

APPROVED

26 July 2018

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 50 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg olaparib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte, ondoorzichtige, harde capsule maat 0, gemarkeerd met “OLAPARIB 50 mg” en het logo van AstraZeneca in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lynparza is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een *BRCA*-gemuteerd (in de kiembaan en/of somatisch) platinasensitief recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op platinabevattende chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Lynparza dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Er moet vastgesteld zijn dat de patiënt een mutatie van het borstkankergen (*BRCA*) heeft (kiembaan of tumor) voordat er een behandeling met Lynparza wordt gestart. De status van de *BRCA*-mutatie dient te worden bepaald met behulp van een gevalideerde testmethode door een ervaren laboratorium (zie rubriek 5.1).

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met somatische *BRCA*-gemuteerde tumoren (zie rubriek 5.1).

Genetische counseling voor patiënten met *BRCA*-mutaties dient volgens lokale regelgeving te worden uitgevoerd.

Dosering

De aanbevolen dosis Lynparza is tweemaal daags 400 mg (acht capsules), wat equivalent is aan een totale dagelijkse dosis van 800 mg.

Patiënten zouden niet later dan 8 weken na voltooiing van hun laatste dosis platinabevattende chemotherapie met de behandeling met Lynparza moeten beginnen.

Het wordt aangeraden de behandeling voort te zetten tot progressie van de onderliggende ziekte optreedt. Er zijn geen gegevens over herbehandeling met Lynparza na opeenvolgend recidief (zie rubriek 5.1).

Belangrijke verschillen in dosering tussen Lynparza capsules en tabletten

Lynparza capsules (50 mg) dienen niet op milligram-op-milligram basis gesubstitueerd te worden door Lynparza tabletten (100 mg en 150 mg) omwille van de verschillen in de dosering en biologische beschikbaarheid van elke formulering. Daarom dienen de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering te worden gevolgd.

Gemiste dosis

Als patiënten een dosis Lynparza missen, dienen ze de volgende normale dosis op het geplande tijdstip in te nemen.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De behandeling kan worden onderbroken om bijwerkingen zoals nausea, braken, diarree en anemie onder controle te krijgen en een dosisverlaging kan worden overwogen (zie rubriek 4.8).

In geval van dosisverlaging is de aanbevolen dosis tot tweemaal daags 200 mg (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 400 mg).

Als er een verdere dosisverlaging nodig is, wordt aanbevolen de dosis te verlagen naar tweemaal daags 100 mg (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg).

Dosisaanpassingen vanwege gelijktijdige toediening met CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A-remmers wordt niet aanbevolen en alternatieve middelen dienen te worden overwogen. Wanneer een sterke CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, wordt aanbevolen om de dosis Lynparza te verlagen naar tweemaal daags 150 mg (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 300 mg). Wanneer een matige CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, wordt aanbevolen om de dosis Lynparza te verlagen naar tweemaal daags 200 mg (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 400 mg) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Specifieke populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig voor oudere patiënten. Er zijn beperkte klinische gegevens over patiënten van 75 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) is de aanbevolen dosis Lynparza 300 mg tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 600 mg) (zie rubriek 5.2).

Lynparza kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min).

Lynparza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring \leq 30 ml/min), omdat bij deze patiënten de veiligheid en farmacokinetiek niet zijn onderzocht. Lynparza mag alleen toegediend worden aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico en de nierfunctie van de patiënt en het optreden van bijwerkingen nauwgezet gecontroleerd worden.

Leverinsufficiëntie

Lynparza kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) (zie rubriek 5.2). Lynparza wordt niet aanbevolen

voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C), omdat bij deze patiënten de veiligheid en farmacokinetiek niet zijn onderzocht.

Niet-blanke patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over niet-blanke patiënten. Er is echter geen dosisaanpassing op basis van etniciteit nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ECOG-performancestatus 2 tot 4

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over patiënten met performancestatus 2 tot 4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lynparza bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lynparza is bedoeld voor oraal gebruik.

Vanwege het effect van voedsel op de absorptie van olaparib, moeten patiënten Lynparza minstens 1 uur na inname van voedsel innemen en bij voorkeur de eerste 2 uur na inname van Lynparza niets eten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Borstvoeding gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

Er is hematologische toxiciteit gemeld bij patiënten die werden behandeld met Lynparza, waaronder klinische diagnoses en/of laboratoriumbevindingen van meestal lichte of matig ernstige anemie (CTCAE-graad 1 of 2), neutropenie, trombocytopenie en lymfopenie. Patiënten mogen pas starten met de behandeling met Lynparza nadat zij zijn hersteld van hematologische toxiciteit veroorzaakt door een eerdere antikankerbehandeling (waarden voor hemoglobine-, plaatjes- en neutrofielenconcentratie \leq CTCAE-graad 1). Het wordt aangeraden bij aanvang van de behandeling een volledige telling van de bloedcellen uit te voeren en gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling maandelijks en daarna periodiek te controleren om tijdens de behandeling klinisch significante veranderingen in de parameters te kunnen detecteren (zie rubriek 4.8).

Als een patiënt ernstige hematologische toxiciteit ontwikkelt of afhankelijk wordt van bloedtransfusies, dient de behandeling met Lynparza te worden onderbroken en dient adequate hematologische monitoring te worden gestart. Als de bloedparameters klinisch abnormaal blijven nadat de patiënt 4 weken lang geen Lynparza heeft ingenomen, wordt aangeraden een beenmerganalyse en/of cytogenetische bloedanalyse uit te voeren.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

De incidentie van myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML) bij patiënten die Lynparza als monotherapie kregen tijdens klinische studies, inclusief lange termijn follow-up voor overleving, bedroeg $< 1,5\%$ en de meeste gevallen hadden een fatale afloop. De behandelingsduur met olaparib van patiënten die MDS/AML ontwikkelden varieerde van < 6 maanden tot > 2 jaar. Alle patiënten hadden factoren die potentieel bijdragen aan de ontwikkeling van MDS/AML omdat ze in het verleden platinabevattende chemotherapie hadden gekregen. Velen hadden tevens andere middelen die het DNA aantasten en radiotherapie gekregen. De meeste gevallen werden gerapporteerd bij dragers van een kiembaan borstkankergen 1 of 2 (*gBRCA1/2*-)mutatie. Sommige patiënten hadden een voorgeschiedenis van eerdere kanker of van dysplasie van het beenmerg. Als er tijdens de behandeling

met Lynparza MDS en/of AML wordt vastgesteld, wordt aangeraden de behandeling met Lynparza stop te zetten en dient de patiënt op passende wijze te worden behandeld.

Pneumonitis

Er is pneumonitis, inclusief gevallen met fatale afloop, gemeld bij < 1,0% van de patiënten die Lynparza kregen tijdens klinische studies. De meldingen van pneumonitis vertoonden geen consistent klinisch patroon en werden beïnvloed door een aantal predisponerende factoren (kanker en/of metastasen in de longen, onderliggende longziekte, voorgeschiedenis van roken en/of eerdere chemotherapie en radiotherapie). Als patiënten nieuwe ademhalings symptomen zoals dyspneu, hoest en koorts ontwikkelen of als deze symptomen verergeren, of als er bij radiologisch onderzoek van de borst een abnormaliteit wordt gevonden, dient de behandeling met Lynparza te worden onderbroken en dient er onmiddellijk een onderzoek te worden gestart. Als wordt vastgesteld dat er sprake is van pneumonitis, dient de behandeling met Lynparza te worden stopgezet en de patiënt op de juiste wijze te worden behandeld.

Embryofoetale toxiciteit

Vanwege het werkingsmechanisme (PARP-remming) van Lynparza, kan dit middel schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Uit niet-klinische onderzoeken bij ratten is gebleken dat olaparib de embryofoetale overleving negatief beïnvloedt en grote foetale misvormingen veroorzaakt bij blootstellingen lager dan diegene die worden verwacht bij de aanbevolen dosis voor mensen van tweemaal daags 400 mg.

Zwangerschap/anticonceptie

Lynparza mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap alsmede door vrouwen die zwanger kunnen worden en gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Interacties

Gelijktijdige toediening van Lynparza met sterke of matige CYP3A-remmers is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Wanneer een sterke of matige CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, dient de dosis Lynparza te worden verlaagd (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van Lynparza met sterke of matige CYP3A-inductoren is niet aanbevolen. In het geval dat een patiënt reeds Lynparza toegediend krijgt en behandeling met een sterke of matige CYP3A-inductor nodig heeft, dient de voorschrijver zich ervan bewust te zijn dat de werkzaamheid van Lynparza substantieel verminderd kan zijn (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Klinische onderzoeken naar olaparib in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, waaronder middelen die het DNA aantasten, duiden erop dat er een risico bestaat op versterking en verlenging van myelosuppressieve toxiciteit. De aanbevolen monotherapie dosis Lynparza is niet geschikt om in combinatie met myelosuppressieve geneesmiddelen tegen kanker te worden gebruikt.

De combinatie van olaparib met vaccins of immunosuppressieve middelen is niet onderzocht. Daarom dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden indien deze geneesmiddelen samen met Lynparza toegediend worden en moeten de patiënten nauwgezet gecontroleerd worden.

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op olaparib

CYP3A4/5 zijn de isozymen die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de metabolische klaring van olaparib.

Een klinisch onderzoek naar de impact van itraconazol, een bekende CYP3A-remmer, heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening met olaparib de gemiddelde C_{max} van olaparib verhoogde met 42% (90% BI: 33-52%) en de gemiddelde AUC met 170% (90% BI: 144-197%). Daarom worden

bekende sterke (bv. itraconazol, telithromycine, clarithromycine, proteaseremmers versterkt met ritonavir of cobicistat, boceprevir, telaprevir) of matige (bv. erythromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil) remmers van dit isozym niet aanbevolen met Lynparza (zie rubriek 4.4). Indien sterke of matige CYP3A-remmers gelijktijdig moeten worden toegediend, dient de dosis van Lynparza te worden verlaagd. Er wordt aanbevolen de dosis van Lynparza te verlagen naar 150 mg tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 300 mg) met een sterke CYP3A-remmer of naar 200 mg tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 400 mg) met een matige CYP3A-remmer (zie rubriek 4.2 en 4.4). Het wordt ook niet aanbevolen om grapefruitsap (pompelmoessap) te consumeren tijdens een behandeling met Lynparza omdat het een CYP3A-remmer is.

Een klinisch onderzoek naar de impact van rifampicine, een bekende CYP3A-inductor, heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening met olaparib de gemiddelde C_{max} van olaparib verlaagde met 71% (90% BI: 76-67%) en de gemiddelde AUC met 87% (90% BI: 89-84%). Daarom worden bekende sterke inductoren van dit isozym (bv. fenytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, fenobarbital en sint-janskruid) niet aanbevolen met Lynparza, aangezien het mogelijk is dat de werkzaamheid van Lynparza substantieel afneemt. De grootte van het effect van matige tot sterke inductoren (bv. efavirenz, rifabutine) op de blootstelling van olaparib is niet vastgesteld, daarom wordt de gelijktijdige toediening van Lynparza samen met deze geneesmiddelen ook niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Invloed van olaparib op andere geneesmiddelen

Olaparib remt CYP3A4 *in vitro* en is naar verwachting een zwakke CYP3A-remmer *in vivo*. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gevoelige substraten van CYP3A of substraten met een nauw therapeutisch bereik (bv. simvastatine, cisapride, ciclosporine, ergotalkaloïden, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus en quetiapine) worden gecombineerd met olaparib. Geschikte klinische observatie is aanbevolen bij patiënten die substraten van CYP3A met een nauw therapeutisch bereik gelijktijdig met olaparib toegediend krijgen.

Stimulatie van de activiteit van CYP1A2, 2B6 en 3A4 werd *in vitro* waargenomen, waarbij de activiteit van CYP2B6 waarschijnlijk in klinisch relevante mate wordt gestimuleerd. De mogelijkheid dat olaparib de activiteit van CYP2C9, CYP2C19 en P-gp stimuleert kan ook niet worden uitgesloten. Daarom kan olaparib bij gelijktijdige toediening de blootstelling aan substraten van deze metabole enzymen en transporteiwitten reduceren. De werkzaamheid van bepaalde hormonale anticonceptiva kan afnemen als deze tegelijkertijd met olaparib worden toegediend (zie ook rubriek 4.4 en 4.6).

In vitro, remt olaparib de efflux transporter P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), daarom kan niet worden uitgesloten dat olaparib klinisch relevante geneesmiddelinteracties met substraten van P-gp (bijvoorbeeld simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine en colchicine) kan veroorzaken. Geschikte klinische observatie is aanbevolen bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gelijktijdig met olaparib toegediend krijgen.

In vitro, toonde olaparib aan een remmer te zijn van BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 en MATE2K. Het kan niet worden uitgesloten dat olaparib de blootstelling aan substraten van BCRP (bv. methotrexaat, rosuvastatine), OATP1B1 (bv. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statines en valsartan), OCT1 (bv. metformine), OCT2 (bv. serumcreatinine), OAT3 (bv. furosemide en methotrexaat), MATE1 (bv. metformine) en MATE2K (bv. metformine) kan verhogen. Voorzichtigheid is met name geboden als olaparib in combinatie met een statine wordt toegediend.

Combinatie met anastrozol, letrozol en tamoxifen

Er werd een klinische studie uitgevoerd om de combinatie van olaparib met anastrozol, letrozol of tamoxifen te evalueren. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen met anastrozol of letrozol, maar tamoxifen verminderde de blootstelling aan olaparib met 27%. Het is niet bekend of dit effect klinisch relevant is. Olaparib heeft geen invloed op de farmacokinetiek van tamoxifen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een zwangerschap te voorkomen wanneer ze Lynparza gebruiken en mogen bij aanvang van de behandeling niet zwanger zijn. Een zwangerschapstest dient te worden uitgevoerd bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden voor aanvang van de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza (zie rubriek 4.4). Aangezien het niet kan worden uitgesloten dat olaparib de blootstelling aan substraten van CYP2C9 zou kunnen verlagen door stimulatie van de enzymactiviteit, kan de werkzaamheid van bepaalde hormonale anticonceptiva afnemen wanneer gelijktijdig toegediend met olaparib. Daarom dient gedurende de behandeling een bijkomende vorm van niet-hormonale anticonceptie gebruikt te worden en dient het regelmatig uitvoeren van zwangerschapstests te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken inclusief ernstige teratogene effecten en effecten op embryofetale overleving bij de rat bij systemische blootstelling van de moeder aan doses lager dan de therapeutische dosering voor mensen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van olaparib bij zwangere vrouwen, maar, op basis van het werkingsmechanisme van olaparib, mag Lynparza niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap noch door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza. (Zie voorgaande paragraaf "Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen" voor meer informatie over anticonceptie en zwangerschapstesten).

Borstvoeding

Er zijn geen dieronderzoeken betreffende de uitscheiding van olaparib in moedermelk uitgevoerd. Het is niet bekend of olaparib/of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Lynparza is gecontra-indiceerd gedurende borstvoeding en tijdens 1 maand na inname van de laatste dosis, gezien de farmacologische eigenschappen van het product (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid. In dieronderzoek werd geen effect op de conceptie waargenomen maar er zijn nadelige effecten op de embryofetale overleving geconstateerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lynparza heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten behandeld met Lynparza kunnen last hebben van vermoeidheid, asthenie of duizeligheid. Patiënten die deze symptomen hebben, dienen voorzichtig te zijn tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Monotherapie met Lynparza is geassocieerd met bijwerkingen van meestal lichte of matige ernst (CTCAE 1 of 2) en in het algemeen is het niet nodig de behandeling stop te zetten. De meest frequent waargenomen bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die monotherapie met Lynparza kregen ($\geq 10\%$) waren nausea, braken, diarree, dyspepsie, vermoeidheid, hoofdpijn, dysgeusie, verminderde eetlust, duizeligheid en anemie.

Tabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 1.248 patiënten die tijdens klinische studies werden behandeld met Lynparza als monotherapie voor de therapeutische indicatie met de aanbevolen dosis.

