

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,24 mg νατρίου ανά δισκίο 100 mg και 0,35 mg νατρίου ανά δισκίο 150 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο έως σκούρο κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP100' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινο έως πράσινο/γκρι, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη 'OP150' στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος των ωοθηκών

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη:

- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής)) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια BRCA1/2 (γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων) και οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Το Lynparza σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη ενδείκνυται για τη:

- θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη και των

οποίων ο καρκίνος σχετίζεται με θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) που ορίζεται είτε από μετάλλαξη των *BRCA1/2* και/είτε από γονιδιωματική αστάθεια (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνος του μαστού

Το Lynparza ενδείκνυται ως:

- μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCA1/2*, οι οποίοι έχουν αρνητικό για τον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2), υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού και είχαν λάβει προηγουμένως νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).
- μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις των *BRCA1/2*, και των οποίων ο όγκος είναι αρνητικός για τον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη και μία ταξάνη είτε για εντοπισμένη είτε για μεταστατική νόσο εκτός εάν οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για αυτές τις θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) καρκίνο του μαστού πρέπει επίσης να παρουσιάζουν εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία, ή να θεωρούνται ακατάλληλοι για ενδοκρινική θεραπεία.

#### Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Το Lynparza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις των *BRCA1/2*, οι οποίοι έχουν μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και των οποίων η νόσος δεν έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον 16 εβδομάδες θεραπείας με πλατίνα εντός ενός σχήματος χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής.

#### Καρκίνος του προστάτη

Το Lynparza ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) και μεταλλάξεις *BRCA1/2* (γαμετικές και/ή σωματικές), των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί έπειτα από προηγούμενη θεραπεία που περιλάμβανε έναν νέο ορμονικό παράγοντα.
- σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με mCRPC, στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με Lynparza πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Επιλογή ασθενούς

*Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA:*

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza για την πρώτη γραμμής θεραπεία συντήρησης του υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών (EOC), του καρκίνου των ωαγωγών (FTC) ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου (PPC), οι ασθενείς πρέπει να έχει ταυτοποιηθεί ως φορέας παθογόνων μεταλλάξεων ή δυνητικά παθογόνων μεταλλάξεων γεννητικών και/ή σωματικών κυττάρων στα γονίδια προδιάθεσης για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (*BRCA*) 1 ή 2 με τη χρήση μιας πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου.

*Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνα υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών:*

Δεν απαιτείται έλεγχος των *BRCA1/2* πριν τη χρήση του Lynparza ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος EOC, FTC ή PPC, οι οποίοι παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με βάση την πλατίνα.

*Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του HRD-θετικού προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη:*

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza και μπεβασιζουμάμπη για την πρώτη γραμμής θεραπεία συντήρησης των EOC, FTC ή PPC, οι ασθενείς πρέπει να έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς είτε παθογόνων μεταλλάξεων ή δυνητικά παθογόνων μεταλλάξεων *BRCA1/2* και/είτε γονιδιωματικής αστάθειας που προσδιορίζεται με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου (βλέπε παράγραφο 5.1).

*Επικουρική θεραπεία του υψηλού κινδύνου πρώιμου καρκίνου του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις BRCA.*  
Πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza για την επικουρική θεραπεία του HER2 αρνητικού υψηλού κινδύνου πρώιμου καρκίνου του μαστού, οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθολογία ή πιθανά παθολογία μετάλλαξη *gBRCA1/2* με τη χρήση μιας πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου (βλέπε παράγραφο 5.1).

*Μονοθεραπεία του HER-2 αρνητικού, μεταστατικού καρκίνου του μαστού με μετάλλαξη gBRCA1/2:*

Για τον αρνητικό στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο του μαστού (*gBRCA1/2*), οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθολογία ή πιθανά παθολογία μετάλλαξη *gBRCA1/2* πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza. Η κατάσταση μετάλλαξης *gBRCA1/2* πρέπει να προσδιοριστεί από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου. Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την κλινική επικύρωση της ταυτοποίησης *BRCA1/2* στον όγκο στον καρκίνο του μαστού δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμα.

*Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος με μετάλλαξη gBRCA:*

Για την πρώτη γραμμής θεραπεία συντήρησης του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος με γαμετικές μεταλλάξεις των *BRCA1/2*, οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθολογία ή πιθανά παθολογία μετάλλαξη *gBRCA1/2* πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza. Η κατάσταση μετάλλαξης *gBRCA1/2* πρέπει να προσδιοριστεί από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου. Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την κλινική επικύρωση της ταυτοποίησης *BRCA1/2* στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμα.

*Μονοθεραπεία του μεταστατικού ενουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη με μετάλλαξη BRCA1/2:*

Για τον μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη με μετάλλαξη *BRCA1/2* (mCRPC), οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη παθολογία ή πιθανά παθολογία μετάλλαξη *BRCA1/2* (χρησιμοποιώντας είτε δείγμα όγκου είτε δείγμα αίματος) πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza (βλέπε παράγραφο 5.1). Η κατάσταση μετάλλαξης *BRCA1/2* πρέπει να προσδιοριστεί από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου.

*Θεραπεία του mCRPC σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη:*

Δεν απαιτείται γονιδιωματικός έλεγχος πριν από τη χρήση του Lynparza σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για τη θεραπεία ασθενών με mCRPC.

Πρέπει να πραγματοποιείται γενετική συμβουλευτική στους ασθενείς που εξετάζονται για μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1/2*, σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα νομοθεσία.

### Δοσολογία

Το Lynparza είναι διαθέσιμο σε δισκία 100 mg και 150 mg.

Η συνιστώμενη δόση του Lynparza σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη για τον καρκίνο των ωοθηκών ή σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για τον καρκίνο του προστάτη ή ενδοκρινική θεραπεία είναι 300 mg (δύο δισκία 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600 mg. Το δισκίο 100 mg είναι διαθέσιμο για τη μείωση της δόσης.

### *Lyaparza σε μονοθεραπεία*

Οι ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα (PSR) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με το Lyaparza όχι αργότερα από διάστημα 8 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης τους με το σχήμα που περιελάμβανε πλατίνα.

### *Lyaparza σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη*

Όταν το Lyaparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη για την πρώτη γραμμής θεραπεία συντήρησης του υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, των ωαγωγών ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου, έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, η δόση της μπεβασιζουμάμπης είναι 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες του προϊόντος για τη μπεβασιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Lyaparza σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία*

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες του(ων) προϊόντος(ων) συνδυασμού ενδοκρινικής θεραπείας (αναστολέας αρωματάσης/αντι-οιστρογονικός παράγοντας και/ή LHRH) για τη συνιστώμενη δοσολογία.

### *Lyaparza σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη*

Όταν το Lyaparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη για τη θεραπεία ασθενών με mCRPC, η δόση της αμπιρατερόνης είναι 1.000 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Η αμπιρατερόνη πρέπει να χορηγείται με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες του προϊόντος για την αμπιρατερόνη.

