel, um Ihre

Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Dyspepsie (Magen-Darm-Beschwerden) zu behandeln.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lynparza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lynparza enthält

Der Wirkstoff ist: Olaparib. Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Kapselinhalt: Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.).
- Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Gellan Gummi (E418), Kaliumacetat.
- Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Lynparza aussieht und Inhalt der Packung

Lynparza ist eine weiße, undurchsichtige Hartkapsel, bedruckt mit „OLAPARIB 50 mg“ und dem AstraZeneca-Logo in schwarzer Tinte.

Lynparza ist in HDPE-Plastikflaschen mit 112 Hartkapseln erhältlich. Eine Packung enthält 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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 22 874 35 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

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.