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken bij patiënten die monotherapie met Lynparza kregen en waarbij de blootstelling van de patiënten bekend was. De

bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en daarna volgens MedDRA voorkeursterm in Tabel 1. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de voorkeurstermen ingedeeld naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Tabel van bijwerkingen

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	
	Frequentie voor alle CTCAE- graden	Frequentie voor CTCAE- graad 3 en hoger
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Anemie ^a Vaak Neutropenie ^a , Trombocytopenie ^a , Leukopenie ^a Soms Lymfopenie	Zeer vaak Anemie ^a Vaak Neutropenie ^a , Trombocytopenie ^a , Leukopenie ^a Soms Lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak Rash ^a Soms Overgevoeligheid ^a , Dermatitis ^a	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust	Soms Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Duizeligheid, Hoofdpijn, Dysgeusie	Soms Duizeligheid, Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Hoest ^a	Soms Hoest ^a
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Braken, Diarree, Nausea, Dyspepsie Vaak Stomatitis, Bovenbuikpijn	Vaak Braken, Diarree, Nausea Soms Stomatitis, Bovenbuikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid (waaronder asthenie)	Vaak Vermoeidheid (waaronder asthenie)
Onderzoeken	Vaak Toename van bloedcreatinine Soms Verhoging van gemiddeld corpusculair volume ^b	Soms Toename van bloedcreatinine

^a Anemie omvat de voorkeurstermen (PTs): anemie, hemoglobine verlaagd, rode bloedceltelling verlaagd, erythropenie en hematocriet verlaagd; Neutropenie omvat de PTs: neutropenie, granulocytopenie, granulocytentelling verlaagd en neutrofielentelling verlaagd, febrile

neutropenie, neutropene infectie en neutropene sepsis; Trombocytopenie omvat de PTs: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd, plaatjesproductie verlaagd en plaatjescriet verlaagd; Leukopenie omvat de PTs: leukopenie en witte bloedceltelling verlaagd; Hoest omvat de PTs: hoest en productieve hoest; Rash omvat de PTs: rash, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, maculo-papulaire rash, papulaire rash, jeukende rash, exfoliatieve uitslag en gegeneraliseerd erytheem; Overgevoeligheid omvat de PTs: overgevoeligheid en geneesmiddelenovergevoeligheid. Dermatitis omvat de PTs: dermatitis, allergische dermatitis en exfoliatieve dermatitis.

- ^b Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen van verhogingen van gemiddeld corpusculair volume van baseline tot boven de bovengrens van de normale waarden (ULN), niet van gemelde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische toxiciteit

Anemie en andere hematologische toxiciteiten waren meestal van een lage gradatie (CTCAE-graad 1 of 2), maar er waren meldingen van gevallen met CTCAE-graad 3 en hoger. Anemie was de meest frequent gemelde bijwerking met CTCAE-graad ≥ 3 in klinische studies. De mediane duur tot aanvang van anemie was ongeveer 4 weken (ongeveer 7 weken voor CTCAE-graad ≥ 3 gevallen). Anemie werd onder controle gehouden door onderbrekingen van de dosis en verlagingen van de dosis (zie rubriek 4.2) en waar nodig met bloedtransfusies. In studie 19 bedroeg de incidentie van anemie 22,8% (CTCAE-graad ≥ 3 7,4%) en bedroegen de incidenties van onderbreking, verlaging en stopzetting van de dosis vanwege anemie respectievelijk 2,9%, 3,7% en 0%; 10,3% van de patiënten behandeld met olaparib had een of meerdere bloedtransfusies nodig tijdens de behandeling. Er werd een blootstelling-respons relatie aangetoond tussen olaparib en de afnames in hemoglobine. In klinische studies met Lynparza bedroeg de incidentie van veranderingen (afnames) ten opzichte van baseline met een ernst van CTCAE-graad ≥ 2 20% voor hemoglobine, 15% voor absolute neutrofielen, 5% voor bloedplaatjes, 30% voor lymfocyten en 20% voor leukocyten (alle % bij benadering).

De incidentie van verhogingen van gemiddeld corpusculair volume van laag of normaal bij baseline naar waarden boven de bovengrens van de normale waarden (ULN) bedroeg ongeveer 55%. Deze waarden bleken zich te normaliseren na stopzetting van de behandeling en bleken geen klinische gevolgen te hebben.

Het wordt aangeraden bij aanvang van de behandeling een volledige telling van de bloedcellen uit te voeren en gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling maandelijks te controleren en daarna periodiek om tijdens de behandeling klinisch significante veranderingen in de parameters te kunnen detecteren waarvoor een dosisonderbreking of -reductie en/of verdere behandeling nodig kunnen zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Andere laboratoriumbevindingen

In klinische studies met Lynparza bedroeg de incidentie van CTCAE-graad ≥ 2 veranderingen (toenames) in bloedcreatinine ten opzichte van baseline ongeveer 15%. Gegevens van een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie toonden een mediane stijging tot en met 23% aan ten opzichte van de baseline die consistent bleef in de tijd en waarbij de waarden terugkeerden naar de baseline waarden na stopzetting van de behandeling, met geen duidelijke klinische gevolgen. 90% van de patiënten had creatininewaarden met CTCAE-graad 0 bij baseline en 10% creatininewaarden met CTCAE-graad 1 bij baseline.

Nausea en braken

Nausea werd doorgaans in een zeer vroeg stadium gemeld en trad bij de meeste patiënten voor het eerst op tijdens de eerste maand van de behandeling met Lynparza. Braken werd in een vroeg stadium gemeld en trad bij de meeste patiënten voor het eerst op tijdens de eerste twee maanden van de behandeling met Lynparza. Zowel nausea als braken traden bij de meeste patiënten intermitterend op en kunnen onder controle worden gehouden door onderbreking van de dosis, verlaging van de dosis en/of toediening van anti-emetica. Profylactische anti-emetica zijn niet vereist.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken met pediatrische patiënten uitgevoerd.

Andere speciale patiëntengroepen

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over oudere patiënten (leeftijd \geq 75 jaar) en niet-blanke patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Annex V](#)*.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosis vastgesteld en er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosis Lynparza. In het geval van een overdosis dienen artsen algemene ondersteunende maatregelen te nemen en de patiënt symptomatisch te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX46

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Olaparib is een sterke remmer van menselijke poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1, PARP-2 en PARP-3) en het is aangetoond dat dit middel de groei van bepaalde tumorcellijnen *in vitro* en de groei van tumoren *in vivo* remt, ofwel als opzichzelfstaande behandeling of in combinatie met gevestigde chemotherapieën.

PARP's zijn nodig voor een efficiënt herstel van enkelstrengsbreuken in DNA. Een belangrijk aspect bij herstel door PARP is dat het PARP zichzelf na de chromatinemodificatie automodificeert en loskoppelt van het DNA om plaats te maken voor base-excisiereparatie-enzymen (BER-enzymen). Wanneer olaparib wordt gebonden aan de actieve plaats van DNA-geassocieerd PARP, verhindert dit middel de dissociatie van PARP, waardoor dit vastzit op het DNA en herstel wordt verhinderd. Bij celrepletie leidt dit tot DNA-dubbelstrengsbreuken (DSB's) wanneer de replicatievork het PARP-DNA-adduct bereikt. Bij normale cellen kunnen deze DNA-DSB's effectief worden hersteld door middel van homologe recombinatie, waarvoor functionele genen *BRC1* en 2 nodig zijn. Zonder functionele genen *BRC1* of 2 kunnen DNA-DSB's niet via homologe recombinatie worden hersteld. In plaats daarvan worden alternatieve en foutgevoelige mechanismen geactiveerd, zoals het mechanisme van niet-homologe 'end-joining' (NHEJ), wat een verhoogde genomische instabiliteit tot gevolg heeft. Na een aantal replicatieronden kan de genomische instabiliteit een onhoudbaar niveau bereiken en resulteren in het afsterven van kankercellen, aangezien kankercellen een hogere mate van DNA-schade hebben dan normale cellen.

Bij *in-vivo* modellen met een tekort aan *BRC1* resulteerde het toedienen van olaparib na een behandeling met platinabevattende therapie in een vertraging in de tumorprogressie en een toename van de algehele overleving ten opzichte van alleen een behandeling met platinabevattende therapie.

Detectie van *BRC1*-mutatie

Patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met Lynparza als zij een vastgestelde of vermoedelijk schadelijke *BRC1*-mutatie (i.e. een mutatie die de normale genfunctie verstoort) hebben in de kiembaan of de tumor (gedetecteerd door middel van een geschikte, gevalideerde test).

Klinische werkzaamheid

De veiligheid en werkzaamheid van olaparib als onderhoudstherapie werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek (studie 19) bij patiënten met een platinasensitief recidief hooggradig sereus ovarium (inclusief tuba- of primair peritoneaal) carcinoom, die eerder waren behandeld met twee of meer kuren platinabevattende chemotherapie. In het onderzoek werd de werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling met olaparib vergeleken met een behandeling met placebo tot aan ziekte progressie bij 265 patiënten met een platinasensitief recidief van sereus ovariumcarcinoom (136 patiënten kregen olaparib en 129 placebo), die een respons vertoonden (complete respons CR of partiële respons PR), bevestigd via RECIST en/of via CA-125 criteria zoals gedefinieerd door de Gynaecologic Cancer Intergroup (GCIIG) (tenminste 50% reductie in CA-125 spiegel ten opzichte van het laatste monster voor aanvang van de behandeling en 28 dagen later bevestigd) na het voltooiën van twee of meer platinabevattende chemotherapiekuren. Het primaire eindpunt was PFS (*progression free survival*-, progressievrije overleving) gebaseerd op een beoordeling door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.0. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren onder andere OS (*overall survival*-, algehele overleving), DCR (*disease control rate*, percentage ziektestabilisatie) gedefinieerd als vastgestelde CR/PR + SD (*stable disease*, stabiele ziekte), HRQoL (*health related quality of life*, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) en aan de ziekte gerelateerde symptomen. Er werden ook verkennende analyses uitgevoerd van de *time to first subsequent therapy or death* (TFST, tijd tot de eerste daaropvolgende therapie of overlijden) en de *time to second subsequent therapy or death* (TSST, tijd tot de tweede daaropvolgende therapie of overlijden – een benadering van PFS2).

Alleen patiënten met een platinasensitief recidief met gedeeltelijk platinasensitieve ziekte (platina vrij interval van 6 tot 12 maanden) en patiënten met platinasensitieve ziekte (platina vrij interval van > 12 maanden) die respons vertoonden na voltooiën van de laatste platinagebaseerde chemotherapie, werden opgenomen in het onderzoek. De patiënten mochten niet eerder een behandeling met olaparib of een andere PARP-remmer hebben gehad. De patiënten mochten wel eerder bevacizumab hebben gekregen, maar niet in de kuur die onmiddellijk aan de randomisatie voorafging. Herbehandeling met olaparib was niet toegestaan in geval van progressie op olaparib.

Patiënten werden met een mediaan van 40 dagen na afronden van hun laatste platina chemotherapie gerandomiseerd in het onderzoek. Zij ondergingen gemiddeld 3 voorafgaande chemotherapiekuren (spreiding 2-11) en 2,6 voorafgaande platinabevattende chemotherapieën (spreiding 2-8). Het platinavrije interval was > 12 maanden in 60% en > 6-12 maanden in 40% van de patiënten. Respons op eerdere chemotherapie met platina was volledig bij 45% en partieel bij 55% van de patiënten. In de olaparib- en placebo-arm kreeg respectievelijk 6% en 5% van de patiënten eerder bevacizumab.

De patiënten in de olaparib groep werden gedurende een langere tijd behandeld dan de patiënten in de placebogroep. In totaal werden 32 patiënten (23,5%) in de olaparib groep 2 jaar of langer behandeld, terwijl dat er in de placebogroep 5 (3,9%) waren. In het totaal werden 18 patiënten (13,2%) in de olaparib groep 5 jaar of langer behandeld, terwijl dat er in de placebogroep 1 (0,8%) waren.

Het onderzoek voldeed aan het primaire doel door een statistisch significante verbetering van de PFS aan te tonen bij behandeling met olaparib ten opzichte van behandeling met placebo voor de algehele populatie met een hazard ratio (HR) van 0,35 (95% BI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediaan 8,4 maanden olaparib versus 4,8 maanden placebo). Bij de eindanalyse van de OS bij 79% maturiteit (data cut off (DCO): 9 mei 2016) bedroeg de HR voor olaparib in vergelijking met placebo 0,73 (95% BI 0,55-0,95; $p=0,02138$ (vooraf gespecificeerd significantieniveau van $< 0,0095$ werd niet bereikt); mediaan 29,8 maanden olaparib versus 27,8 maanden placebo).

Een vooraf geplande subgroepanalyse op basis van *BRCA*-mutatiestatus identificeerde de patiënten met *BRCA*-gemuteerd ovariumcarcinoom ($n=136$, 51,3%) als de subgroep die het grootste klinische voordeel had bij een onderhoudsbehandeling in de vorm van monotherapie met olaparib. Voor inclusie was geen bewijs voor *BRCA1/2*-mutatie (*BRCA*-mutatiestatus is voor sommige patiënten retrospectief bepaald) vereist; 10 patiënten uit de olaparib-arm en 10 patiënten uit de placebo-arm waren geclassificeerd als hebbende een somatische *BRCA1/2*-mutatie. Er bestond geen strategie voor meervoudig testen voor de analyses van de subgroepen.

Bij patiënten met een *BRCA*-mutatie (n=136) trad een statistisch significante verbetering op van de PFS, TFST en TSST. De mediane PFS-verbetering was 6,9 maanden voor patiënten die met olaparib werden behandeld ten opzichte van patiënten die met placebo werden behandeld (HR 0,18; 95% BI 0,10-0,31; p < 0,00001; mediaan 11,2 maanden versus 4,3 maanden). De beoordeling van de PFS door de onderzoeker was consistent met een geblindeerde, onafhankelijke, centrale, radiologische beoordeling van de PFS. Op het ogenblik van de finale analyse (DCO 9 mei 2016) was de tijd van randomisatie tot aan de start van de eerste daaropvolgende therapie of overlijden (TFST) 9,4 maanden langer voor de patiënten die met olaparib werden behandeld (HR 0,33; 95% BI 0,22–0,49; p < 0,00001; mediaan 15,6 maanden versus 6,2 maanden). De tijd van randomisatie tot aan de start van de tweede daaropvolgende therapie of overlijden (TSST) was 6,1 maanden langer voor de patiënten die met olaparib werden behandeld (HR 0,43; 95% BI 0,29-0,64; p=0,00003; mediaan 21,4 maanden versus 15,3 maanden). Voor het secundaire eindpunt OS bedroeg de HR voor olaparib versus placebo 0,62 (95% BI 0,42-0,93; p=0,02140; mediaan 34,9 maanden versus 30,2 maanden) (Tabel 2). In de groep behandeld met olaparib bleef 28,4% van de patiënten onder behandeling gedurende ≥ 2 jaar en 14,9% gedurende ≥ 5 jaar. In de groep behandeld met placebo bleef 8,1% van de patiënten onder behandeling gedurende ≥ 2 jaar en 1,6% gedurende ≥ 5 jaar. Binnen de *BRCA*-gemuteerde populatie was de *disease control rate* bij 24 weken 57% en 24% voor respectievelijk de patiënten in de olaparib groep en de placebogroep.

Er werd geen statistisch significant verschil tussen olaparib en placebo waargenomen voor door patiënten gemelde symptomen en HRQoL, gemeten aan de hand van verbeterings- en verslechteringspercentages volgens de *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index* (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) en *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian totale score* (FACT-O totaal).

De belangrijkste bevindingen uit studie 19 wat betreft werkzaamheid voor *BRCA*-gemuteerde patiënten worden weergegeven in tabel 2, afbeelding 1 en afbeelding 2.