### Διάρκεια της θεραπείας

#### *Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA:*

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια, εάν δεν υπάρχει καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας. Οι ασθενείς με ένδειξη της νόσου στα 2 χρόνια, οι οποίοι κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού μπορούν να επωφεληθούν περαιτέρω από τη συνέχιση της θεραπείας, μπορούν να λάβουν θεραπεία πέραν των 2 ετών.

#### *Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνα υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών:*

Για ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

#### *Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του HRD-θετικού προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη:*

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία με Lyaparza μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια, εάν δεν υπάρχει καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας. Οι ασθενείς με ένδειξη της νόσου στα 2 χρόνια, οι οποίες κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού μπορούν να επωφεληθούν περαιτέρω από τη συνέχιση της θεραπείας με Lyaparza, μπορούν να λάβουν θεραπεία πέραν των 2 ετών. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πληροφορίες του προϊόντος για τη μπεβασιζουμάμπη για τη συνιστώμενη συνολική διάρκεια της θεραπείας για μέγιστο διάστημα 15 μηνών, συμπεριλαμβανομένων των περιόδων σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ως συντήρηση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Επικουρική θεραπεία του υψηλού κινδύνου πρώιμου καρκίνου του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις BRCA*

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία για έως 1 χρόνο ή μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο συμβεί πρώτο.

*Μονοθεραπεία του HER- 2 αρνητικού, μεταστατικού καρκίνου του μαστού με μετάλλαξη gBRCA1/2:*  
Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για την επανέναρξη της θεραπείας συντήρησης με το Lynparza κατόπιν πρώτης ή επακόλουθης υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας για την επανάληψη της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

*Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος με μετάλλαξη gBRCA:*

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

*Μονοθεραπεία του μεταστατικού ενουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη με μετάλλαξη BRCA1/2:*

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Φαρμακευτικός ενουχισμός με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH) πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ενουχισμό.

*Θεραπεία του mCRPC σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη:*

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα όταν το Lynparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Η θεραπεία με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς ή οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες του προϊόντος για την αμπιρατερόνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας για την επανέναρξη της θεραπείας με το Lynparza σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Lynparza, ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη τακτική της δόση την προγραμματισμένη ώρα.

#### Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και αναιμίας και μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συνιστώμενη μείωση της δόσης είναι σε 250 mg (ένα δισκίο 150 mg και ένα δισκίο 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 500 mg).

Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης, στην περίπτωση αυτή συνιστάται μείωση σε 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 400 mg).

#### Προσαρμογές της δόσης για συγχρόνηση με αναστολείς του CYP3A

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A και θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών παραγόντων. Εάν πρέπει να συγχρονισθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 100 mg (ένα δισκίο 100 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg). Εάν πρέπει να συγχρονισθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A, η συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 150 mg (ένα δισκίο 150 mg) χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ηλικιωμένες ασθενείς.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η συνιστώμενη δόση του Lynparza είναι 200 mg (δύο δισκία 100 mg) δύο φορές ημερησίως (που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 400 mg) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq$  30 ml/min), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Το Lynparza μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία εάν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Lynparza μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) χωρίς προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Lynparza δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

### *Ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή*

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τους ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνοτική προέλευση (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lynparza σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Lynparza προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα δισκία Lynparza πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, συνθλίβονται, διαλύονται ή τέμνονται. Τα δισκία Lynparza μπορεί να ληφθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 1 μηνός μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αιματολογική τοξικότητα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Lynparza έχει αναφερθεί αιματολογική τοξικότητα, περιλαμβανομένων κλινικών διαγνώσεων και/ή εργαστηριακών ευρημάτων γενικά ήπιας ή μέτριας (Βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με το Lynparza μέχρις ότου ανακάμψουν από την αιματολογική τοξικότητα που έχει προκληθεί από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία (τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων και

ουδετερόφιλων πρέπει να είναι  $\leq$  βαθμού 1 κατά CTCAE). Συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και εν συνεχεία κατά περιοδικά διαστήματα για την εμφάνιση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει αιματολογική τοξικότητα βαριάς μορφής ή εξάρτηση από μεταγγίσεις αίματος, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινούν κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν οι αιματολογικές παράμετροι παραμείνουν κλινικά μη φυσιολογικές μετά από τη διακοπή της δόσης του Lynparza για 4 εβδομάδες, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών και/ή κυτταρογενετική ανάλυση αίματος.

#### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η συνολική επίπτωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο κλινικών μελετών με μονοθεραπεία Lynparza, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης μακροχρόνιας επιβίωσης, ήταν  $<1,5\%$ , με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA*, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των συμβάντων είχαν θανατηφόρο έκβαση. Η διάρκεια της θεραπείας με την ολαπαρίμπη σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από  $<6$  μήνες έως  $>4$  χρόνια δεδομένα με μεγαλύτερες διάρκειες έκθεσης είναι περιορισμένα.

Εάν υπάρχει υποψία ΜΔΣ/ΟΜΛ, ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε αιματολόγο για περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης μυελού των οστών και της δειγματοληψίας αίματος για κυτταρογενετική ανάλυση. Εάν, μετά τη διερεύνηση για παρατεταμένη αιματολογική τοξικότητα, επιβεβαιωθεί η παρουσία ΜΔΣ/ΟΜΛ, το Lynparza πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπεία.

#### Φλεβικά Θρομβοεμβολικά Συμβάντα

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα, κυρίως συμβάντα πνευμονικής εμβολής, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Lynparza και δεν είχαν σταθερό κλινικό πρότυπο. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι έλαβαν επίσης θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, σε σύγκριση με άλλες εγκεκριμένες ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τους ασθενείς για κλινικά σημεία και συμπτώματα φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να χορηγείτε θεραπεία, όπως ενδείκνυται ιατρικά. Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων (VTE) μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο περαιτέρω εμφάνισης και πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

#### Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ποσοστό  $<1,0\%$  των ασθενών που έλαβαν Lynparza σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων με θανατηφόρο έκβαση. Οι αναφορές πνευμονίτιδας δεν είχαν σταθερή κλινική εικόνα και περιπλέκονταν από μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων (καρκίνου και/ή μεταστάσεων στους πνεύμονες, υποκείμενης πνευμονικής νόσου, ιστορικού καπνίσματος, και/ή προηγούμενης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νεοεμφανιζόμενα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, ή εάν παρατηρηθεί ένα παθολογικό θωρακικό ακτινολογικό εύρημα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεσα η διενέργεια εξετάσεων. Εάν επιβεβαιωθεί πνευμονίτιδα, η θεραπεία με το Lynparza πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

#### Ηπατοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, θα πρέπει να διενεργούνται εγκαίρως κλινική αξιολόγηση και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση υπόνοιας φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση σοβαρής φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας,



όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης (αναστολή της PARP), το Lynparza θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Οι μη κλινικές μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει ότι η ολαπαρίμπη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή επιβίωση και επιφέρει μείζονες δυσπλασίες του εμβρύου σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που αναμένονται με τη συνιστώμενη δόση των 300 mg δις ημερησίως για τον άνθρωπο.

