

SCHVÁLENO

LYNPARZA + abirateron:*

První kombinovaná terapie založená na PARPi pro první linii pacientů s mCRPC, bez ohledu na stav biomarkerů^{1,4}

ČAS NA NOVÉ VÝZVY

Změnit léčebné paradigma v první linii mCRPC a prodloužit dobu do rPFS o více než 8 měsíců oproti samotnému abirateronu.¹



Kombinovaný synergický protinádorový účinek.

NHA inhibuje transkripci genů HRR, a tím indukuje deficit HRR a zvýšenou citlivost na inhibitory PARP²⁻⁴



Finální analýza OS prokázala klinický významný benefit

ve prospěch kombinace LYNPARZA + abirateron vs. samotný abirateron (42,1 vs. 34,7 měsíce; HR, 0,81; 95% CI, 0,67–1,00)⁵



Klinicky významný medián rPFS. Více než 8 měsíců s přípravkem

LYNPARZA + abirateron oproti samotnému abirateronu dle hodnocení zkoušejícím (24,8 vs. 16,6 měsíce; HR, 0,66; 95% CI, 0,54–0,81)¹



Bezpečnostní profil léčby přípravkem LYNPARZA + abirateron

je shodný s profilem nežádoucích účinků jednotlivých terapií a bez negativního vlivu na QoL^{1,4}

* v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonom

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety / Lynparza 150 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii a) u dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium II a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny, b) u dospělých pacientek s rekubující HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (II a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologní rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací *BRCA1/2* (h_{BRCA1/2}) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) m_{BRCA1/2}s diagnózou HER2 negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recurence, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) m_{BRCA1/2}. Předchozí (neoadjuvantní) terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodní. U pacientů, kteří mají HR pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodní pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální m_{BRCA1/2}s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16 týdenní léčbě derivátem platiny v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastrátně rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou m_{BRCA1/2}mCRPC u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující novou hormonální léčbu přípravkem. 2) v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonom k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. Karcinom endometria: Přípravek v kombinaci s durvalumabem je indikován k udržovací léčbě dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, který je mismatch repair proficientní (pMMR), jejichž onemocnění neprogredovalo při léčbě durvalumabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii léčby. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Lynparza v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími látkami je 300 mg p.o. 2x denně (denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s deriváty platiny. V kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg až 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisonem nebo prednisolonom v dávce 5 mg p.o. 2x denně. Při použití v kombinaci s durvalumabem je dávka durvalumabu 1500 mg 34 týdny. Viz úplná informace o přípravku pro bevacizumab, abirateron nebo durvalumab. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresce onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech a možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacienti léčeni déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie rekubující HGOC, lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího adenokarcinomu pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresce onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonom podáván do progresce onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recurence onemocnění nebo do nepříjemné toxicity, podle toho, co nastane dříve. 5) V rámci léčby pokročilého nebo rekurentního pMMR karcinomu endometria v kombinaci s durvalumabem má být přípravek podáván do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, příjem a léčba přípravkem má být přerušena a lze zvážit snížení dávky. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučena dávka 200 mg dvakrát denně. V případě nutného souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg 2x denně, při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg 2x denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Při použití v kombinaci s durvalumabem byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady (PCA) a/nebo autoimunitní hemolytická anémie (AIHA). Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. **Žilní tromboembolické příhody:** Pacienti je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky žilní trombózy a plicní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. **Pneumonitida:** Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. **Hepatotoxicita:** U pacientů léčených olaparibem byly hlášeny případy hepatotoxicity. Při klinických příznacích/značkách rozvoje hepatotoxicity je třeba okamžitě provést klinické hodnocení a testy jaterních funkcí. V případě podezření na poškození jater způsobené léky (DILI) je třeba léčbu přerušit. V případě závažného DILI je třeba zvážit ukončení léčby. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Nedoporučuje se souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívající olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je korigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcíny nebo imunosupresivní nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehoronální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírně nebo středně závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů užívajících přípravek v monoterapii (≥ 10 %) byly nauzea, únava, astenie, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dyspnoe, kašel, leukopenie, závrať, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucím účinkům patří zvýšení hladin aminotransferáz, lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšení kreatininu v krvi a žilní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovarianálního karcinomu kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonom k léčbě karcinomu prostaty nebo v kombinaci s durvalumabem bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blisterů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 12.08.2024. **Referenční číslo dokumentu:** 12082024AP1

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. I. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným *BRCA1/2* (stadium II a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platiny. II. u pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s rekubující high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. III. v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2* které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilé onemocnění. IV. s účinností od 1.1.2024 je přípravek hrazen v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) mutací *BRCA1/2*s časným triple-negativním karcinomem prsu s vysokým rizikem recurence dříve léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. U ostatních registrovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na www.sukl.cz. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. © AstraZeneca 2024 | Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc.

CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; HRR – homologní rekombinační oprava; mCRPC – metastaticky kastrátně rezistentní karcinom prostaty; NHA – nový hormonální léčivý přípravek; OS – celkové přežití; PARP – poly (ADP-ribóza) polymeráza; PFS – doba do progresce onemocnění; QoL – kvalita života; rPFS – doba do radiologické progresce. **Reference:** 1. Clarke NW, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022;19(1):1-16. doi:10.1056/EVIDoa2200043. 2. Asim M, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y. 3. Li L, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal.* 2017;10(480):eaam7479. doi:10.1126/scisignal.aam7479. 4. Lynparza. Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz. S. Saad F, et al. *Lancet Oncol* 2023; Published Online September 12, 2023. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(23\)00382-0](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(23)00382-0)