Tabel 2 Samenvatting van de belangrijkste bevindingen wat betreft werkzaamheid voor patiënten met een *BRCA*-gemuteerd platinasensitief recidief ovariumcarcinoom in studie 19

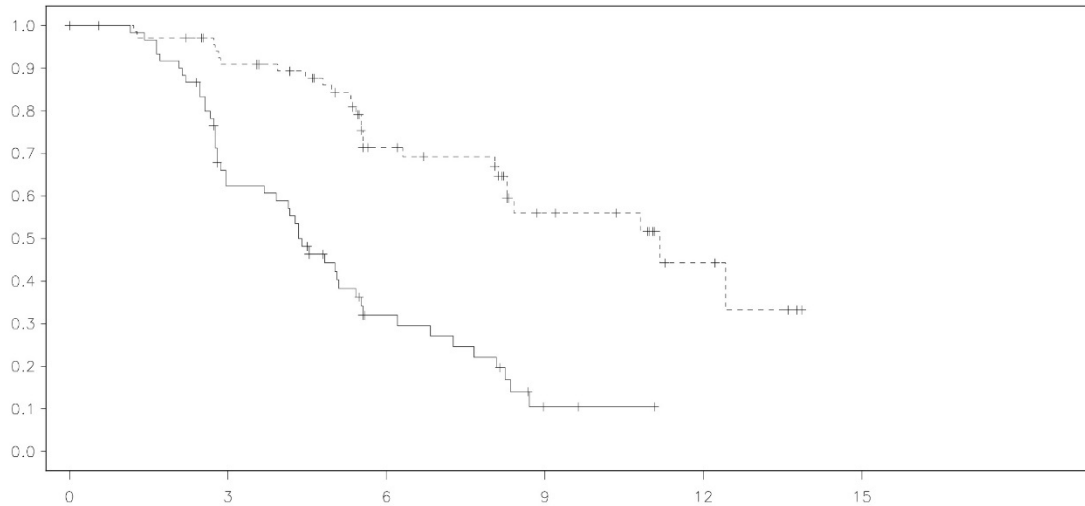
PFS (DCO 30 juni 2010)	N (incidenten/patiënten) (%)	Mediane PFS (maanden)	HR^a	95% BI	p- waarde (2-zijdig)
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- een benadering van PFS2 (DCO 9 mei 2016)	N	Mediane TSST (maanden)	HR^a	95% BI	p- waarde (2-zijdig)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73% maturiteit) (DCO 9 mei 2016)	N	Mediane OS (maanden)	HR^a	95% BI	p- waarde (2-zijdig)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

* Er bestond geen strategie voor meervoudig testen voor de analyses van de subgroepen.

^a HR = Hazard Ratio. Een waarde < 1 is in het voordeel van olaparib. De analyse werd uitgevoerd met behulp van een Cox proportional hazards model met factoren voor behandeling, etnische oorsprong, platinasensitiviteit en respons op de finale platinabehandeling.

- ^b Ongeveer een kwart van de patiënten in de subgroep met een *BRCA*-mutatie die met placebo werden behandeld (14/62; 22,6%), kreeg daaropvolgend een PARP-remmer.
- ^N Aantal incidenten/aantal gerandomiseerde patiënten; bd tweemaal daags; OS algehele overleving; PFS progressievrije overleving; BI betrouwbaarheidsinterval; DCO Data cut off; TSST Tijd van randomisatie tot start van tweede daaropvolgende therapie of overlijden.

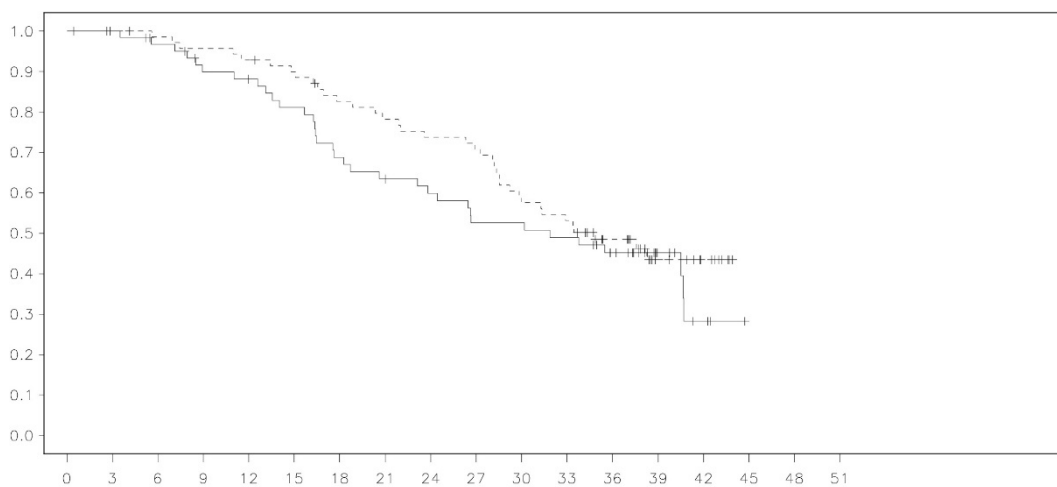
Afbeelding 1 Studie 19: Kaplan-Meier-curve van PFS bij *BRCA*-gemuteerde patiënten (beoordeling door onderzoeker, 53% maturiteit)



Maanden	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 bd tweemaal daags _____ placebo, x-as = tijd in maanden van randomisatie, y-as = PFS (progressievrije overleving), n-olaparib = aantal patiënten 'at risk' in olaparib-arm, n-placebo = aantal patiënten 'at risk' in placebo-arm

Afbeelding 2 Studie 19: Kaplan-Meier-curve van OS bij *BRCA*-gemuteerde patiënten (73% maturiteit)



Maanden	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0
n-placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0

...olaparib 400 mg bd tweemaal daags _____ placebo, x-as = tijd in maanden van randomisatie, y-as = OS (algehele overleving), n-olaparib = aantal patiënten 'at risk' in olaparib-arm, n-placebo = aantal patiënten 'at risk' in placebo-arm

In studie 19 werden 20 patiënten geïdentificeerd met een somatische tumor-*BRCA*-mutatie (een mutatie in de tumor maar wildtype in de kiembaan). De beperkte gegevens voor deze somatische tumor-*BRCA*-gemuteerde (*sBRCA* gemuteerde) patiënten tonen dat minder patiënten progressie-incidenten met olaparib rapporteerden of overleden bij behandeling met olaparib dan met placebo (Tabel 3).

Tabel 3 Samenvatting van progressie-vrije overleving en algehele overleving: *sBRCA*-gemuteerde populatie in studie 19

	N incidenten/patiënten (%)
PFS	
Olaparib 400 mg bd	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparib 400 mg bd	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lynparza in alle subgroepen van pediatrische patiënten met ovariumcarcinoom (met uitzondering van rhabdomyosarcoom en kiemceltumoren) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van olaparib bij een capsuledosis van tweemaal daags 400 mg wordt gekenmerkt door een schijnbare plasmaklaring van ~8,6 l/uur, een schijnbaar distributievolume van ~167 l en een terminale halfwaardetijd van 11,9 uur.

Absorptie

Na orale toediening van olaparib in capsulevorm vindt snel absorptie plaats, waarbij doorgaans een piekplasmaconcentratie wordt bereikt tussen 1 tot 3 uur na inname van de dosis. Er is geen duidelijke accumulatie na inname van meerdere geplande doses en binnen ~3 tot 4 dagen wordt een steady-state bereikt.

Bij gelijktijdige inname van voedsel werd de opnamesnelheid lager (t_{max} met 2 uur vertraagd) en nam de mate van absorptie van olaparib marginaal toe (AUC-toename van ongeveer 20%). Daarom wordt het aanbevolen dat patiënten Lynparza minstens 1 uur na inname van voedsel innemen en bij voorkeur de eerste 2 uur daarna niet eten (zie rubriek 4.2).

Distributie

De eiwitbinding *in vitro* is ongeveer 82% bij klinisch relevante concentraties van 10 µg/ml.

In vitro was de plasma-eiwitbinding van olaparib bij de mens dosis-afhankelijk; de gebonden fractie was ongeveer 91% bij 1 µg/ml en nam af tot 82% bij 10 µg/ml en tot 70% bij 40 µg/ml. In oplossingen met gezuiverde proteïnen, was de fractie olaparib gebonden aan albumine ongeveer 56%, onafhankelijk van de olaparib concentraties. Bij gebruik van dezelfde test was de fractie gebonden aan alfa-1 zure glycoproteïnen 29% bij 10 µg/ml met een trend van geringere binding bij hogere concentraties.

Biotransformatie

CYP3A4/5 bleken *in vitro* de enzymen te zijn die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van olaparib (zie rubriek 4.5).

Na orale toediening van ¹⁴C-olaparib aan vrouwelijke patiënten bleek dat ongewijzigd olaparib verantwoordelijk was voor het merendeel van de circulerende radioactiviteit in het plasma (70%) en de belangrijkste component was die werd aangetroffen in de urine en feces (respectievelijk 15% en 6% van de dosis). Het metabolisme van olaparib is omvangrijk. Het grootste deel van het metabolisme was toe te schrijven aan oxidatiereacties, waarbij een aantal componenten die werden geproduceerd, vervolgens glucuronide- of sulfaatconjugatie ondergingen. Er werden 20, 37 en 20 metabolieten aangetroffen in respectievelijk het plasma, de urine en de feces, waarvan het merendeel < 1% van de toegediende dosis vertegenwoordigde. Een ringgeopende piperazin-3-ol groep en twee mono-geoxygeneerde metabolieten (~10% elk) waren de belangrijkste circulerende componenten, waarbij een van de mono-geoxygeneerde metabolieten tevens de belangrijkste metaboliet in de excreta was (respectievelijk 6% en 5% van de urinaire en fecale radioactiviteit).

In vitro toonde olaparib weinig/geen remming van UGT2B7 of CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 2E1, en naar verwachting is olaparib geen klinisch significante, tijdsafhankelijke remmer van een van deze CYP-enzymen. Olaparib remde UGT1A1 *in vitro* maar fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) simulaties suggereren dat dit niet klinisch relevant is. *In vitro*, is olaparib een substraat van de efflux transporter P-gp, maar dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant (zie rubriek 4.5).

In vitro gegevens tonen ook aan dat olaparib geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP of MRP2 en geen remmer van OATP1B3, AOT1 of MRP2.

Eliminatie

Na één dosis van ¹⁴C-olaparib werd ~86% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden binnen een periode van 7 dagen: ~44% via de urine en ~42% via de feces. Het grootste deel van het materiaal werd uitgescheiden in de vorm van metabolieten.

Speciale patiëntgroepen

In populatie gebaseerde PK-analyses waren leeftijd van de patiënt, lichaamsgewicht of ras (inclusief blanke en Japanse patiënten) geen significante co-varianten.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min) was de AUC verhoogd met 24% en de C_{max} met 15% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosis Lynparza niet nodig.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) was de AUC verhoogd met 44% en de C_{max} met 26% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie wordt aanpassing van de dosis Lynparza aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige insufficiëntie of met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring < 30 ml/min).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A), nam de AUC toe met 15% en de C_{max} met 13% en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) nam de AUC toe met 8% en daalde de C_{max} met 13% vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er is geen Lynparza dosis aanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van olaparib bij pediatrische patiënten te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Olaparib vertoonde geen mutageen potentieel, maar was clastogeen in zoogdiercellen *in vitro*. Bij orale toediening bij ratten induceerde olaparib micronuclei in het beenmerg. Deze clastogeniciteit is consistent met de bekende farmacologie van olaparib en duidt op een mogelijk genotoxische werking bij mensen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden die maximaal 6 maanden duurden, werden dagelijkse orale doses olaparib goed verdragen. Het belangrijkste primaire doelorgaan voor toxiciteit bij beide diersoorten was het beenmerg, met geassocieerde veranderingen in perifere hematologieparameters. Deze veranderingen waren omkeerbaar binnen 4 weken na beëindigen van de dosering. Bij ratten werden ook minimale degeneratieve effecten op het spijsverteringskanaal vastgesteld. Deze bevindingen werden vastgesteld bij blootstellingen lager dan de waargenomen klinische blootstelling. Studies met humane beenmergcellen lieten tevens zien dat directe blootstelling aan olaparib kan resulteren in toxiciteit op beenmergcellen in *ex vivo* assays.

Reproductietoxicologie

In een onderzoek naar vrouwelijke vruchtbaarheid waarbij ratten doses kregen toegediend tot aan de innesteling, werden de paringsprestatie en het zwangerschapspercentage niet beïnvloed, alhoewel er bij enkele dieren een verlengde oestrus werd waargenomen. Er was echter sprake van een lichte afname van de embryofetale overleving.

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en bij dosisniveaus die geen significante maternale toxiciteit gaven, veroorzaakte olaparib een verminderde embryofetale overleving, een verminderd foetaal gewicht en afwijkingen in de foetale ontwikkeling waaronder ernstige oogmisvormingen (bv. anoftalmie, microftalmie), vertebrale/ribmisvormingen en viscerale en skeletale afwijkingen.

Carcinogeniteit

Er is geen onderzoek naar de carcinogeniteit van olaparib uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lauroylmacrogol-32 glyceriden

Omhuysel van de capsule

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Gellangom (E418)

Kaliumacetaat

Drukinkt

Schellak

IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Elke capsule die in de vriezer heeft gelegen, dient weggegooid te worden.

Lynparza capsules kunnen tot 3 maanden beneden 30°C bewaard worden. Na deze periode dienen de capsules weggegooid te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Plastic HDPE-fles met een kinderveilige sluiting die 112 harde capsules bevat.
Verpakking met 448 capsules (4 flessen met elk 112 capsules).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/001

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 100 mg, filmomhulde tabletten

Lynparza 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lynparza 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg olaparib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lynparza 100 mg filmomhulde tabletten

Gele tot donkergele, ovale, biconvexe tablet, gemarkeerd met 'OP100' aan één zijde en een blanco zijde.

Lynparza 150 mg filmomhulde tabletten

Groene tot groen/grijze, ovale, biconvexe tablet, gemarkeerd met 'OP150' aan één zijde en een blanco zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lynparza is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinasensitief recidief hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een respons (volledige of partiële) vertonen op platinabevattende chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Lynparza dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Lynparza is beschikbaar in de vorm van 100 mg en 150 mg tabletten.

De aanbevolen dosis Lynparza is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) tweemaal daags, wat equivalent is aan een totale dagelijkse dosis van 600 mg. De 100 mg tablet is beschikbaar voor dosisreductie.

Patiënten zouden niet later dan 8 weken na voltooiing van hun laatste dosis platinabevattende chemotherapie met de behandeling met Lynparza moeten beginnen.

Het wordt aangeraden de behandeling voort te zetten tot progressie van de onderliggende ziekte optreedt. Er zijn geen gegevens over herbehandeling met Lynparza na opeenvolgend recidief (zie rubriek 5.1).

Belangrijke verschillen in dosering tussen Lynparza tabletten en capsules

Lynparza tabletten (100 mg en 150 mg) dienen niet op milligram-op-milligram basis gesubstitueerd te worden door Lynparza capsules (50 mg) omwille van de verschillen in de dosering en biologische beschikbaarheid van elke formulering. Daarom dienen de specifieke dosisaanbevelingen voor elke formulering te worden gevolgd.

Gemiste dosis

Als patiënten een dosis Lynparza missen, dienen ze de volgende normale dosis op het geplande tijdstip in te nemen.

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

De behandeling kan worden onderbroken om bijwerkingen zoals nausea, braken, diarree en anemie onder controle te krijgen en een dosisverlaging kan worden overwogen (zie rubriek 4.8).

In geval van dosisverlaging is de aanbevolen dosis tweemaal daags 250 mg (één tablet van 150 mg en één tablet van 100 mg) (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 500 mg).

Als er een verdere dosisverlaging nodig is, wordt aanbevolen de dosis te verlagen naar tweemaal daags 200 mg (twee tabletten van 100 mg) (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 400 mg).