#### Εγκυμοσύνη/αντισύλληψη

Το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 6 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστώνται δύο ιδιαίτερες αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης. Οι άρρνες ασθενείς και οι θήλεις σύντροφοι τους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν πρέπει να συγχορηγηθεί ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Lynparza με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει ήδη Lynparza απαιτεί θεραπεία με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A, ο συνταγογράφων θα πρέπει να γνωρίζει ότι η αποτελεσματικότητα του Lynparza μπορεί να μειωθεί σημαντικά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 100 mg ή 150 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι κλινικές μελέτες της ολαπαρίμπης σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένων παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο DNA, υποδεικνύουν ενίσχυση και παράταση της μυελοκατασταλτικής δράσης. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας του Lynparza δεν είναι κατάλληλη για συνδυασμό με άλλα μυελοκατασταλτικά αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο συνδυασμός της ολαπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίδεται προσοχή εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχορηγηθούν με το Lynparza και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

##### *Επίδραση των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ολαπαρίμπη*

Τα CYP3A4/5 αποτελούν τα ισοένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη μεταβολική κάθαρση της ολαπαρίμπης.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ιτρακοναζόλης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη αύξησε τη μέση  $C_{max}$  της ολαπαρίμπης κατά 42% (90% CI: 33-52%) και τη μέση AUC κατά 170% (90% CI: 144-197%). Συνεπώς, γνωστοί ισχυροί (π.χ. ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) ή μέτριοι (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) αναστολείς αυτού του ισοενζύμου δεν συνιστώνται με Lynparza (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν πρέπει να συγχορηγηθούν ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A, η δόση του Lynparza πρέπει να μειωθεί. Η

συνιστώμενη μείωση της δόσης του Lynparza είναι στα 100 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 200 mg) με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A ή 150 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση των 300 mg) με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Δεν συνιστάται επίσης η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lynparza καθώς είναι αναστολέας του CYP3A.

Μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της ριφαμπικίνης, γνωστού επαγωγέα του CYP3A, έδειξε ότι η συγχορήγηση με ολαπαρίμπη μείωσε τη μέση  $C_{max}$  της ολαπαρίμπης κατά 71% (90% CI: 76-67%) και τη μέση AUC κατά 87% (90% CI: 89-84%). Συνεπώς, οι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς αυτού του ισοενζύμου (π.χ. φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, νεβιραπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βαλσαμόχορτο δεν συνιστώνται με Lynparza, καθώς υπάρχει πιθανότητα να μειωθεί σημαντικά η αποτελεσματικότητα του Lynparza. Το μέγεθος της επίδρασης των μέτριων έως ισχυρών επαγωγέων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) στην έκθεση της ολαπαρίμπης δεν έχει καθοριστεί, συνεπώς δεν συνιστάται η συγχορήγηση Lynparza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Επίδραση της ολαπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Η ολαπαρίμπη αναστέλλει το ισοένζυμο CYP3A4 *in vitro* και προβλέπεται ότι είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A *in vivo*. Κατά συνέπεια, ο συνδυασμός ευαίσθητων υποστρώματων του CYP3A4 ή υποστρώματων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. σιμβαστατίνη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας, φαιτανύλη, πιμοζίδη, σιρόλιμους, τακρόλιμους και κουετιαπίνη) με την ολαπαρίμπη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό εύρος ταυτόχρονα με ολαπαρίμπη.

Η επαγωγή των CYP1A2, 2B6 και 3A4 έχει δειχθεί *in vitro* με το ισοένζυμο CYP2B6 να παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα επαγωγής σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πιθανότητα επαγωγής των CYP2C9, CYP2C19 και P-gp από την ολαπαρίμπη επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, η ολαπαρίμπη κατά τη συγχορήγηση μπορεί να επιφέρει μείωση της έκθεσης στα υποστρώματα αυτών των μεταβολικών ενζύμων καθώς και της μεταφορικής πρωτεΐνης. Η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχορηγηθούν με την ολαπαρίμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

*In vitro*, η ολαπαρίμπη αναστέλλει τον μεταφορέα απομάκρυνσης P-gp ( $IC_{50}=76\mu M$ ), συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα της P-gp (π.χ. σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, δαβιγατράνη, διγοξίνη και κολχικίνη). Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτόν τον τύπο φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ολαπαρίμπη *in vitro* έχει δειχθεί ότι είναι αναστολέας των BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 και MATE2K. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε υποστρώματα των BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη), OATP1B1 (π.χ. βοσεντάνη, γλιβενκλαμίδη, ρεπαγλινίδη, στατίνες και βαλσαρτάνη), OCT1 (π.χ. μετφορμίνη), OCT2 (π.χ. κρεατινίνη ορού), OAT3 (π.χ. φουροσεμίδη και μεθοτρεξάτη), MATE1 (π.χ. μετφορμίνη) και MATE2K (π.χ. μετφορμίνη). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ολαπαρίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε στατίνη.

#### *Συνδυασμός με αναστροζόλη, λετροζόλη και ταμοξιφαίνη*

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του συνδυασμού της ολαπαρίμπης με αναστροζόλη, λετροζόλη ή ταμοξιφαίνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων ατόμων

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν το Lynparza και δεν πρέπει να βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από τη χορήγηση της θεραπείας και να εκτιμάται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μορφές αξιόπιστης αντισύλληψης πριν την έναρξη της θεραπείας με Lynparza, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 6 μηνών μετά τη λήψη

της τελευταίας δόσης του Lynparza, εκτός εάν η αποχή είναι η επιλεγμένη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστώνται δύο ιδιαίτερες αποτελεσματικές και συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης.

Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η ολαπαρίμπη μπορεί να μειώσει την έκθεση στα υποστρώματα του CYP2C9 μέσω ενζυμικής επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί εάν συγχωρηθούν με ολαπαρίμπη. Κατά συνέπεια, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής μιας επιπρόσθετης μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Για τις γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο, πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο χρήση δύο μη ορμονικών αντισυλληπτικών μεθόδων.

#### Αντισύλληψη στους άρρενες

Δεν είναι γνωστό εάν η ολαπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπερματικό υγρό. Οι άρρενες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza, όταν έχουν σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα ή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι θήλεις σύντροφοι άρρενων ασθενών πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν ιδιαίτερες αποτελεσματική αντισύλληψη, εάν είναι σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άρρενες ασθενείς δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza.

#### Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα περιλαμβανομένων σοβαρών τερατογόνων επιδράσεων και επιδράσεων στην εμβρυϊκή επιβίωση του αρουραίου σε συστηματικές εκθέσεις της μητέρας χαμηλότερες από εκείνες του ανθρώπου σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ολαπαρίμπης σε έγκυες γυναίκες, ωστόσο με βάση τον μηχανισμό δράσης της ολαπαρίμπης, το Lynparza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 6 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. (Βλέπε προηγούμενη παράγραφο "Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη θηλέων ατόμων" για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη και τη διενέργεια εξέτασης εγκυμοσύνης).