Dosisaanpassingen vanwege gelijktijdige toediening met CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A-remmers wordt niet aanbevolen en alternatieve middelen dienen te worden overwogen. Wanneer een sterke CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, wordt aanbevolen om de dosis Lynparza te verlagen naar tweemaal daags 100 mg (één tablet van 100 mg) (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Wanneer een matige CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, wordt aanbevolen om de dosis Lynparza te verlagen naar tweemaal daags 150 mg (één tablet van 150 mg) (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 300 mg) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Specifieke populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig voor oudere patiënten. Er zijn beperkte klinische gegevens over patiënten van 75 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) is de aanbevolen dosis Lynparza tweemaal daags 200 mg (twee tabletten van 100 mg) (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 400 mg) (zie rubriek 5.2).

Lynparza kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min).

Lynparza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring \leq 30 ml/min), omdat bij deze patiënten de veiligheid en farmacokinetiek niet zijn onderzocht. Lynparza mag alleen toegediend worden aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico en de nierfunctie van de patiënt en het optreden van bijwerkingen nauwgezet gecontroleerd worden.

Leverinsufficiëntie

Lynparza kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A of B) (zie rubriek 5.2). Lynparza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C), omdat bij deze patiënten de veiligheid en farmacokinetiek niet zijn onderzocht.

Niet-blanke patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over niet-blanke patiënten. Er is echter geen dosisaanpassing op basis van etniciteit nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ECOG-performancestatus 2 tot 4

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over patiënten met performancestatus 2 tot 4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lynparza bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lynparza is bedoeld voor oraal gebruik.

De Lynparza tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, fijn gemalen, opgelost of gedeeld. Lynparza tabletten kunnen worden ingenomen zonder rekening te houden met de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Borstvoeding gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

Er is hematologische toxiciteit gemeld bij patiënten die werden behandeld met Lynparza, waaronder klinische diagnoses en/of laboratoriumbevindingen van meestal lichte of matig ernstige anemie (CTCAE-graad 1 of 2), neutropenie, trombocytopenie en lymfopenie. Patiënten mogen pas starten met de behandeling met Lynparza nadat zij zijn hersteld van hematologische toxiciteit veroorzaakt door een eerdere antikankerbehandeling (waarden voor hemoglobine-, plaatjes- en neutrofielenconcentratie \leq CTCAE-graad 1). Het wordt aangeraden bij aanvang van de behandeling een volledige telling van de bloedcellen uit te voeren en gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling maandelijks en daarna periodiek te controleren om tijdens de behandeling klinisch significante veranderingen in de parameters te kunnen detecteren (zie rubriek 4.8).

Als een patiënt ernstige hematologische toxiciteit ontwikkelt of afhankelijk wordt van bloedtransfusies, dient de behandeling met Lynparza te worden onderbroken en dient adequate hematologische monitoring te worden gestart. Als de bloedparameters klinisch abnormaal blijven nadat de patiënt 4 weken lang geen Lynparza heeft ingenomen, wordt aangeraden een beenmerganalyse en/of cytogenetische bloedanalyse uit te voeren.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

De incidentie van myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML) bij patiënten die Lynparza als monotherapie kregen tijdens klinische studies, inclusief lange termijn follow-up voor overleving, bedroeg $< 1,5\%$ en de meeste gevallen hadden een fatale afloop. De behandelingsduur met olaparib van patiënten die MDS/AML ontwikkelden varieerde van < 6 maanden tot > 2 jaar; gegevens over een langere periode van blootstelling zijn beperkt. Alle patiënten hadden factoren die potentieel bijdragen aan de ontwikkeling van MDS/AML omdat ze in het verleden platinabevattende

chemotherapie hadden gekregen. Velen hadden tevens andere middelen die het DNA aantasten en radiotherapie gekregen. De meeste gevallen werden gerapporteerd bij dragers van een kiembaan borstkankergen 1 of 2 (*gBRCA1/2-*)mutatie. Sommige patiënten hadden een voorgeschiedenis van eerdere kanker of van dysplasie van het beenmerg. Als er tijdens de behandeling met Lynparza MDS en/of AML wordt vastgesteld, wordt aangeraden de behandeling met Lynparza stop te zetten en dient de patiënt op passende wijze te worden behandeld.

Pneumonitis

Er is pneumonitis, inclusief gevallen met fatale afloop, gemeld bij < 1,0% van de patiënten die Lynparza kregen tijdens klinische studies. De meldingen van pneumonitis vertoonden geen consistent klinisch patroon en werden beïnvloed door een aantal predisponerende factoren (kanker en/of metastasen in de longen, onderliggende longziekte, voorgeschiedenis van roken en/of eerdere chemotherapie en radiotherapie). Als patiënten nieuwe ademhalings symptomen zoals dyspneu, hoest en koorts ontwikkelen of als deze symptomen verergeren, of als er bij radiologisch onderzoek van de borst een abnormaliteit wordt gevonden, dient de behandeling met Lynparza te worden onderbroken en dient er onmiddellijk een onderzoek te worden gestart. Als wordt vastgesteld dat er sprake is van pneumonitis, dient de behandeling met Lynparza te worden stopgezet en de patiënt op de juiste wijze te worden behandeld.

Embryofoetale toxiciteit

Vanwege het werkingsmechanisme (PARP-remming) van Lynparza, kan dit middel schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Uit niet-klinische onderzoeken bij ratten is gebleken dat olaparib de embryofoetale overleving negatief beïnvloedt en grote foetale misvormingen veroorzaakt bij blootstellingen lager dan diegene die worden verwacht bij de aanbevolen dosis voor mensen van tweemaal daags 300 mg.

Zwangerschap/anticonceptie

Lynparza mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap alsmede door vrouwen die zwanger kunnen worden en gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Interacties

Gelijktijdige toediening van Lynparza met sterke of matige CYP3A-remmers is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Wanneer een sterke of matige CYP3A-remmer gelijktijdig moet worden toegediend, dient de dosis Lynparza te worden verlaagd (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van Lynparza met sterke of matige CYP3A-inductoren is niet aanbevolen. In het geval dat een patiënt reeds Lynparza toegediend krijgt en behandeling met een sterke of matige CYP3A-inductor nodig heeft, dient de voorschrijver zich ervan bewust te zijn dat de werkzaamheid van Lynparza substantieel verminderd kan zijn (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Klinische onderzoeken naar olaparib in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, waaronder middelen die het DNA aantasten, duiden erop dat er een risico bestaat op versterking en verlenging van myelosuppressieve toxiciteit. De aanbevolen monotherapie dosis Lynparza is niet geschikt om in combinatie met myelosuppressieve geneesmiddelen tegen kanker te worden gebruikt.

De combinatie van olaparib met vaccins of immunosuppressieve middelen is niet onderzocht. Daarom dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden indien deze geneesmiddelen samen met Lynparza toegediend worden en moeten de patiënten nauwgezet gecontroleerd worden.

Farmacokinetische interacties

Invloed van andere geneesmiddelen op olaparib

CYP3A4/5 zijn de isozymen die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de metabolische klaring van olaparib.

Een klinisch onderzoek naar de impact van itraconazol, een bekende CYP3A-remmer, heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening met olaparib de gemiddelde C_{max} van olaparib verhoogde met 42% (90% BI: 33-52%) en de gemiddelde AUC met 170% (90% BI: 144-197%). Daarom worden bekende sterke (bv. itraconazol, telithromycine, clarithromycine, proteaseremmers versterkt met ritonavir of cobicistat, boceprevir, telaprevir) of matige (bv. erythromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil) remmers van dit isozym niet aanbevolen met Lynparza (zie rubriek 4.4). Indien sterke of matige CYP3A-remmers gelijktijdig moeten worden toegediend, dient de dosis van Lynparza te worden verlaagd. Er wordt aanbevolen de dosis van Lynparza te verlagen naar 100 mg tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg) met een sterke CYP3A-remmer of naar 150 mg tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 300 mg) met een matige CYP3A-remmer (zie rubriek 4.2 en 4.4). Het wordt ook niet aanbevolen om grapefruitsap (pompelmoessap) te consumeren tijdens een behandeling met Lynparza omdat het een CYP3A-remmer is.

Een klinisch onderzoek naar de impact van rifampicine, een bekende CYP3A-inductor, heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening met olaparib de gemiddelde C_{max} van olaparib verlaagde met 71% (90% BI: 76-67%) en de gemiddelde AUC met 87% (90% BI: 89-84%). Daarom worden bekende sterke inductoren van dit isozym (bv. fenytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, fenobarbital en sint-janskruid) niet aanbevolen met Lynparza, aangezien het mogelijk is dat de werkzaamheid van Lynparza substantieel afneemt. De grootte van het effect van matige tot sterke inductoren (bv. efavirenz, rifabutine) op de blootstelling van olaparib is niet vastgesteld, daarom wordt de gelijktijdige toediening van Lynparza samen met deze geneesmiddelen ook niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Invloed van olaparib op andere geneesmiddelen

Olaparib remt CYP3A4 *in vitro* en is naar verwachting een zwakke CYP3A-remmer *in vivo*. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gevoelige substraten van CYP3A of substraten met een nauw therapeutisch bereik (bv. simvastatine, cisapride, ciclosporine, ergotalkaloïden, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus en quetiapine) worden gecombineerd met olaparib. Geschikte klinische observatie is aanbevolen bij patiënten die substraten van CYP3A met een nauw therapeutisch bereik gelijktijdig met olaparib toegediend krijgen.

Stimulatie van de activiteit van CYP1A2, 2B6 en 3A4 werd *in vitro* waargenomen, waarbij de activiteit van CYP2B6 waarschijnlijk in klinisch relevante mate wordt gestimuleerd. De mogelijkheid dat olaparib de activiteit van CYP2C9, CYP2C19 en P-gp stimuleert kan ook niet worden uitgesloten. Daarom kan olaparib bij gelijktijdige toediening de blootstelling aan substraten van deze metabole enzymen en transporteiwitten reduceren. De werkzaamheid van bepaalde hormonale anticonceptiva kan afnemen als deze tegelijkertijd met olaparib worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.6).

In vitro, remt olaparib de efflux transporter P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), daarom kan niet worden uitgesloten dat olaparib klinisch relevante geneesmiddelinteracties met substraten van P-gp (bijvoorbeeld simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine en colchicine) kan veroorzaken. Geschikte klinische observatie is aanbevolen bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gelijktijdig met olaparib toegediend krijgen.

In vitro toonde olaparib aan een remmer te zijn van BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 en MATE2K. Het kan niet worden uitgesloten dat olaparib de blootstelling aan substraten van BCRP (bv. methotrexaat, rosuvastatine), OATP1B1 (bv. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statines en valsartan), OCT1 (bv. metformine), OCT2 (bv. serumcreatinine), OAT3 (bv. furosemide en methotrexaat), MATE1 (bv. metformine) en MATE2K (bv. metformine) kan verhogen.

Voorzichtigheid is met name geboden als olaparib in combinatie met een statine wordt toegediend.

Combinatie met anastrozol, letrozol en tamoxifen

Er werd een klinische studie uitgevoerd om de combinatie van olaparib met anastrozol, letrozol of tamoxifen te evalueren. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen met anastrozol of letrozol, maar tamoxifen verminderde de blootstelling aan olaparib met 27%. Het is niet bekend of dit effect klinisch relevant is. Olaparib heeft geen invloed op de farmacokinetiek van tamoxifen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een zwangerschap te voorkomen wanneer ze Lynparza gebruiken en mogen bij aanvang van de behandeling niet zwanger zijn. Een zwangerschapstest dient te worden uitgevoerd bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden voor aanvang van de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza (zie rubriek 4.4). Aangezien het niet kan worden uitgesloten dat olaparib de blootstelling aan substraten van CYP2C9 zou kunnen verlagen door stimulatie van de enzymactiviteit, kan de werkzaamheid van bepaalde hormonale anticonceptiva afnemen wanneer gelijktijdig toegediend met olaparib. Daarom dient gedurende de behandeling een bijkomende vorm van niet-hormonale anticonceptie gebruikt te worden en dient het regelmatig uitvoeren van zwangerschapstests te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken inclusief ernstige teratogene effecten en effecten op embryofetale overleving bij de rat bij systemische blootstelling van de moeder aan doses lager dan de therapeutische dosering voor mensen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van olaparib bij zwangere vrouwen, maar, op basis van het werkingsmechanisme van olaparib, mag Lynparza niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap noch door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en gedurende 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza. (Zie voorgaande paragraaf “Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen” voor meer informatie over anticonceptie en zwangerschapstesten).

Borstvoeding

Er zijn geen dieronderzoeken betreffende de uitscheiding van olaparib in moedermelk uitgevoerd. Het is niet bekend of olaparib/of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Lynparza is gecontra-indiceerd gedurende borstvoeding en tijdens 1 maand na inname van de laatste dosis, gezien de farmacologische eigenschappen van het product (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid. In dieronderzoek werd geen effect op de conceptie waargenomen maar er zijn nadelige effecten op de embryofetale overleving geconstateerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lynparza heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten behandeld met Lynparza kunnen last hebben van vermoeidheid, asthenie of duizeligheid. Patiënten die deze symptomen hebben, dienen voorzichtig te zijn tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Monotherapie met Lynparza is geassocieerd met bijwerkingen van meestal lichte of matige ernst (CTCAE 1 of 2) en in het algemeen is het niet nodig de behandeling stop te zetten. De meest frequent waargenomen bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die monotherapie met Lynparza kregen ($\geq 10\%$) waren nausea, braken, diarree, dyspepsie, vermoeidheid, hoofdpijn, dysgeusie, verminderde eetlust, duizeligheid en anemie.

Tabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 1.248 patiënten die tijdens klinische studies werden behandeld met Lynparza als monotherapie voor de therapeutische indicatie met de aanbevolen dosis.

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken bij patiënten die monotherapie met Lynparza kregen en waarbij de blootstelling van de patiënten bekend was. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en daarna volgens MedDRA voorkeursterm in Tabel 1. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de voorkeurstermen ingedeeld naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Tabel van bijwerkingen

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	
	Frequentie voor alle CTCAE-graden	Frequentie voor CTCAE- graad 3 en hoger
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Anemie ^a Vaak Neutropenie ^a , Trombocytopenie ^a , Leukopenie ^a Soms Lymfopenie	Zeer vaak Anemie ^a Vaak Neutropenie ^a , Trombocytopenie ^a , Leukopenie ^a Soms Lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak Rash ^a Soms Overgevoeligheid ^a , Dermatitis ^a	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust	Soms Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Duizeligheid, Hoofdpijn, Dysgeusie	Soms Duizeligheid, Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Hoest ^a	Soms Hoest ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Braken, Diarree, Nausea, Dyspepsie Vaak Stomatitis, Bovenbuikpijn	Vaak Braken, Diarree, Nausea, Soms Stomatitis, Bovenbuikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid (waaronder asthenie)	Vaak Vermoeidheid (waaronder asthenie)

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	
	Frequentie voor alle CTCAE-graden	Frequentie voor CTCAE- graad 3 en hoger
Onderzoeken	Vaak Toename van bloedcreatinine Soms Verhoging van gemiddeld corpusculair volume ^b	Soms Toename van bloedcreatinine

- ^a Anemie omvat de voorkeurstermen (PTs): anemie, hemoglobine verlaagd, rode bloedceltelling verlaagd, erythropenie en hematocriet verlaagd; Neutropenie omvat de PTs: neutropenie, granulocytopenie, granulocytentelling verlaagd en neutrofielentelling verlaagd, febrile neutropenie, neutropene infectie en neutropene sepsis; Trombocytopenie omvat de PTs: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd, plaatjesproductie verlaagd en plaatjescriet verlaagd; Leukopenie omvat de PTs: leukopenie en witte bloedceltelling verlaagd; Hoest omvat de PTs: hoest en productieve hoest; Rash omvat de PTs: rash, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, vlekkerige rash, maculo-papulaire rash, papulaire rash, jeukende rash, exfoliatieve uitslag en gegeneraliseerd erytheem; Overgevoeligheid omvat de PTs: overgevoeligheid en geneesmiddelenovergevoeligheid. Dermatitis omvat de PTs: dermatitis, allergische dermatitis en exfoliatieve dermatitis.
- ^b Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen van verhogingen van gemiddeld corpusculair volume van baseline tot boven de bovengrens van de normale waarden (ULN), niet van gemelde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische toxiciteit

Anemie en andere hematologische toxiciteiten waren meestal van een lage gradatie (CTCAE-graad 1 of 2), maar er waren meldingen van gevallen met CTCAE-graad 3 en hoger. Anemie was de meest frequent gemelde bijwerking met CTCAE-graad ≥ 3 in klinische studies. De mediane duur tot aanvang van anemie was ongeveer 4 weken (ongeveer 7 weken voor CTCAE-graad ≥ 3 gevallen). Anemie werd onder controle gehouden door onderbrekingen van de dosis en verlagingen van de dosis (zie rubriek 4.2) en waar nodig met bloedtransfusies. In SOLO2 was de incidentie van bijwerkingen betreffende anemie 43,6% (CTCAE-graad ≥ 3 19,5%) en bedroegen de incidenties van onderbreking, verlaging en stopzetting van de dosis vanwege anemie respectievelijk 16,9%, 8,2% en 3,1%; 17,9% van de patiënten behandeld met olaparib had een of meerdere bloedtransfusies nodig. Er werd een blootstelling-respons relatie aangetoond tussen olaparib en de afnames in hemoglobine. In klinische studies met Lynparza bedroeg de incidentie van veranderingen (afnames) ten opzichte van baseline met een ernst van CTCAE-graad ≥ 2 20% voor hemoglobine, 15% voor absolute neutrofielen, 5% voor bloedplaatjes, 30% voor lymfocyten en 20% voor leukocyten (alle % bij benadering).

De incidentie van verhogingen van gemiddeld corpusculair volume van laag of normaal bij baseline naar waarden boven de bovengrens van de normale waarden (ULN) bedroeg ongeveer 55%. Deze waarden bleken zich te normaliseren na stopzetting van de behandeling en bleken geen klinische gevolgen te hebben.

Het wordt aangeraden bij aanvang van de behandeling een volledige telling van de bloedcellen uit te voeren en gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling maandelijks te controleren en daarna periodiek om tijdens de behandeling klinisch significante veranderingen in de parameters te kunnen detecteren waarvoor een dosisonderbreking of -reductie en/of verdere behandeling nodig kunnen zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Andere laboratoriumbevindingen

In klinische studies met Lynparza bedroeg de incidentie van CTCAE-graad ≥ 2 veranderingen (toenames) in bloedcreatinine ten opzichte van baseline ongeveer 15%. Gegevens van een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie toonden een mediane stijging tot en met 23% aan ten opzichte van de baseline die consistent bleef in de tijd en waarbij de waarden terugkeerden naar de baseline waarden na stopzetting van de behandeling, met geen duidelijke klinische gevolgen. 90% van de patiënten had creatininewaarden met CTCAE-graad 0 bij baseline en 10% creatininewaarden met CTCAE-graad 1 bij baseline.

Nausea en braken

Nausea werd doorgaans in een zeer vroeg stadium gemeld en trad bij de meeste patiënten voor het eerst op tijdens de eerste maand van de behandeling met Lynparza. Braken werd in een vroeg stadium gemeld en trad bij de meeste patiënten voor het eerst op tijdens de eerste twee maanden van de behandeling met Lynparza. Zowel nausea als braken traden bij de meeste patiënten intermitterend op en kunnen onder controle worden gehouden door onderbreking van de dosis, verlaging van de dosis en/of toediening van anti-emetica. Profylactische anti-emetica zijn niet vereist.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken met pediatrische patiënten uitgevoerd.

Andere speciale patiëntengroepen

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over oudere patiënten (leeftijd ≥ 75 jaar) en niet-blanke patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met een overdosis olaparib. Bij een klein aantal patiënten die gedurende twee dagen een dagelijkse dosis van maximaal 900 mg van olaparib tabletten innamen, werden geen onverwachte bijwerkingen gemeld. Er zijn geen symptomen van overdosis vastgesteld en er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosis Lynparza. In het geval van een overdosis dienen artsen algemene ondersteunende maatregelen te nemen en de patiënt symptomatisch te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX46

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Olaparib is een sterke remmer van menselijke poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1, PARP-2 en PARP-3) en het is aangetoond dat dit middel de groei van bepaalde tumorcellijnen *in vitro* en de groei van tumoren *in vivo* remt, ofwel als opzichzelfstaande behandeling of in combinatie met gevestigde chemotherapieën.

PARP's zijn nodig voor een efficiënt herstel van enkelstrengsbreuken in DNA. Een belangrijk aspect bij herstel door PARP is dat het PARP zichzelf na de chromatinemodificatie automodificeert en loskoppelt van het DNA om plaats te maken voor base-excisierепарatie-enzymen (BER-enzymen). Wanneer olaparib wordt gebonden aan de actieve plaats van DNA-geassocieerd PARP, verhindert dit middel de dissociatie van PARP, waardoor dit vastzit op het DNA en herstel wordt verhindert. Bij celreproductie leidt dit ook tot DNA-dubbelstrengsbreuken (DSB's) wanneer de reproductievork de PARP-DNA-adducten bereikt. Bij normale cellen kunnen deze DNA-DSB's effectief worden hersteld door middel van homologe reproductie (HHR). In kankercellen waarbij functionele componenten van HHR zoals *BRCA1* of *2* ontbreken, kunnen DNA-DSB's niet accuraat of effectief worden hersteld. In plaats daarvan worden alternatieve en foutgevoelige mechanismen geactiveerd, zoals het klassieke mechanisme van niet-homologe 'end-joining' (NHEJ), wat een verhoogde genomische instabiliteit tot gevolg heeft. Na een aantal reproductieronden kan de genomische instabiliteit een onhoudbaar niveau bereiken en resulteren in het afsterven van kankercellen, aangezien kankercellen al een hogere mate van DNA-schade hebben dan normale cellen. In afwezigheid van *BRCA1*- of *BRCA2*-mutaties, kan de HHR-route gecompromitteerd worden door andere mechanismen, hoewel de afwijking die hiervoor verantwoordelijk is en de penetrantie ervan niet volledig zijn opgehelderd. Het ontbreken van een volledig functionele HHR-route is een van de belangrijkste determinanten van sensitiviteit voor platina bij ovariumcarcinoom en andere vormen van kanker.

Bij *in-vivo* modellen met een tekort aan *BRCA1/2* resulteerde het toedienen van olaparib na een behandeling met platinabevattende therapie in een vertraging in de tumorprogressie en een toename van de algehele overleving ten opzichte van alleen een behandeling met platinabevattende therapie welke correleerde met de periode van olaparib onderhoudsbehandeling.

Detectie van *BRCA1/2*-mutatie

Indien de *BRCA1/2*-mutatiestatus wordt bepaald, dient dit te gebeuren door een laboratorium met ervaring en door middel van een gevalideerde test.

Genetische counseling voor patiënten getest op borstkankergen 1/2 (*BRCA1/2*-)mutaties dient volgens lokale regelgeving te worden uitgevoerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

SOLO2 studie (D0816C00002)

De veiligheid en werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling met olaparib zijn bestudeerd bij patiënten met kiembaan *BRCA1/2*-gemuteerd platinasensitief recidief (PSR) ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoek. Het onderzoek vergeleek de werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling met Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletten] tweemaal daags) ingenomen tot progressie met een behandeling met placebo bij 295 patiënten met hooggradig sereus of endometrioïd PSR ovariumcarcinoom (2:1 randomisatie: 196 olaparib en 99 placebo) die een respons (CR [volledige respons] of PR [partiële respons]) vertoonden na voltooiing van de platinabevattende chemotherapie.

Er werden patiënten geïncludeerd die twee of meer platinabevattende kuren hadden gekregen en bij wie de ziekte terugkeerde > 6 maanden na voltooiing van de voorlaatste platinabevattende chemotherapie. De patiënten mochten niet eerder een behandeling met olaparib of een andere PARP-remmer hebben gehad. De patiënten mochten wel eerder bevacizumab hebben gekregen, maar niet in de kuur die onmiddellijk aan de randomisatie voorafging.

Alle patiënten hadden een aangetoonde kiembaan *BRCA1/2*-mutatie (*gBRCA1/2m*) bij baseline. Patiënten met *BRCA1/2*-mutaties werden geïdentificeerd met een kiembaantest van het bloed door middel van een lokale test of de Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® test of door het testen van een tumormonster door middel van een lokale test. Grote herschikkingen in de *BRCA1/2*-genen werden aangetroffen in 4,7% (14/295) van de gerandomiseerde patiënten.

Demografische en baseline eigenschappen zijn in het algemeen goed verdeeld over de olaparib- en de placebo-arm. De mediane leeftijd was 56 jaar in beide armen. Ovariumkanker was de primaire tumor

in > 80% van de patiënten. Het meest voorkomende histologische type was sereus (> 90%), endometrioïde histologie is waargenomen in 6% van de patiënten. In de olaparib-arm had 55% van de patiënten slechts twee eerdere therapielijnen gekregen, 45% had drie of meer eerdere therapielijnen gekregen. In de placebo-arm had 61% van de patiënten slechts twee eerdere therapielijnen gekregen, 39% drie of meer eerdere therapielijnen. De meeste patiënten hadden een ECOG performance status 0 (81%). Het platinavrije interval was > 12 maanden in 60% en > 6-12 maanden in 40% van de patiënten. Respons op eerdere chemotherapie met platina was volledig bij 47% en partieel bij 53% van de patiënten. In de olaparib- en placebo-arm kreeg respectievelijk 17% en 20% van de patiënten eerder bevacizumab.

Het primaire eindpunt was PFS (*progression free survival*, progressievrije overleving) gebaseerd op een beoordeling door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren onder andere tijd van randomisatie tot tweede progressie of overlijden (PFS2); OS (*overall survival*, algehele overleving), tijd van randomisatie tot stopzetting van de behandeling of overlijden (TDT, *time from randomisation to discontinuation of treatment or death*), tijd van randomisatie tot de eerste daaropvolgende antikankertherapie of overlijden (TFST, *time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*), tijd van randomisatie tot de tweede daaropvolgende antikankertherapie of overlijden (TSST, *time from randomisation to start of second subsequent anti-cancer therapy or death*) en HRQoL (*health related quality of life*, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven).

Het onderzoek voldeed aan de primaire doelstelling door een statistisch significante verbetering van de door de onderzoeker geëvalueerde PFS aan te tonen met olaparib ten opzichte van placebo met een hazard ratio (HR) van 0,30 (95% BI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediaan 19,1 maanden olaparib versus 5,5 maanden placebo). De beoordeling van de PFS door de onderzoeker werd ondersteund door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale, radiologische beoordeling van de PFS (HR: 0,25; 95% BI 0,18-0,35; $p < 0,0001$, mediaan 30,2 maanden voor olaparib en 5,5 maanden voor placebo). Na twee jaar was 43% van de patiënten behandeld met olaparib nog steeds progressievrij ten opzichte van slechts 15% van de patiënten behandeld met placebo.

Een samenvatting van de uitkomsten voor de primaire doelstelling voor patiënten met *gBRCA1/2m* PSR ovariumcarcinoom in SOLO2 wordt weergegeven in Tabel 2 en Afbeelding 1.

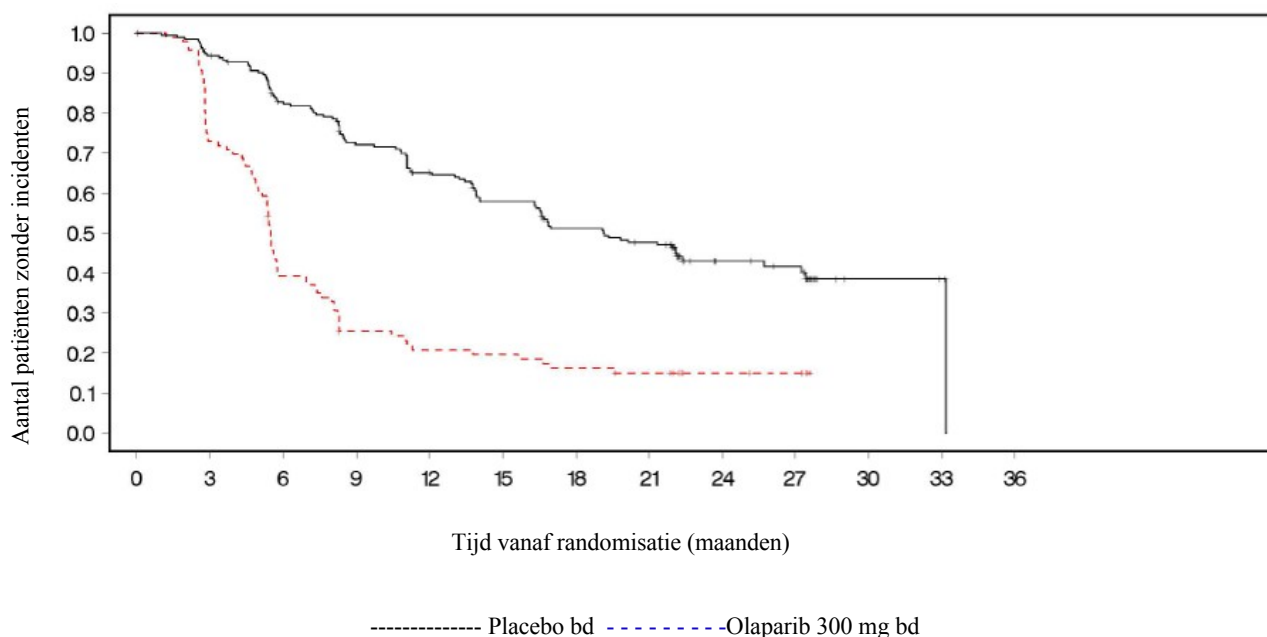
Tabel 2 Samenvatting van de uitkomsten voor de primaire doelstelling voor patiënten met *gBRCA1/2m* PSR ovariumcarcinoom in SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
PFS (63% maturiteit)		
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% BI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P-waarde (2-zijdig)	$p < 0,0001$	

^a HR = Hazard Ratio. Een waarde < 1 is in het voordeel van olaparib. De analyse werd uitgevoerd met behulp van een log-rank test gestratificeerd op de respons op voorafgaande platinabevattende chemotherapie (CR of PR), en tijd tot progressie van de ziekte (> 6-12 maanden en > 12 maanden) tijdens de voorlaatste platina gebaseerde chemotherapie.

bd Tweemaal daags; PFS progressievrije overleving; BI betrouwbaarheidsinterval.

Afbeelding 1 SOLO2: Kaplan-Meier curve van PFS bij patiënten met *gBRCA1/2m* PSR ovariumcarcinoom (63% maturiteit – beoordeeld door de onderzoeker)



Aantal patiënten at risk

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

bd tweemaal daags; PFS progressievrije overleving

De secundaire eindpunten TFST en PFS2 gaven een blijvende en statistisch significante verbetering voor olaparib ten opzichte van placebo weer (Tabel 3).

Tabel 3 Samenvatting van de belangrijkste secundaire doelbevindingen voor patiënten met *gBRCA1/2m* PSR ovariumcarcinoom in SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
TFST (58% maturiteit)		
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	27,9 (22,6-NB)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% BI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P-waarde* (2-zijdig)	p<0,0001	
PFS2 (40% maturiteit)		
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	NB (24,1-NB)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% BI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P-waarde (2-zijdig)	p=0,0002	

* Niet gecontroleerd voor multiplicititeit

^a HR = Hazard Ratio. Een waarde < 1 is in het voordeel van olaparib. De analyse werd uitgevoerd met behulp van een log-rank test gestratificeerd op de respons op voorafgaande platinabevattende chemotherapie (CR of PR), en tijd tot progressie van de ziekte (> 6-12 maanden en > 12 maanden) tijdens de voorlaatste platina gebaseerde chemotherapie.

bd Tweemaal daags; NB niet bereikt; BI betrouwbaarheidsinterval; PFS2 tijd van randomisatie tot tweede progressie of overlijden; TFST Tijd van randomisatie tot start van de eerstvolgende therapie of overlijden.