#### Θηλασμός

Δεν διατίθενται μελέτες σε ζώα για την απέκκριση της ολαπαρίμπης στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ολαπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το Lynparza αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης, δεδομένης της φαρμακολογικής ιδιότητας του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε μελέτες πειραματόζωων, δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στη σύλληψη ωστόσο υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες αναφορικά με την εμβρυϊκή επιβίωση (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Lynparza έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που παίρνουν Lynparza μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, εξασθένιση ή ζάλη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το Lynparza έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ήπιας ή μέτριας βαρύτητας (βαθμού 1 ή 2 κατά CTCAE) που δεν απαιτούν σε γενικές γραμμές διακοπή της θεραπείας. Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza ( $\geq 10\%$ ) ήταν ναυτία, κόπωση/εξασθένιση, αναιμία, έμετος, διάρροια, μειωμένη όρεξη, κεφαλαλγία, ουδετεροπενία,

δυσγευσία, βήχας, λευκοπενία, ζάλη, δύσπνοια και δυσπεψία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού  $\geq 3$  που εμφανίστηκαν σε ποσοστό  $>2\%$  των ασθενών ήταν αναιμία (14%), ουδετεροπενία (5%), κόπωση/εξασθένιση (4%), λευκοπενία (2%) και θρομβοπενία (2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινές διακοπές και/ή μειώσεις της δόσης κατά τη μονοθεραπεία ήταν αναιμία (16%), ναυτία (7%), κόπωση/εξασθένιση (6%), ουδετεροπενία (6%) και έμετος (6%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναιμία (1,7%), η ναυτία (0,9%), η κόπωση/εξασθένιση (0,8%), η θρομβοπενία (0,7%), η ουδετεροπενία (0,6%) και ο έμετος (0,5%).

Όταν το Lynparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεβεσισζουμάμπη για τον καρκίνο των ωοθηκών ή σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για τον καρκίνο του προστάτη, το προφίλ ασφαλείας είναι γενικά συνεπές με αυτό των μεμονωμένων θεραπειών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της ολαπαρίμπης στο 57% των ασθενών, όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με μεβεσισζουμάμπη, και οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας με ολαπαρίμπη/μεβεσισζουμάμπη και εικονικό φάρμακο/μεβεσισζουμάμπη στο 21% και 6% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης ήταν η αναιμία (21,7%), η ναυτία (9,5%), η κόπωση/εξασθένιση (5,4%), ο έμετος (3,7%), η ουδετεροπενία (3,6%), η θρομβοπενία (3,0%) και η διάρροια (2,6%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναιμία (3,7%), η ναυτία (3,6%) και η κόπωση/εξασθένιση (1,5%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης της ολαπαρίμπης στο 50,7% των ασθενών όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη και εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη στο 19,0% και 8,8% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης ήταν αναιμία (17,1%), κόπωση/εξασθένιση (5,5%), ναυτία (4,1%), ουδετεροπενία (3,4%), έμετος (2,3%), διάρροια (2,1%) και φλεβικά θρομβωτικά συμβάντα (2,1%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν πιο συχνά σε οριστική διακοπή ήταν η αναιμία (5%) και η κόπωση/εξασθένιση (1,3%).

#### Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά στοιχεία από 4.499 ασθενείς με συμπαγείς όγκους που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταυτοποιηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Lynparza, όπου η έκθεση των ασθενών είναι γνωστή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA και ακολούθως ανά προτιμώμενο όρο κατά MedDRA στον Πίνακα 1. Εντός κάθε Κατηγορίας/Οργανικού Συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι παρουσιάζονται κατά φθίνουσα συχνότητα και ακολούθως κατά φθίνουσα σοβαρότητα.

Οι συχνότερες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1 Κατάλογος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα**

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA</b>	<b>Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE</b>	<b>Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE</b>
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<b>Όχι συχνές</b> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>α</sup>	<b>Όχι συχνές</b> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <sup>β</sup>	<b>Πολύ συχνές</b> Αναιμία <sup>α</sup> , Ουδετεροπενία <sup>α</sup> , Λευκοπενία <sup>α</sup> <b>Συχνές</b> Λεμφοπενία <sup>α</sup> , Θρομβοπενία <sup>α</sup>	<b>Πολύ συχνές</b> Αναιμία <sup>α</sup> <b>Συχνές</b> Ουδετεροπενία <sup>α</sup> , Θρομβοπενία <sup>α</sup> , Λευκοπενία <sup>α</sup> , Λεμφοπενία <sup>α</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Όχι συχνές</b> Υπερευαισθησία <sup>α</sup> <b>Σπάνιες</b> Αγγειοοίδημα <sup>*</sup>	<b>Σπάνιες</b> Υπερευαισθησία <sup>α</sup>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<b>Συχνές</b> Τρανσαμινάσες αυξημένες <sup>α</sup> <b>Μη γνωστές</b> Φαρμακογενής ηπατική βλάβη <sup>*</sup>	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<b>Πολύ συχνές</b> Μειωμένη όρεξη	<b>Όχι συχνές</b> Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές</b> Ζάλη, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία <sup>α</sup>	<b>Όχι συχνές</b> Ζάλη, Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<b>Πολύ συχνές</b> Βήχας <sup>α</sup> , Δύσπνοια <sup>α</sup>	<b>Συχνές</b> Δύσπνοια <sup>α</sup> <b>Όχι συχνές</b> Βήχας <sup>α</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές</b> Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία <b>Συχνές</b> Στοματίτιδα <sup>α</sup> , Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	<b>Συχνές</b> Έμετος, Ναυτία <b>Όχι συχνές</b> Στοματίτιδα <sup>α</sup> , Διάρροια <b>Σπάνιες</b> Δυσπεψία, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα Όλων των βαθμών κατά CTCAE	Συχνότητα βαθμού 3 και μεγαλύτερου κατά CTCAE
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Εξάνθημα <sup>α</sup> Όχι συχνές Δερματίτιδα <sup>α</sup> Σπάνιες Οζώδες ερύθημα	Όχι συχνές Εξάνθημα <sup>α</sup> Σπάνιες Δερματίτιδα <sup>α</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένισης)	Συχνές Κόπωση (περιλαμβανομένης εξασθένισης)
Παρακλινικές εξετάσεις <sup>β</sup>	Συχνές Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Όχι συχνές Μέσος κυτταρικός όγκος αυξημένος	Σπάνιες Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Φλεβική θρομβοεμβολή <sup>α</sup>	Συχνές Φλεβική θρομβοεμβολή <sup>α</sup>

- <sup>α</sup> Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/ Η οξεία μυελογενής λευχαιμία περιλαμβάνουν προτιμώμενους όρους (PTs) οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και μυελογενούς λευχαιμίας.  
Η αναιμία περιλαμβάνει PTs αναιμίας, μακροκυτταρικής αναιμίας, ερυθροπενίας, μειωμένου αιματοκρίτη, μειωμένης αιμοσφαιρίνης, νορμοκυτταρικής αναιμίας και μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων.  
Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει PTs εμπύρετης ουδετεροπενίας, ουδετεροπενίας, ουδετεροπενικής λοίμωξης, ουδετεροπενικής σήψης και μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων.  
Η θρομβοπενία περιλαμβάνει PTs μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και θρομβοπενίας.  
Η λευκοπενία περιλαμβάνει PTs λευκοπενίας και μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων.  
Η λεμφοπενία περιλαμβάνει PTs μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων και λεμφοπενίας.  
Η υπερευαισθησία PTs περιλαμβάνει προτιμώμενους όρους υπερευαισθησίας σε φάρμακα και υπερευαισθησίας.  
Οι αυξημένες τρανσαμινάσες περιλαμβάνουν τους ακόλουθους PTs: τρανσαμινάση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και υπερτρανσαμινασαιμία.  
Η δυσγευσία περιλαμβάνει PTs δυσγευσίας και διαταραχής γεύσης.  
Ο βήχας περιλαμβάνει PTs βήχα και παραγωγικού βήχα.  
Η δύσπνοια περιλαμβάνει PTs δύσπνοιας και δύσπνοιας κόπωσης.  
Η στοματίτιδα περιλαμβάνει PTs αφθώδους έλκους, εξέλκωσης του στόματος και στοματίτιδας.  
Το εξάνθημα περιλαμβάνει PTs ερυθήματος, αποφολιδωτικού εξανθήματος, εξανθήματος, εξανθήματος ερυθρηματώδους, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους και εξανθήματος κνησιμώδους.  
Η δερματίτιδα περιλαμβάνει PTs δερματίτιδας και δερματίτιδας αλλεργικής.  
Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει PTs εμβολής, πνευμονικής εμβολής, θρόμβωσης, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, θρόμβωσης κοίλης φλέβας και φλεβικής θρόμβωσης.
- <sup>β</sup> Τα καταχωρημένα εργαστηριακά δεδομένα παρουσιάζονται παρακάτω υπό την επικεφαλίδα *Αιματολογική τοξικότητα* και *Άλλα εργαστηριακά ευρήματα*.
- \* Όπως παρατηρήθηκε στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αιματολογική τοξικότητα*

Η αναιμία και οι άλλες αιματολογικές τοξικότητες ήταν γενικά χαμηλού βαθμού (βαθμός 1 ή 2 κατά CTCAE), ωστόσο υπήρχαν αναφορές συμβάντων βαθμού 3 κατά CTCAE και υψηλότερου. Η αναιμία ήταν η πιο συχνή βαθμού  $\geq 3$  κατά CTCAE ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες. Ο διάμεσος χρόνος της πρώτης εμφάνισης της αναιμίας ήταν περίπου 4 εβδομάδες (περίπου 7 εβδομάδες για συμβάντα βαθμού  $\geq 3$  κατά CTCAE). Η αναιμία αντιμετωπίστηκε με διακοπές δόσεων και μειώσεις δόσεων

(βλέπε παράγραφο 4.2) και όπου ενδείκνυται με μεταγγίσεις αίματος. Στις κλινικές μελέτες με το σκεύασμα των δισκίων, η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν 35,2% (βαθμού  $\geq 3$  κατά CTCAE 14,8%) και οι συχνότητες των προσωρινών διακοπών, μειώσεων και διακοπών των δόσεων λόγω αναιμίας ήταν 16,4%, 11,1% και 2,1%, αντίστοιχα· το 15,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη χρειάστηκαν μια ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος. Καταδείχθηκε μία σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ της ολαπαρίμπης και των μειώσεων στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (μειώσεις)  $\geq 2$  βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 21%, των απόλυτων ουδετερόφιλων 17%, των αιμοπεταλίων 5%, των λεμφοκυττάρων 26% και των λευκοκυττάρων 19% (όλοι % κατά προσέγγιση).

Η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων στον μέσο όγκο ερυθρών από χαμηλή ή φυσιολογική τιμή κατά την έναρξη σε πάνω από το ULN ήταν περίπου 51%. Τα επίπεδα φάνηκαν να επιστρέφουν στα φυσιολογικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και δεν φάνηκε να έχουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις.

Συνιστάται ο έλεγχος κατά την έναρξη και ακολούθως μηνιαία παρακολούθηση μέσω γενικών εξετάσεων αίματος για τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, καθώς και κατά διαστήματα στη συνέχεια για την παρακολούθηση κλινικά σημαντικών μεταβολών οποιασδήποτε παραμέτρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της δόσης ή μείωση της δόσης και/ή περαιτέρω θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία*

Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ) είναι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν όχι συχνά σε κλινικές μελέτες μονοθεραπείας στη θεραπευτική δόση, σε όλες τις ενδείξεις (0,9%). Η επίπτωση ήταν 0,5%, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων που αναφέρθηκαν κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας (ποσοστό υπολογιζόμενο με βάση τον συνολικό πληθυσμό ασφάλειας 18.576 ασθενών που εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση ολαπαρίμπης από του στόματος σε κλινικές μελέτες). Όλοι οι ασθενείς είχαν δυνητικούς παράγοντες συμβολής στην ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, έχοντας λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με παράγοντες πλατίνας. Πολλοί είχαν επίσης λάβει άλλους παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA και ακτινοθεραπεία. Η πλειοψηφία των αναφορών ήταν σε φορείς γαμετικής μετάλλαξης του γονιδίου προδιάθεσης καρκίνου του μαστού 1 ή 2 (*gBRCA1/2*). Η επίπτωση των περιπτώσεων ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με γαμετική μετάλλαξη *gBRCA1m* και *gBRCA2m* (1,6% και 1,2% αντίστοιχα). Μερικοί από τους ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου ή δυσπλασίας μυελού των οστών.

Σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που έφεραν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA*, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης έως την εξέλιξη της νόσου (μελέτη SOLO2, θεραπεία με ολαπαρίμπη  $\geq 2$  χρόνια στο 45% των ασθενών), η επίπτωση των ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 8% στους ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη και 4% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την παρακολούθηση 5 ετών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, 9 από τις 16 περιπτώσεις ΜΔΣ/ΟΜΛ εμφανίστηκαν μετά τη διακοπή της ολαπαρίμπης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της επιβίωσης. Η επίπτωση των ΜΔΣ/ΟΜΛ παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της παρατεταμένης συνολικής επιβίωσης στο σκέλος της ολαπαρίμπης και της όψιμης έναρξης των ΜΔΣ/ΟΜΛ. Ο κίνδυνος των ΜΔΣ/ΟΜΛ παραμένει χαμηλός στο πλαίσιο θεραπείας πρώτης γραμμής, όταν η θεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη χορηγείται μετά από μία γραμμή χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα για διάρκεια 2 ετών (1,5%) στη μελέτη SOLO1 κατά την παρακολούθηση 7 ετών και 1,1% στη μελέτη PAOLA-1 κατά την παρακολούθηση 5 ετών. Για τον μετριασμό και τη διαχείριση του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φλεβικά Θρομβοεμβολικά Συμβάντα*

Σε άνδρες, οι οποίοι έλαβαν ολαπαρίμπη συν αμπιρατερόνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον mCRPC (μελέτη PROpel), επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν 8% στο σκέλος της ολαπαρίμπης συν αμπιρατερόνης και 3,3% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν αμπιρατερόνης. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης σε αυτή τη μελέτη ήταν 170 ημέρες (εύρος: 12 έως 906 ημέρες). Η πλειοψηφία των ασθενών ανάρρωσε από το συμβάν και μπόρεσε να συνεχίσει την ολαπαρίμπη με την τυπική ιατρική θεραπεία.