Van de patiënten met meetbare ziekte (doelwitlesies bij baseline) bij aanvang van de studie, bereikte 41% in de Lynparza arm een *objective response rate* (ORR) versus 17% in de placeboarm. Van de patiënten behandeld met Lynparza die in de studie werden opgenomen met bewijs van ziekte (doelwit- of non-doelwitlesies bij baseline), vertoonde 15,0% een volledige respons ten opzichte van 9,1% van de patiënten behandeld met placebo.

Ten tijde van de analyse van PFS was de mediane behandelingsduur 19,4 maanden voor olaparib en 5,6 maanden voor placebo. Het merendeel van de patiënten bleef op de 300 mg bd aanvangsdosis olaparib. De incidentie van dosisonderbrekingen, verlagingen en stopzettingen omwille van bijwerkingen bedroeg respectievelijk 45,1%, 25,1% en 10,8%. Dosisonderbrekingen kwamen het vaakst voor gedurende de eerste 3 maanden en dosisverlagingen gedurende de eerste 3-6 maanden van de behandeling. De meest frequente bijwerkingen die leidden tot een onderbreking of verlaging van de dosis waren anemie, nausea en braken.

Patient-reported outcome (PRO) gegevens duiden erop dat er geen verschil is tussen patiënten behandeld met olaparib ten opzichte van patiënten behandeld met placebo, gemeten als verschil t.o.v. baseline volgens de Trial Outcome Index (TOI) van de Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

Studie 19 (D0810C00019)

De veiligheid en werkzaamheid van olaparib als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een PSR ovarium, inclusief tuba- of primair peritoneaal carcinoom, na behandeling met twee of meer platinabevattende kuren, werden bestudeerd in een grootschalig, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek (studie 19). Het onderzoek vergeleek de werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling met Lynparza capsules (400 mg [8 x 50 mg capsules] tweemaal daags) ingenomen tot aan ziekteprogressie met een behandeling met placebo bij 265 (136 patiënten kregen olaparib en 129 placebo) patiënten met PSR hooggradig sereus ovariumcarcinoom die een respons vertoonden (complete respons CR of partiële respons PR) na voltooiing van een platinabevattende chemotherapie. Het primaire eindpunt was PFS gebaseerd op een beoordeling door de onderzoeker met behulp van RECIST 1.0. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren onder andere OS, *disease control rate* (DCR – percentage ziektestabilisatie) gedefinieerd als vastgestelde CR/PR + SD (*stable disease – stabiele ziekte*), HRQoL en aan de ziekte gerelateerde symptomen. Er werden ook verkennende analyses uitgevoerd van TFST en TSST.

Er werden patiënten geïncludeerd bij wie de ziekte was teruggekeerd > 6 maanden na voltooiing van de voorlaatste platinabevattende chemotherapie. Voor inclusie was geen bewijs van *BRCA1/2*-mutatie (*BRCA*-mutatiestatus is voor sommige patiënten retrospectief bepaald) vereist. De patiënten mochten niet eerder een behandeling met olaparib of een andere PARP-remmer hebben gehad. De patiënten mochten wel eerder bevacizumab hebben gekregen, maar niet in de kuur die onmiddellijk aan de randomisatie voorafging. Herbehandeling met olaparib na progressie op olaparib was niet toegelaten.

Patiënten met *BRCA1/2*-mutaties werden geïdentificeerd met een kiembaantest van het bloed door middel van een lokale test of de Myriad CLIA Integrated *BRCAnalysis*[®] test of door het testen van een tumormonster door een test uitgevoerd door Foundation Medicine. Grote herschikkingen in de *BRCA1/2*-genen werden aangetroffen in 7,4% (10/136) van de gerandomiseerde patiënten.

Demografische en baseline eigenschappen waren in het algemeen goed verdeeld over de olaparib- en de placebo-arm. De mediane leeftijd was 59 jaar in beide armen. Ovariumkanker was de primaire tumor in 86% van de patiënten. In de olaparib-arm had 44% van de patiënten slechts twee eerdere therapielijnen gekregen, 56% had drie of meer eerdere therapielijnen ontvangen. In de placebo-arm had 49% van de patiënten slechts twee eerdere therapielijnen gekregen, 51% had drie of meer eerdere therapielijnen ontvangen. De meeste patiënten hadden een ECOG performance status 0 (77%). Het platinavrije interval was > 12 maanden in 60% en > 6-12 maanden in 40% van de patiënten. Respons op eerdere chemotherapie met platina was volledig bij 45% en partieel bij 55% van de patiënten. In de olaparib- en placebo-arm kreeg respectievelijk 6% en 5% van de patiënten eerder bevacizumab.

Het onderzoek voldeed aan het primaire doel door een statistisch significante verbetering van de PFS bij behandeling met olaparib ten opzichte van behandeling met placebo voor de algehele populatie met een HR van 0,35 (95% BI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediaan 8,4 maanden olaparib versus 4,8 maanden placebo). Tijdens de eindanalyse van de OS bij 79% maturiteit (data cut-off (DCO): 9 mei 2016) bedroeg de hazard ratio voor olaparib in vergelijking met placebo 0,73 (95% BI 0,55-0,95; $p=0,02138$ [vooraf gespecificeerd significantieniveau van $< 0,0095$ werd niet bereikt]); mediaan 29,8 maanden olaparib versus 27,8 maanden placebo). In de groep behandeld met olaparib, bleef 23,5% ($n=32/136$) van de patiënten onder behandeling gedurende ≥ 2 jaar in vergelijking met 3,9% ($n=5/128$) van de patiënten behandeld met placebo. Hoewel het aantal patiënten beperkt was, bleef 13,2% ($n=18/136$) van de patiënten in de olaparib groep onder behandeling gedurende ≥ 5 jaar in vergelijking met 0,8% ($n=1/128$) in de placebogroep.

Uit een vooraf geplande subgroep analyse bleek dat patiënten geïdentificeerd met *BRCA1/2*-gemuteerd ovariumcarcinoom ($n=136$, 51,3%; waarvan 20 patiënten geïdentificeerd met een somatische *BRCA1/2*-tumormutatie) het grootste klinische voordeel hadden bij een onderhoudsbehandeling met olaparib als monotherapie. Hoewel minder groot, werd er ook een voordeel waargenomen bij patiënten met *BRCA1/2*-wild-type/varianties van onbekende betekenis (*BRCA1/2-wt/VUS*). Er bestond geen strategie voor meervoudig testen ten behoeve van de subgroepanalyses.

Een samenvatting van de belangrijkste bevindingen wat betreft werkzaamheid voor patiënten met *BRCA1/2*-gemuteerd en *BRCA1/2-wt/VUS* PSR ovariumcarcinoom in studie 19 wordt weergegeven in Tabel 4 en voor alle patiënten uit studie 19 in Tabel 4 en Afbeelding 2.

Tabel 4 Samenvatting van de belangrijkste bevindingen wat betreft werkzaamheid voor alle patiënten en patiënten met *BRCA1/2*-gemuteerd en *BRCA1/2-wt/VUS* PSR ovariumcarcinoom in studie 19

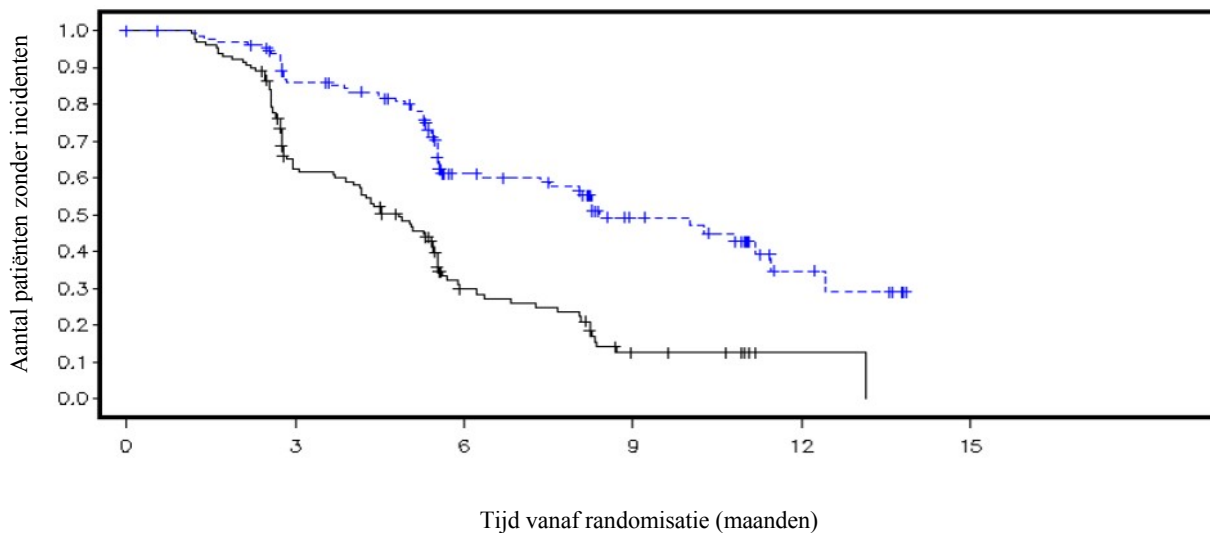
	Alle patiënten ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutatie		<i>BRCA1/2-wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo
PFS – DCO 30 juni 2010						
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NB)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% BI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-waarde (2-zijdig)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Alle patiënten bestaande uit de volgende subgroepen: *BRCA1/2*-mutatie, *BRCA1/2-wt/VUS* en *BRCA1/2*-status onbekend (11 patiënten met onbekende status, niet weergegeven als een aparte subgroep in de tabel)

^b HR= Hazard Ratio. Een waarde < 1 is in het voordeel van olaparib. De analyse werd uitgevoerd met behulp van een Cox proportional hazards-model met factoren voor behandeling, etnische oorsprong, platina sensitiviteit en respons op de finale platinabehandeling.

bd Tweemaal daags; PFS progressievrije overleving; DCO data cut-off; BI betrouwbaarheidsinterval; NB niet bereikt.

Afbeelding 2 Studie 19: Kaplan Meier curve van PFS in de FAS (58% maturiteit – beoordeeld door de onderzoeker) DCO 30 juni 2010



-----Placebo bd - - - - -Olaparib 400 mg bd

Aantal patiënten 'at risk':

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

bd tweemaal daags; DCO data cut-off; FAS volledige analyse set; PFS progressievrije overleving

Een samenvatting van de belangrijkste secundaire doelbevindingen voor patiënten met *BRCA1/2*-gemuteerd en *BRCA1/2-wt/VUS* PSR ovariumcarcinoom in studie 19 wordt weergegeven in Tabel 5 en voor alle patiënten uit studie 19 in Tabel 5 en Afbeelding 3.

Tabel 5 Samenvatting van de belangrijkste secundaire doelbevindingen voor alle patiënten en patiënten met *BRCA1/2*-gemuteerd en *BRCA1/2-wt/VUS* PSR ovariumcarcinoom in studie 19

	Alle patiënten ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutatie		<i>BRCA1/2-wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo
OS - DCO 9 mei 2016						
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% BI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-waarde* (2-zijdig)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST - DCO 9 mei 2016						
Aantal incidenten: Totaal aantal patiënten (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Alle patiënten ^a		BRCA1/2-mutatie		BRCA1/2-wt/VUS	
	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bd	Placebo
Mediane tijd (maanden) (95% BI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% BI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-waarde* (2-zijdig)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Er bestond geen strategie voor meervoudig testen voor de subgroep analyses of voor de TFST van alle patiënten.

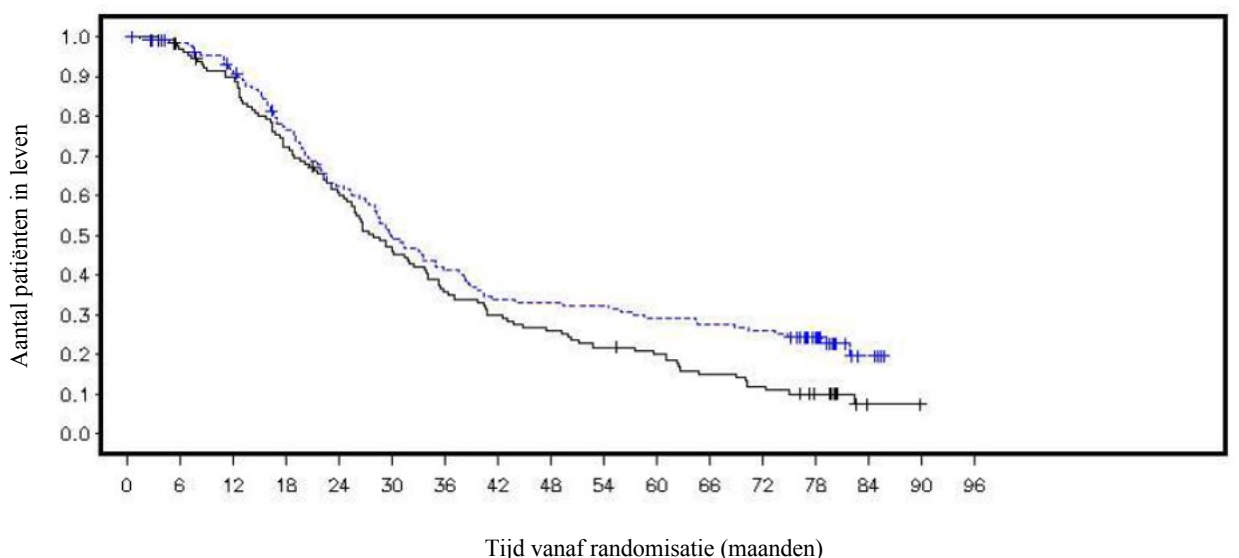
^a Alle patiënten bestaande uit de volgende subgroepen: BRCA1/2-gemuteerd, BRCA1/2-wt/VUS en BRCA1/2-status onbekend (11 patiënten met onbekende status, niet weergegeven als aparte subgroep in de tabel).

^b HR= Hazard Ratio. Een waarde < 1 is in het voordeel van olaparib. De analyse werd uitgevoerd met behulp van een Cox proportional hazards model met factoren voor behandeling, etnische oorsprong, platina sensitiviteit en respons op de finale platinabehandeling.

^c Ongeveer een kwart van de patiënten in de BRCA-mutatie subgroep die met een placebo werden behandeld (14/62; 22,6%) kreeg daaropvolgend een PARP-remmer.

bd Tweemaal daags; OS algehele overleving; DCO data cut-off; BI betrouwbaarheidsinterval; TFST tijd vanaf randomisatie tot start van de eerstvolgende therapie of overlijden.

Afbeelding 3 Studie 19: Kaplan Meier curve van OS in de FAS (79% maturiteit) DCO 9 mei 2016



• -----Placebo bd - - - - - Olaparib 400 mg bd

Aantal patiënten 'at risk':

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

bd tweemaal daags; DCO data cut-off; FAS volledige analyse set; OS algehele overleving

Ten tijde van de analyse van PFS was de mediane behandelingsduur 8 maanden voor olaparib en 4 maanden voor placebo. Het merendeel van de patiënten bleef op de 400 mg bd aanvangsdosis olaparib. De incidentie van dosisonderbrekingen, verlagingen en stopzettingen omwille van bijwerkingen bedroeg respectievelijk 34,6%, 25,7% en 5,9%. Dosisonderbrekingen en -verlagingen kwamen het vaakst voor gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. De meest frequente bijwerkingen die leidden tot een onderbreking of verlaging van de dosis waren nausea, anemie, braken, neutropenie en vermoeidheid. De incidentie van bijwerkingen betreffende anemie was 22,8% (CTCAE-graad ≥ 3 7,4%).