Ασθενείς με σημαντική καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις πληροφορίες του προϊόντος για την αμπιρατερόνη για τα κριτήρια καρδιαγγειακού αποκλεισμού

(παράγραφος 4.4).

#### *Άλλα εργαστηριακά ευρήματα*

Στις κλινικές μελέτες με Lynparza η συχνότητα εμφάνισης των μετατοπίσεων (αυξήσεις)  $\geq 2$  βαθμούς κατά CTCAE από την αρχική τιμή της κρεατινίνης αίματος ήταν περίπου 11%. Δεδομένα από μία διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξαν διάμεση αύξηση έως και 23% από την αρχική τιμή, παραμένοντας σταθερή με τον χρόνο και επιστρέφοντας στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας, χωρίς εμφανή κλινικά επακόλουθα. Το 90% των ασθενών είχε τιμές κρεατινίνης βαθμού 0 κατά CTCAE κατά την έναρξη και 10% είχε βαθμού 1 κατά CTCAE κατά την έναρξη.

#### *Γαστρεντερική τοξικότητα*

Ναυτία γενικά αναφέρθηκε πολύ νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Έμετος αναφέρθηκε νωρίς, με την πρώτη εμφάνιση μέσα στους πρώτους δύο μήνες θεραπείας με Lynparza στην πλειοψηφία των ασθενών. Τόσο η ναυτία όσο και ο έμετος αναφερθήκαν ως διαλείποντα στην πλειοψηφία των ασθενών και μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης και/ή αντιεμετική θεραπεία. Αντιεμετική προφυλακτική θεραπεία δεν απαιτείται.

Στην πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του καρκίνου των ωοθηκών, οι ασθενείς εμφάνισαν συμβάντα ναυτίας (77% υπό ολαπαρίμπη, 38% υπό εικονικό φάρμακο), εμέτου (40% υπό ολαπαρίμπη, 15% υπό εικονικό φάρμακο), διάρροιας (34% υπό ολαπαρίμπη, 25% υπό εικονικό φάρμακο) και δυσπεψίας (17% υπό ολαπαρίμπη, 12% υπό εικονικό φάρμακο). Τα συμβάντα ναυτίας οδήγησαν σε διακοπή στο 2,3% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη (βαθμού 2 κατά CTCAE) και στο 0,8% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (βαθμού 1 κατά CTCAE)- το 0,8% και το 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη διέκοψε τη θεραπεία λόγω χαμηλού βαθμού (βαθμού 2 κατά CTCAE) εμέτου και δυσπεψίας, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη ή εικονικό φάρμακο δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω διάρροιας. Κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω εμέτου ή δυσπεψίας. Τα συμβάντα ναυτίας οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης και σε μειώσεις της δόσης στο 14% και 4%, αντίστοιχα, των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη. Τα συμβάντα εμέτου οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή στο 10% των ασθενών υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη- κανείς από τους ασθενείς υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη δεν εμφάνισε κάποιο συμβάν εμέτου που να οδηγήσει σε μείωση της δόσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς που δεν ανήκουν στην Καυκάσια φυλή είναι περιορισμένα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με ολαπαρίμπη. Δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι έλαβαν ημερήσια δόση δισκίων ολαπαρίμπης έως 900 mg σε διάστημα δύο ημερών. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Lynparza. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι γιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να πραγματοποιούν συμπτωματική αντιμετώπιση του ασθενούς.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XK01

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ολαπαρίμπη είναι ισχυρός αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP-1, PARP-2 και PARP-3), και έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει *in vitro* την ανάπτυξη επιλεγμένων σειρών καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη του όγκου *in vivo* είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα ή νέους ορμονικούς παράγοντες (NHA).

Τα ένζυμα PARP απαιτούνται για την αποτελεσματική επιδιόρθωση των απλών θραύσεων της αλύσου του DNA (μονόκλωνων θραύσεων) και ένα σημαντικό στάδιο της επιδιόρθωσης που επάγεται από το PARP-απαιτεί την αυτο-τροποποίηση και αποσύνδεση του PARP από το DNA μετά την τροποποίηση της χρωματίνης, για να διευκολυνθεί η πρόσβαση των ενζύμων επιδιόρθωσης μέσω εκτομής βάσης (BER). Όταν η ολαπαρίμπη συνδέεται στην ενεργό θέση του συνδεδεμένου με το DNA PARP, αποτρέπει την αποσύνδεση του PARP και το εγκλωβίζει στο DNA, αποτρέποντας την επιδιόρθωση. Σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται η δράση αυτή προκαλεί επίσης τον σχηματισμό θραύσεων της διπλής αλύσου (δίκλωνες θραύσεις) του DNA (DSB), όταν οι διχάλες αναδιπλασιασμού έρχονται σε επαφή με τις ενώσεις PARP-DNA. Σε φυσιολογικά κύτταρα, ο μηχανισμός επιδιόρθωσης μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού (HRR) είναι αποτελεσματικός στην επιδιόρθωση των θραύσεων αυτών της διπλής αλύσου του DNA. Στα καρκινικά κύτταρα με έλλειψη κρίσιμων λειτουργικών στοιχείων για αποτελεσματικό HRR, όπως *BRC1* ή 2, οι DSB του DNA δεν μπορούν να επιδιορθωθούν επακριβώς ή αποτελεσματικά, οδηγώντας σε ουσιαστική ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD). Στη θέση του ενεργοποιούνται μηχανισμοί επιρρεπείς σε σφάλματα, όπως η κλασσική μη ομόλογη επιδιόρθωση τελικής σύνδεσης (NHEJ), προκαλώντας υψηλού βαθμού γονιδιωματική αστάθεια. Μετά από έναν αριθμό κύκλων αναπαραγωγής, η γονιδιωματική αστάθεια ενδέχεται να φθάσει σε επίπεδα μη αντιστρεπτά και να επιφέρει θάνατο των καρκινικών κυττάρων, δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα ήδη έχουν υψηλό φορτίο βλαβών του DNA σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Ο μηχανισμός μέσω HRR μπορεί να κατασταλεί από άλλους μηχανισμούς, αν και η αιτιολογική αποκλίνουσα συμπεριφορά και διεισδυτικότητα δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η απουσία πλήρως λειτουργικού μηχανισμού μέσω HRR είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία στην πλατίνα στον καρκίνο των ωοθηκών και πιθανώς σε άλλους καρκίνους.

Σε *in vivo* μοντέλα με απώλεια της λειτουργικότητας του γονιδίου *BRC1/2*, η ολαπαρίμπη χορηγούμενη μετά από θεραπεία με πλατίνα επέφερε καθυστέρηση στην εξέλιξη του όγκου και αύξηση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πλατίνα που σχετίστηκε με την περίοδο θεραπείας συντήρησης με ολαπαρίμπη.

#### Συνδυασμένη αντικαρκινική δράση με NHAs

Προκλινικές μελέτες σε μοντέλα καρκίνου του προστάτη ανέφεραν συνδυασμένη αντικαρκινική δράση όταν οι αναστολείς PARP και οι ορμονικοί παράγοντες επόμενης γενιάς χορηγήθηκαν μαζί. Η PARP εμπλέκεται στη θετική συν-ρύθμιση της σηματοδότησης του υποδοχέα ανδρογόνου (AR), η οποία οδηγεί σε ενισχυμένη καταστολή γονιδίου στόχου AR όταν η σηματοδότηση PARP/AR συν-αναστέλλεται. Άλλες προκλινικές μελέτες ανέφεραν ότι η θεραπεία με NHAs αναστέλλει τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων HRR, επάγοντας επομένως ανεπάρκεια HRR και αυξημένη ευαισθησία στους αναστολείς PARP μέσω μη γενετικών μηχανισμών.

#### Ανίχνευση των μεταλλάξεων *BRC1/2*

Πρέπει να διεξάγεται γενετικός έλεγχος από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση μίας πιστοποιημένης μεθόδου. Σε διάφορες μελέτες πραγματοποιήθηκε τοπικός ή κεντρικός έλεγχος δειγμάτων αίματος ή όγκου για την ανίχνευση γαμετικών και/ή σωματικών μεταλλάξεων *BRC1/2*. Στις περισσότερες μελέτες εξετάστηκε DNA που ελήφθη από δείγμα ιστού ή αίματος, με τον έλεγχο του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) να χρησιμοποιείται για διερευνητικούς σκοπούς. Ανάλογα με τη δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε και τη συμφωνία διεθνούς ταξινόμησης, οι μεταλλάξεις *BRC1/2* ταυτοποιήθηκαν ως

επιβεβαιωμένη παθογόνος/ύποπτη ως παθογόνος μετάλλαξης ή παθογόνος/δυσνητικά παθογόνος. Η θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) μπορεί να προσδιοριστεί μέσω ανίχνευσης μεταλλάξεων *BRCA1/2* που ταυτοποιούνται ως επιβεβαιωμένη παθογόνος/ύποπτη ως παθογόνος μετάλλαξη ή παθογόνος/δυσνητικά παθογόνος. Η ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων θα μπορούσε να συνδυαστεί με τη θετική βαθμολογία HRD (παρακάτω) για τον προσδιορισμό της θετικής κατάστασης HRD.

#### Ανίχνευση γονιδιωματικής αστάθειας

Οι σχετιζόμενες με ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού (HR) γονιδιωματικές μεταβολές που διερευνήθηκαν στη μελέτη Paola-1 περιλαμβάνουν απώλεια ετεροζυγωτίας γονιδιωματικής κλίμακας, ανισορροπία αλληλομόρφων τελομερών και μετάθεση ευρείας κλίμακας, τα οποία είναι συνεχή μέτρα με προκαθορισμένα κριτήρια και βαθμολογία. Η σύνθετη βαθμολογία γονιδιωματικής αστάθειας (GIS, ονομάζεται επίσης βαθμολογία HRD) προσδιορίζεται όταν τα συνδυασμένα μέτρα και οι αντίστοιχες βαθμολογίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της έκτασης συγκεκριμένων γονιδιωματικών εκτροπών που συσσωρεύονται στα κύτταρα του όγκου. Η χαμηλότερη βαθμολογία καθορίζει τη χαμηλότερη πιθανότητα ανεπάρκειας HR των καρκινικών κυττάρων και η υψηλότερη βαθμολογία καθορίζει την υψηλότερη πιθανότητα ανεπάρκειας HR των καρκινικών κυττάρων κατά τη στιγμή της συλλογής δείγματος σε σχέση με την έκθεση του DNA σε βλαπτικούς παράγοντες. Πρέπει να χρησιμοποιούνται επικυρωμένα όρια αποκοπής δεδομένων για τον προσδιορισμό της θετικής κατάστασης GIS.

Η θετική κατάσταση HRD μπορεί να οριστεί από μια σύνθετη βαθμολογία GIS για γονιδιωματικές μεταβολές σχετιζόμενες με ανεπάρκεια HR που ελέγχονται από ένα έμπειρο εργαστήριο με τη χρήση μίας πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με μεταλλάξεις *BRC*A Μελέτη SOLO1

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο προχωρημένο (σταδίου III-IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη ή ενδομητριάδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*), έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, μελετήθηκαν σε μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη. Στη μελέτη αυτή, 391 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1, ώστε να λάβουν είτε Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR). Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της υποκείμενης νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια. Για τους ασθενείς που παρέμειναν σε πλήρη κλινική ανταπόκριση (δηλαδή καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου), η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας ήταν 2 χρόνια· ωστόσο, οι ασθενείς με ένδειξη της νόσου που παρέμενε σταθερή (δηλ. καμία ένδειξη εξέλιξης της νόσου) μπορούσαν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το Lynparza πέραν των 2 ετών.