Patient-reported outcome (PRO-) gegevens duiden erop dat er geen verschil is tussen patiënten behandeld met olaparib ten opzichte van patiënten behandeld met placebo, gemeten aan de hand van verbeterings- en verslechteringspercentages volgens de *Trial Outcome Index* (TOI) en *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian totale score* (FACT-O totaal).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lynparza in alle subgroepen van pediatrische patiënten met ovariumcarcinoom (met uitzondering van rhabdomyosarcoom en kiemceltumoren) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van olaparib bij de tablet dosis van 300 mg wordt gekenmerkt door een schijnbare plasmaklaring van ~7 l/uur, een schijnbaar distributievolume van ~158 l en een terminale halfwaardetijd van 15 uur. Bij inname van meerdere doses werd een accumulatie van de AUC van 1,8 waargenomen en bleek de farmacokinetiek in geringe mate afhankelijk van de tijd.

Absorptie

Na orale toediening van olaparib in tabletvorm (2 x 150 mg), vindt snel absorptie plaats, waarbij de mediane piekplasmaconcentratie gewoonlijk wordt bereikt 1,5 uur na inname.

Bij gelijktijdige inname van voedsel werd de opnamesnelheid lager (t_{max} met 2,5 uur vertraagd en C_{max} met ongeveer 21% verlaagd); de mate van absorptie van olaparib werd evenwel niet significant beïnvloed (AUC-toename van 8%). Daarom mag Lynparza met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

De *in vitro* plasma-eiwitbinding is ongeveer 82% bij 10 µg/ml wat ongeveer overeenkomt met de C_{max} .

In vitro was de plasma-eiwitbinding van olaparib bij de mens dosis-afhankelijk; de gebonden fractie was ongeveer 91% bij 1 µg/ml en nam af tot 82% bij 10 µg/ml en tot 70% bij 40 µg/ml. In oplossingen met gezuiverde proteïnen, was de fractie olaparib gebonden aan albumine ongeveer 56%, onafhankelijk van de olaparib concentraties. Bij gebruik van dezelfde test was de fractie gebonden aan alfa-1 zure glycoproteïnen 29% bij 10 µg/ml met een trend van geringere binding bij hogere concentraties.

Biotransformatie

CYP3A4/5 bleken *in vitro* de enzymen te zijn die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van olaparib (zie rubriek 4.5).

Na orale toediening van ^{14}C -olaparib aan vrouwelijke patiënten bleek dat ongewijzigd olaparib verantwoordelijk was voor het merendeel van de circulerende radioactiviteit in het plasma (70%) en de belangrijkste component was die werd aangetroffen in de urine en feces (respectievelijk 15% en 6% van de dosis). Het metabolisme van olaparib is omvangrijk. Het grootste deel van het metabolisme was toe te schrijven aan oxidatiereacties, waarbij een aantal componenten die werden geproduceerd, vervolgens glucuronide- of sulfaatconjugatie ondergingen. Er werden 20, 37 en 20 metabolieten aangetroffen in respectievelijk het plasma, de urine en de feces, waarvan het merendeel < 1% van de toegediende dosis vertegenwoordigde. Een ringgeopende piperazin-3-ol groep en twee mono-geoxygeneerde metabolieten (~10% elk) waren de belangrijkste circulerende componenten, waarbij een van de mono-geoxygeneerde metabolieten tevens de belangrijkste metaboliet in de excreta was (respectievelijk 6% en 5% van de urinaire en fecale radioactiviteit).

In vitro toonde olaparib weinig/geen remming van UGT2B7 of CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 2E1, en naar verwachting is olaparib geen klinisch significante, tijdsafhankelijke remmer van

een van deze CYP-enzymen. Olaparib remde UGT1A1 *in vitro* maar fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) simulaties suggereren dat dit niet klinisch relevant is. *In vitro*, is olaparib een substraat van de efflux transporter P-gp, maar dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant (zie rubriek 4.5).

In vitro gegevens tonen ook aan dat olaparib geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP of MRP2 en geen remmer van OATP1B3, AOT1 of MRP2.

Eliminatie

Na één dosis van ¹⁴C-olaparib werd ~86% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden binnen een periode van 7 dagen: ~44% via de urine en ~42% via de feces. Het grootste deel van het materiaal werd uitgescheiden in de vorm van metabolieten.

Speciale patiëntgroepen

In populatiegebaseerde PK-analyses waren leeftijd van de patiënt, lichaamsgewicht of ras (inclusief blanke en Japanse patiënten) geen significante co-varianten.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min) was de AUC verhoogd met 24% en de C_{max} met 15% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosis Lynparza niet nodig.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) was de AUC verhoogd met 44% en de C_{max} met 26% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie wordt aanpassing van de dosis Lynparza aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring < 30 ml/min).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A), nam de AUC toe met 15% en de C_{max} met 13% en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) nam de AUC toe met 8% en daalde de C_{max} met 13% vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er is geen Lynparza dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C).

Pediatrie patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van olaparib bij pediatrie patiënten te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Olaparib vertoonde geen mutageen potentieel, maar was clastogeen in zoogdiercellen *in vitro*. Bij orale toediening bij ratten induceerde olaparib micronuclei in het beenmerg. Deze clastogeniciteit is consistent met de bekende farmacologie van olaparib en duidt op een mogelijk genotoxische werking bij mensen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden die maximaal 6 maanden duurden, werden dagelijkse orale doses olaparib goed verdragen. Het belangrijkste primaire doelorgaan voor toxiciteit bij beide diersoorten was het beenmerg, met geassocieerde veranderingen in perifere hematologieparameters. Deze veranderingen waren omkeerbaar binnen 4 weken na beëindigen van de dosering. Bij ratten werden ook minimale degeneratieve effecten op het spijsverteringskanaal vastgesteld. Deze bevindingen werden vastgesteld bij blootstellingen lager dan

de waargenomen klinische blootstelling. Studies met humane beenmergcellen lieten tevens zien dat directe blootstelling aan olaparib kan resulteren in toxiciteit op beenmergcellen in *ex vivo* assays.

Reproductietoxicologie

In een onderzoek naar vrouwelijke vruchtbaarheid waarbij ratten doses kregen toegediend tot aan de innesteling, werden de paringsprestatie en het zwangerschapspercentage niet beïnvloed, alhoewel er bij enkele dieren een verlengde oestrus werd waargenomen. Er was echter sprake van een lichte afname van de embryofetale overleving.

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en bij dosisniveaus die geen significante maternale toxiciteit gaven, veroorzaakte olaparib een verminderde embryofetale overleving, een verminderd foetaal gewicht en afwijkingen in de foetale ontwikkeling waaronder ernstige oogmismorfingen (bv. anoftalmie, microftalmie), vertebrale/ribmismorfingen en viscerale en skeletale afwijkingen.

Carcinogeniteit

Er is geen onderzoek naar de carcinogeniteit van olaparib uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Copovidon

Watervrij, colloïdaal silicium

Mannitol

Natriumstearylfumaraat

Omhulsel van de tablet

Hypromellose

Macrogol 400

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172) (enkel 150 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet-geperforeerde Alu/Alu blister met 8 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten:

56 filmomhulde tabletten (7 blisters).

Meerstuksverpakking met 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Verenigd
Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>PAES: Om de werkzaamheid van olaparib nader te bevestigen bij patiënten met een <i>BRCA</i>-gemuteerd platinasensitief recidief hooggradig sereus ovariumcarcinoom, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van onderzoek D0816C00002, een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase III-onderzoek.</p> <p>Het rapport van het klinisch onderzoek moet ingediend zijn in:</p>	<p>juni 2020</p>
<p>PAES: Om de werkzaamheid van olaparib nader te definiëren bij patiënten met een <i>BRCA</i>-gemuteerd platinasensitief recidief hooggradig sereus epitheliaal ovariumcarcinoom, dient de vergunninghouder een niet-gerandomiseerd, een-armig, open-label, multicentrisch fase IV-onderzoek uit te voeren bij patiënten met een platinasensitief recidief ovariumcarcinoom, die een complete of partiële respons hebben na een op platinagebaseerde chemotherapie en die draagster zijn van een 'loss of function'-kiembaan of (een) somatische <i>BRCA</i> mutatie(s) en de resultaten van dit onderzoek in te dienen.</p> <p>Het rapport van het klinisch onderzoek moet ingediend zijn in:</p>	<p>september 2018</p>
<p>PAES: Om de werkzaamheid van olaparib in patiënten met platinasensitief recidief (PSR), niet-kiembaan <i>BRCA</i>-gemuteerde, hooggradige ovariumkanker in de onderhoudsopstelling nader te definiëren en om voorspellende biomarkers in deze patiëntengroep te onderzoeken, zal de MAH de resultaten indienen van studie D0816C00020 (OPINIE), een een-armig, open-label, multicentrisch fase IIIb-onderzoek betreffende onderhoudstherapie in PSR niet-kiembaan <i>BRCA</i>-gemuteerde ovariumkankerpatiënten die een volledige of partiële respons vertonen op platinabevattende chemotherapie.</p> <p>Het rapport van het klinisch onderzoek moet ingediend zijn in:</p>	<p>juni 2021</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 50 mg, harde capsules
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
448 capsules (4 flessen met elk 112 capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza tabletten tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES/LABEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 50 mg, harde capsules
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
112 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza tabletten tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 100 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 150 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MEERSTUKSVERPAKKING – met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 100 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
Meerstuksverpakking: 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MEERSTUKSVERPAKKING – met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 150 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
Meerstuksverpakking: 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 100 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
Deel van een meerstuksverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 150 mg, filmomhulde tabletten
olaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg olaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
Deel van een meerstuksverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Stap niet over op de Lynparza capsules tenzij uw arts u dat vertelt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/959/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 100 mg tabletten
olaparib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynparza 150 mg tabletten
olaparib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lynparza 50 mg, harde capsules olaparib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lynparza en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lynparza en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Lynparza en hoe werkt dit middel?

Lynparza bevat de werkzame stof olaparib. Olaparib is een type geneesmiddel tegen kanker dat PARP-remmer (poly-adenosinedifosfaat-ribose-polymeraseremmer) wordt genoemd.

Bij patiënten met mutaties (veranderingen) in bepaalde genen, het zogenoemde *BRCA* (borstkanker gen), die een verhoogde kans hebben om bepaalde vormen van kanker te krijgen, kunnen PARP-remmers kankercellen vernietigen door een enzym te blokkeren dat het DNA helpt te herstellen.

Waarvoor wordt Lynparza gebruikt?

Lynparza wordt gebruikt voor de behandeling van een type eierstokkanker dat 'BRCA-gemuteerde eierstokkanker' wordt genoemd. Het middel wordt gebruikt nadat de kanker heeft gereageerd op een eerdere behandeling met standaard chemotherapie die platina bevat. Er wordt een test uitgevoerd om te bepalen of u *BRCA*-gemuteerde kanker heeft.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding (zie rubriek 2 hieronder voor aanvullende informatie).

Neem Lynparza niet in als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is. Neem bij twijfel contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Lynparza inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat of terwijl u dit middel inneemt:

- indien u een laag aantal bloedcellen heeft bij bloedonderzoek. Dit kan een laag aantal rode bloedcellen, een laag aantal witte bloedcellen of een laag aantal bloedplaatjes zijn. Zie rubriek 4 voor meer informatie over deze bijwerkingen, inclusief de klachten en verschijnselen waar u alert op moet zijn (bijvoorbeeld koorts of infectie, kneuzingen of bloedingen). In zeldzame gevallen kunnen deze een teken zijn van ernstigere problemen met het beenmerg zoals ‘myelodysplastisch syndroom’ (MDS) of ‘acute myeloïde leukemie’ (AML).
- indien u last krijgt van kortademigheid, hoesten of een piepende ademhaling of deze verschijnselen erger worden. Enkele patiënten die met Lynparza werden behandeld, ontwikkelden longontsteking (pneumonitis). Pneumonitis is een ernstige aandoening die vaak in het ziekenhuis moet worden behandeld.

Als u denkt dat een van deze vermeldingen op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, voor of tijdens de behandeling met Lynparza.

Tests en controles

Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling met Lynparza uw bloed controleren.

U krijgt een bloedtest:

- voor de start van de behandeling;
- eens per maand in het eerste jaar van de behandeling;
- met regelmatige tussenpozen die worden bepaald door uw arts na het eerste jaar van de behandeling.

Als uw bloedwaarden onder een bepaald niveau zakken, kan u een bloedtransfusie nodig hebben (hierbij krijgt u nieuw bloed of een bloedproduct van een donor).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lynparza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept (voorschrift) verkrijgbaar zijn en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is nodig omdat Lynparza de werking van sommige andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook de werking van Lynparza beïnvloeden.

Licht uw arts, apotheker of verpleegkundige in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken:

- andere geneesmiddelen tegen kanker
- een vaccin of een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt, omdat u mogelijk nauwgezet in de gaten gehouden moet worden
- itraconazol, fluconazol – worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- telithromycine, clarithromycine, erythromycine – worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- proteaseremmers versterkt door ritonavir of cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz – worden gebruikt voor de behandeling van virale infecties, waaronder HIV
- rifampicine, rifapentine, rifabutine – worden gebruikt voor bacteriële infecties, waaronder tuberculose (TBC)
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital – worden gebruikt als kalmeermiddel of voor de behandeling van insulden (aanvallen) en epilepsie
- kruidengeneesmiddelen die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten – worden hoofdzakelijk gebruikt voor de behandeling van depressies
- digoxine, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – worden gebruikt om hartaandoeningen of hoge bloeddruk te behandelen
- bosentan – wordt gebruikt om verhoogde bloeddruk in de longslagader te behandelen

- statines, bijvoorbeeld simvastatine, pravastatine, rosuvastatine – worden gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen
- dabigatran – wordt gebruikt om het bloed te verdunnen
- glibenclamide, metformine, repaglinide – worden gebruikt om diabetes te behandelen
- ergotalkaloïden – worden gebruikt om migraine en hoofdpijn te behandelen
- fentanyl – wordt gebruikt om kankerpijn te behandelen
- pimozide, quetiapine – worden gebruikt om geestelijke gezondheidsproblemen te behandelen
- cisapride – wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen
- colchicine – wordt gebruikt om jicht te behandelen
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – worden gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken
- methotrexaat – wordt gebruikt om kanker, chronische aandoening met ontstekingen van gewrichten, spieren, pezen of aanhechtingsbanden (reumatoïde artritis) en terugkerende huidaandoening met schilferende, droge huiduitslag (psoriasis) te behandelen

Licht uw arts, apotheker of verpleegkundige in als u een van de hierboven vermelde of andere geneesmiddelen gebruikt. De hierboven vermelde geneesmiddelen zijn misschien niet de enige die de werking van Lynparza kunnen beïnvloeden.

Waarop moet u letten met drinken?

Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) zolang u Lynparza inneemt. Het kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.

Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding

- U mag Lynparza niet innemen als u zwanger bent of zwanger kunt worden. Dit geneesmiddel kan namelijk schadelijk zijn voor het ongeboren kind.
- U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. U moet doeltreffende anticonceptiemiddelen gebruiken zolang u dit geneesmiddel neemt en tot 1 maand nadat u de laatste dosis van Lynparza hebt ingenomen. Het is niet bekend of Lynparza de werkzaamheid van sommige hormonale anticonceptiemiddelen kan beïnvloeden. Informeer uw arts als u hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt, zodat uw arts u het gelijktijdig gebruik van niet-hormonale anticonceptiemethoden kan aanbevelen.
- U moet een zwangerschapstest (laten) doen voordat u Lynparza gaat gebruiken, regelmatig tijdens de behandeling en 1 maand nadat u de laatste dosis van Lynparza hebt ingenomen. Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Het is niet bekend of Lynparza overgaat in de moedermelk. Geef geen borstvoeding zolang u Lynparza gebruikt en tot 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza. Raadpleeg uw arts indien u van plan bent borstvoeding te gaan geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lynparza kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Als u zich duizelig, zwak of moe voelt tijdens het innemen van Lynparza, dient u geen machines te gebruiken of geen voertuig te besturen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Uw arts heeft u Lynparza **capsules** voorgeschreven. Dit geneesmiddel is ook beschikbaar in de vorm van 100 mg en 150 mg **tabletten**.

- De doseringen van Lynparza capsules en tabletten zijn niet dezelfde.
- Indien u de verkeerde dosis of een tablet inneemt in de plaats van een capsule, werkt Lynparza misschien niet op de juiste manier of krijgt u misschien last van meer bijwerkingen.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem een dosis (8 capsules) Lynparza via de mond met water in, eenmaal 's morgens en eenmaal 's avonds.
- Neem Lynparza minstens 1 uur na het eten van voedsel in. Eet bij voorkeur de eerste 2 uur nadat Lynparza is ingenomen, niet.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

- Uw arts zal u vertellen hoeveel Lynparza capsules u moet innemen. Het is belangrijk dat u elke dag de totale aanbevolen dosis neemt. Blijf dit doen zolang uw arts, apotheker of verpleegkundige aangeeft.
- De gebruikelijke aanbevolen dosering is tweemaal daags 8 capsules (400 mg) via de mond in te nemen (in totaal 16 capsules per dag).

Uw arts kan mogelijk een andere dosis voorschrijven als:

- u problemen met uw nieren heeft. Hij zal u vragen tweemaal daags 6 capsules (300 mg) in te nemen – in totaal 12 capsules per dag.
- u andere geneesmiddelen inneemt die de werking van Lynparza kunnen beïnvloeden (zie rubriek 2).
- u last hebt van bepaalde bijwerkingen terwijl u Lynparza inneemt (zie rubriek 4). Uw arts kan u een lagere dosis voorschrijven of de behandeling voor korte tijd of definitief stopzetten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Lynparza heeft ingenomen dan uw normale dosis, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent Lynparza in te nemen, neem dan de volgende normale dosis op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doseringen op hetzelfde tijdstip) om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk indien u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- kortademigheid, zich zeer moe voelen, een bleke huid of een snelle hartslag – dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal rode bloedcellen (anemie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- allergische reacties (zoals netelroos, moeilijkheden met ademen of slikken, duizeligheid wat verschijnselen zijn van overgevoeligheidsreacties).

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich misselijk voelen (nausea)
- overgeven (braken)
- zich moe of zwak voelen
- slechte spijsvertering of brandend maagzuur (dyspepsie)

- verlies van eetlust
- hoofdpijn
- voedsel smaakt anders (dysgeusie)
- duizeligheid
- hoest
- diarree - neem onmiddellijk contact op met uw arts, als deze bijwerking ernstig wordt

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- huiduitslag of jeukende huiduitslag op gezwollen, rode huid (dermatitis)
- zere mond (stomatitis)
- pijn in de maagstreek onder de ribben (pijn in de bovenbuik).

Vaak voorkomende bijwerkingen die aan het licht kunnen komen tijdens bloedonderzoeken:

- afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) - u kunt de volgende verschijnselen waarnemen:
 - blauwe plekken of bloedingen die langer duren dan normaal als u zich pijn doet
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie of lymfopenie) wat uw vermogen om infecties te bestrijden kan verminderen en gepaard kan gaan met koorts
- toename van creatininespiegels in het bloed. Deze test wordt gebruikt om te controleren hoe uw nieren werken.

Soms voorkomende bijwerkingen die aan het licht kunnen komen tijdens bloedonderzoeken:

- toename van de grootte van de rode bloedcellen (gaat niet gepaard met verschijnselen).

Gedurende het eerste jaar van de behandeling zal uw arts elke maand uw bloed onderzoeken en daarna periodiek. Uw arts zal u op de hoogte brengen indien er veranderingen in uw bloed zijn waarvoor behandeling nodig is.

Krijgt u last van bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan, neem dan direct contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Gooi elke Lynparza capsule die in de vriezer heeft gelegen weg.

Als u wilt, kunt u de Lynparza capsules tot 3 maanden buiten de koelkast (beneden 30°C) bewaren. Gooi na deze periode elke capsule die niet gebruikt is weg. Het is aan te raden om bij te houden op welke datum de capsules uit de koelkast zijn gehaald en na welke datum ze weggegooid moeten worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is olaparib. Elke harde capsule bevat 50 mg olaparib.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn:

- Inhoud van de capsule: lauroylmacrogol-32 glyceriden.
- Omhulsel van de capsule: hypromellose, titaandioxide (E171), gellangom (E418), kaliumacetaat.
- Drukinkt op de capsule: schellak, ijzeroxide zwart (E172).

Hoe ziet Lynparza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lynparza is een witte, ondoorzichtige, harde capsule, gemarkeerd met “OLAPARIB 50 mg” en het logo van AstraZeneca in zwarte inkt.

Lynparza wordt geleverd in plastic HDPE-flessen die elk 112 harde capsules bevatten. Eén verpakking bevat 448 capsules (4 flessen met elk 112 capsules).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lynparza 100 mg, filmomhulde tabletten

Lynparza 150 mg, filmomhulde tabletten

olaparib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lynparza en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lynparza en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Lynparza en hoe werkt dit middel?

Lynparza bevat de werkzame stof olaparib. Olaparib is een type geneesmiddel tegen kanker dat PARP-remmer (poly-adenosinedifosfaat-ribose-polymeraseremmer) wordt genoemd.

PARP-remmers kunnen kankercellen die DNA-schade niet goed kunnen herstellen, vernietigen. Deze specifieke kankercellen kunnen worden geïdentificeerd door:

- hun respons op platinabevattende chemotherapie, of
- op zoek te gaan naar defecte genen die DNA-schade herstellen, zoals *BRCA* (BoRstKAnker) genen.

Waarvoor wordt Lynparza gebruikt?

Lynparza wordt gebruikt voor de behandeling van eierstokkanker die is teruggekomen (gerecidiveerd). Het kan worden gebruikt nadat de kanker heeft gereageerd op een eerdere behandeling met standaard platinabevattende chemotherapie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding (zie rubriek 2 hieronder voor aanvullende informatie).

Neem Lynparza niet in als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is. Neem bij twijfel contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Lynparza inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat of terwijl u dit middel inneemt:

- indien u een laag aantal bloedcellen heeft bij bloedonderzoek. Dit kan een laag aantal rode bloedcellen, een laag aantal witte bloedcellen of een laag aantal bloedplaatjes zijn. Zie rubriek 4 voor meer informatie over deze bijwerkingen, inclusief de klachten en verschijnselen waar u alert op moet zijn (bijvoorbeeld koorts of infectie, kneuzingen of bloedingen). In zeldzame gevallen kunnen deze een teken zijn van ernstigere problemen met het beenmerg zoals ‘myelodysplastisch syndroom’ (MDS) of ‘acute myeloïde leukemie’ (AML).
- indien u last krijgt van kortademigheid, hoesten of een piepende ademhaling of deze verschijnselen erger worden. Enkele patiënten die met Lynparza werden behandeld, ontwikkelden longontsteking (pneumonitis). Pneumonitis is een ernstige aandoening die vaak in het ziekenhuis moet worden behandeld.

Als u denkt dat een van deze vermeldingen op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, voor of tijdens de behandeling met Lynparza.

Tests en controles

Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling met Lynparza uw bloed controleren.

U krijgt een bloedtest:

- voor de start van de behandeling;
- eens per maand in het eerste jaar van de behandeling;
- met regelmatige tussenpozen die worden bepaald door uw arts na het eerste jaar van de behandeling.

Als uw bloedwaarden onder een bepaald niveau zakken, kan u een bloedtransfusie nodig hebben (hierbij krijgt u nieuw bloed of een bloedproduct van een donor).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lynparza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept (voorschrift) verkrijgbaar zijn en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is nodig omdat Lynparza de werking van sommige andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook de werking van Lynparza beïnvloeden.

Licht uw arts, apotheker of verpleegkundige in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken:

- andere geneesmiddelen tegen kanker
- een vaccin of een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt, omdat u mogelijk nauwgezet in de gaten gehouden moet worden
- itraconazol, fluconazol – worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- telithromycine, clarithromycine, erythromycine – worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- proteaseremmers versterkt door ritonavir of cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz – worden gebruikt voor de behandeling van virale infecties, waaronder HIV
- rifampicine, rifapentine, rifabutine – worden gebruikt voor bacteriële infecties, waaronder tuberculose (TBC)
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital – worden gebruikt als kalmeermiddel of voor de behandeling van insulsten (aanvallen) en epilepsie

- kruidengeneesmiddelen die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten – worden hoofdzakelijk gebruikt voor de behandeling van depressies
- digoxine, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – worden gebruikt om hartaandoeningen of hoge bloeddruk te behandelen
- bosentan – wordt gebruikt om verhoogde bloeddruk in de longslagader te behandelen
- statines, bijvoorbeeld simvastatine, pravastatine, rosuvastatine – worden gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen
- dabigatran – wordt gebruikt om het bloed te verdunnen
- glibenclamide, metformine, repaglinide – worden gebruikt om diabetes te behandelen
- ergotalkaloïden – worden gebruikt om migraine en hoofdpijn te behandelen
- fentanyl – wordt gebruikt om kankerpijn te behandelen
- pimozide, quetiapine – worden gebruikt om geestelijke gezondheidsproblemen te behandelen
- cisapride – wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen
- colchicine – wordt gebruikt om jicht te behandelen
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – worden gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken
- methotrexaat – wordt gebruikt om kanker, chronische aandoening met ontstekingen van gewrichten, spieren, pezen of aanhechtingsbanden (reumatoïde artritis) en terugkerende huidaandoening met schilferende, droge huiduitslag (psoriasis) te behandelen.

Licht uw arts, apotheker of verpleegkundige in als u een van de hierboven vermelde of andere geneesmiddelen gebruikt. De hierboven vermelde geneesmiddelen zijn misschien niet de enige die de werking van Lynparza kunnen beïnvloeden.

Waarop moet u letten met drinken?

Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) zolang u Lynparza inneemt. Het kan de werking van het geneesmiddel beïnvloeden.

Contraceptie, zwangerschap en borstvoeding

- U mag Lynparza niet innemen als u zwanger bent of zwanger kunt worden. Dit geneesmiddel kan namelijk schadelijk zijn voor het ongeboren kind.
- U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. U moet doeltreffende anticonceptiemiddelen gebruiken zolang u dit geneesmiddel neemt en tot 1 maand nadat u de laatste dosis van Lynparza hebt ingenomen. Het is niet bekend of Lynparza de werkzaamheid van sommige hormonale anticonceptiemiddelen kan beïnvloeden. Informeer uw arts als u hormonale anticonceptiemiddelen gebruikt, zodat uw arts u het gelijktijdig gebruik van niet-hormonale anticonceptiemethoden kan aanbevelen.
- U moet een zwangerschapstest (laten) doen voordat u Lynparza gaat gebruiken, regelmatig tijdens de behandeling en 1 maand nadat u de laatste dosis van Lynparza hebt ingenomen. Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Het is niet bekend of Lynparza overgaat in de moedermelk. Geef geen borstvoeding zolang u Lynparza gebruikt en tot 1 maand na inname van de laatste dosis Lynparza. Raadpleeg uw arts indien u van plan bent borstvoeding te gaan geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lynparza kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Als u zich duizelig, zwak of moe voelt tijdens het innemen van Lynparza, dient u geen machines te gebruiken of geen voertuig te besturen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Uw arts heeft u Lynparza **filmomhulde tabletten** voorgeschreven. Dit geneesmiddel is ook beschikbaar in de vorm van een **capsule** van 50 mg.

- De doseringen van Lynparza tabletten en capsules zijn niet dezelfde.

- Indien u de verkeerde dosis of een capsule inneemt in de plaats van een tablet, werkt Lynparza misschien niet op de juiste manier of krijgt u misschien last van meer bijwerkingen.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe neemt u dit middel in?

- Slik de Lynparza tabletten in hun geheel door, met of zonder voedsel.
- Neem Lynparza eenmaal 's morgens en eenmaal 's avonds in.
- De tabletten mogen niet worden gekauwd, fijngemalen, opgelost of gedeeld omdat dit invloed kan hebben op de snelheid waarmee het geneesmiddel door uw lichaam wordt opgenomen.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

- Uw arts zal u vertellen hoeveel Lynparza tabletten u moet innemen. Het is belangrijk dat u elke dag de totale aanbevolen dosis inneemt. Blijf dit doen zolang uw arts, apotheker of verpleegkundige aangeeft.
- De gebruikelijke aanbevolen dosis is 300 mg (2 x 150 mg tabletten) tweemaal daags – in totaal 4 tabletten per dag.

Uw arts kan mogelijk een andere dosis voorschrijven als:

- u problemen met uw nieren heeft. Hij zal u vragen tweemaal daags 200 mg (2 x 100 mg tabletten) in te nemen – in totaal 4 tabletten per dag.
- u andere geneesmiddelen inneemt die de werking van Lynparza kunnen beïnvloeden (zie rubriek 2).
- u last hebt van bepaalde bijwerkingen terwijl u Lynparza inneemt (zie rubriek 4). Uw arts kan u een lagere dosis voorschrijven of de behandeling voor korte tijd of definitief stopzetten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Lynparza heeft ingenomen dan uw normale dosis, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent Lynparza in te nemen, neem dan de volgende normale dosis op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis (twee doseringen op hetzelfde tijdstip) om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk indien u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- kortademigheid, zich zeer moe voelen, een bleke huid of een snelle hartslag – dit kunnen verschijnselen zijn van een afname van het aantal rode bloedcellen (anemie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- allergische reacties (zoals netelroos, moeilijkheden met ademen of slikken, duizeligheid wat verschijnselen zijn van overgevoelighedsreacties).

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich misselijk voelen (nausea)
- overgeven (braken)
- zich moe of zwak voelen
- slechte spijsvertering of brandend maagzuur (dyspepsie)
- verlies van eetlust
- hoofdpijn
- voedsel smaakt anders (dysgeusie)
- duizeligheid
- hoest
- diarree - neem onmiddellijk contact op met uw arts, als deze bijwerking ernstig wordt

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- huiduitslag of jeukende huiduitslag op gezwollen, rode huid (dermatitis)
- zere mond (stomatitis)
- pijn in de maagstreek onder de ribben (pijn in de bovenbuik).

Vaak voorkomende bijwerkingen die aan het licht kunnen komen tijdens bloedonderzoeken:

- afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) - u kunt de volgende verschijnselen waarnemen:
 - blauwe plekken of bloedingen die langer duren dan normaal als u zich pijn doet
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie of lymfopenie) wat uw vermogen om infecties te bestrijden kan verminderen en gepaard kan gaan met koorts
- toename van creatininespiegels in het bloed. Deze test wordt gebruikt om te controleren hoe uw nieren werken.

Soms voorkomende bijwerkingen die aan het licht kunnen komen tijdens bloedonderzoeken:

- toename van de grootte van de rode bloedcellen (gaat niet gepaard met verschijnselen).

Gedurende het eerste jaar van de behandeling zal uw arts elke maand uw bloed onderzoeken en daarna periodiek. Uw arts zal u op de hoogte brengen indien er veranderingen in uw bloed zijn waarvoor behandeling nodig is.

Krijgt u last van bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan, neem dan direct contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is olaparib.

- Elke Lynparza 100 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg olaparib.
- Elke Lynparza 150 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg olaparib.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn:

- Tabletkern: copovidon, watervrij colloïdaal silicium, mannitol, natriumstearylfumaraat.
- Omhulsel van de tablet: hypromellose, macrogrol 400, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) (enkel voor de 150 mg tabletten).

Hoe ziet Lynparza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lynparza 100 mg tabletten zijn gele tot donkergele, ovale, aan beide zijden bolle (biconvexe) filmomhulde tabletten, gemarkeerd met 'OP100' aan één zijde en een blanco zijde.

Lynparza 150 mg tabletten zijn groene tot groen/grijze, ovale, aan beide zijden bolle (biconvexe) filmomhulde tabletten, gemarkeerd met 'OP150' aan één zijde en een blanco zijde.

Lynparza wordt geleverd in verpakkingen met 56 filmomhulde tabletten (7 blisters van elk 8 tabletten) of meerstuksverpakkingen met 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