Οι ασθενείς με γαμετικές ή σωματικές μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν προοπτικά είτε μέσω δοκιμασίας ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο (n=208) είτε μέσω κεντρικής δοκιμασίας (n=181) είτε και μέσω δοκιμασίας δείγματος όγκου σε τοπικό εργαστήριο (n=2). Μέσω κεντρικού ελέγχου ταυτοποιήθηκαν παθογόνες ή δυσνητικά παθογόνες μεταλλάξεις στο 95,3% (365/383) και 4,7% (18/383) των ασθενών αντίστοιχα. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 5,5% (21/383) των τυχαιοποιημένων ασθενών. Η κατάσταση γαμετικής μετάλλαξης *gBRCAm* των ασθενών που εντάχθηκαν μέσω ελέγχου με τοπική δοκιμασία επιβεβαιώθηκε εκ των υστέρων από κεντρική δοκιμασία. Η αναδρομική εξέταση των ασθενών με διαθέσιμα δείγματα όγκων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας κεντρική δοκιμασία και παρείχε επιτυχή αποτελέσματα σε 341 ασθενείς, εκ των οποίων το 95% είχε μία επιλέξιμη μετάλλαξη (γνωστή [n=47] ή δυσνητικά παθογόνα [n=277]), και 2 ασθενείς με άγριου τύπου *gBRCA* γονίδιο (*gBRCAwt*) επιβεβαιώθηκε ότι έφεραν μόνο σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου *BRCA* (*sBRCAm*). Υπήρχαν 389 ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCA1/2m* και 2 ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις *BRCA1/2m* στη μελέτη SOLO1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 53 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 85% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ορώδης (96%), ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (78%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το εξήντα τρία (63%) των ασθενών είχαν υποβληθεί σε αρχική ογκομειωτική χειρουργική επέμβαση και εξ αυτών η πλειοψηφία (75%) δεν παρουσίαζε υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Ενδιάμεση χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου διεξήχθη στο 35% των ασθενών και εξ αυτών το 82% δεν παρουσίαζε υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Επτά ασθενείς, όλοι σταδίου IV, δεν υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Δεν υπήρχαν ενδείξεις νόσου κατά την ένταξη στην μελέτη (CR), όπως καθορίζονται από τον ερευνητή χωρίς καμία ακτινολογική ένδειξη της νόσου και καρκινικό αντιγόνο 125 (CA-125) εντός φυσιολογικών ορίων, στο 73% και 77% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η PR που ορίζεται ως η παρουσία οποιονδήποτε μετρήσιμων ή μη μετρήσιμων αλλοιώσεων κατά την αρχική εκτίμηση ή αυξημένου CA-125, αναφέρθηκε στο 27% και 23% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το ενενήντα τρία τοις εκατό (93%) των ασθενών τυχαιοποιήθηκαν εντός 8 εβδομάδων από την τελευταία δόση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με μεβασιζουμάμπη αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στους ασθενείς υπό ολαπαρίμπη, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με μεβασιζουμάμπη. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σωματικές μεταλλάξεις *BRCΑ*.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη, η οποία καθορίζεται από την αξιολόγηση του ερευνητή, με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1, ή τον θάνατο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τη συνολική επιβίωση (OS), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη διακοπή της θεραπείας ή τον θάνατο (TDT), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL). Οι όγκοι των ασθενών αξιολογούνταν κατά την ένταξη και κάθε 12 εβδομάδες για 3 χρόνια, και στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες σε σχέση με την ημερομηνία τυχαιοποίησης, μέχρι την αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

Η μελέτη κατέδειξε μία κλινικά σημαίνουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον ερευνητή για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση του ερευνητή για την PFS τεκμηριώθηκε και με αξιολόγηση από τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση (BICR) της PFS. Μια περιγραφική ανάλυση που διεξήχθη επτά χρόνια μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενή κατέδειξε ένα κλινικά σημαντικό όφελος της OS που ευνόησε αριθμητικά το σκέλος της ολαπαρίμπης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στα Σχήματα 1 και 2.

**Πίνακας 2 Δεδομένα αποτελεσματικότητας για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο BRCA1/2m καρκίνο των ωοθηκών στη μελέτη SOLO1**

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd	Εικονικό φάρμακο <sup>γ</sup>
<b>PFS (51% ωρίμανση)<sup>α</sup></b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	13,8
HR (95% CI) <sup>β</sup>	0,30 (0,23-0,41)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p<0,0001	
<b>PFS2 (31% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	41,9
HR (95% CI) <sup>γ</sup>	0,50 (0,35-0,72)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0002	
<b>OS (38% ωρίμανση)<sup>δ</sup></b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	75,2
HR (95% CI) <sup>β</sup>	0,55 (0,40-0,76)	
<b>TFST (60% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	64,0	15,1
HR (95% CI) <sup>γ</sup>	0,37 (0,28-0,48)	

<sup>α</sup> Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan –Meier, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι εξέλιξης στους 24 και 36 μήνες ήταν 74% και 60% για την ολαπαρίμπη έναντι 35% και 27% για το εικονικό φάρμακο· ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 41 μήνες για αμφότερα τα σκέλη της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου.

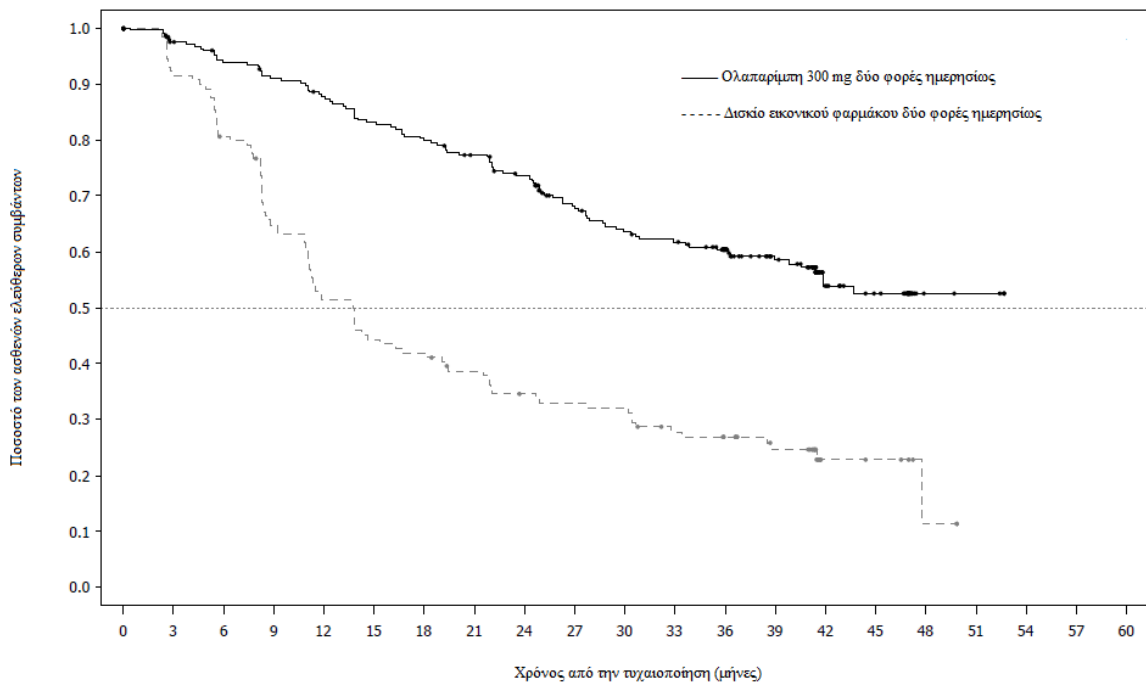
<sup>β</sup> Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) ως συμμεταβλητή.

<sup>γ</sup> Από τους 97 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, οι οποίοι έλαβαν επακόλουθη θεραπεία, οι 58 (60%) έλαβαν έναν PARP αναστολέα.

<sup>δ</sup> Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan – Meier, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ζωντανοί στους 84 μήνες ήταν 67% για την ολαπαρίμπη έναντι 47% για το εικονικό φάρμακο.

bd Δύο φορές ημερησίως, NR Δεν επιτεύχθηκε, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, PFS2 Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, OS Συνολική επιβίωση, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας ή τον θάνατο.

**Σχήμα 1 SOLO1: Kaplan Meier Διάγραμμα για την PFS σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο *BRCA1/2m* καρκίνο των ωθηκών (51% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση από τον ερευνητή)**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Δισκίο ολαπαρίμπης 300 mg δύο φορές ημερησίως

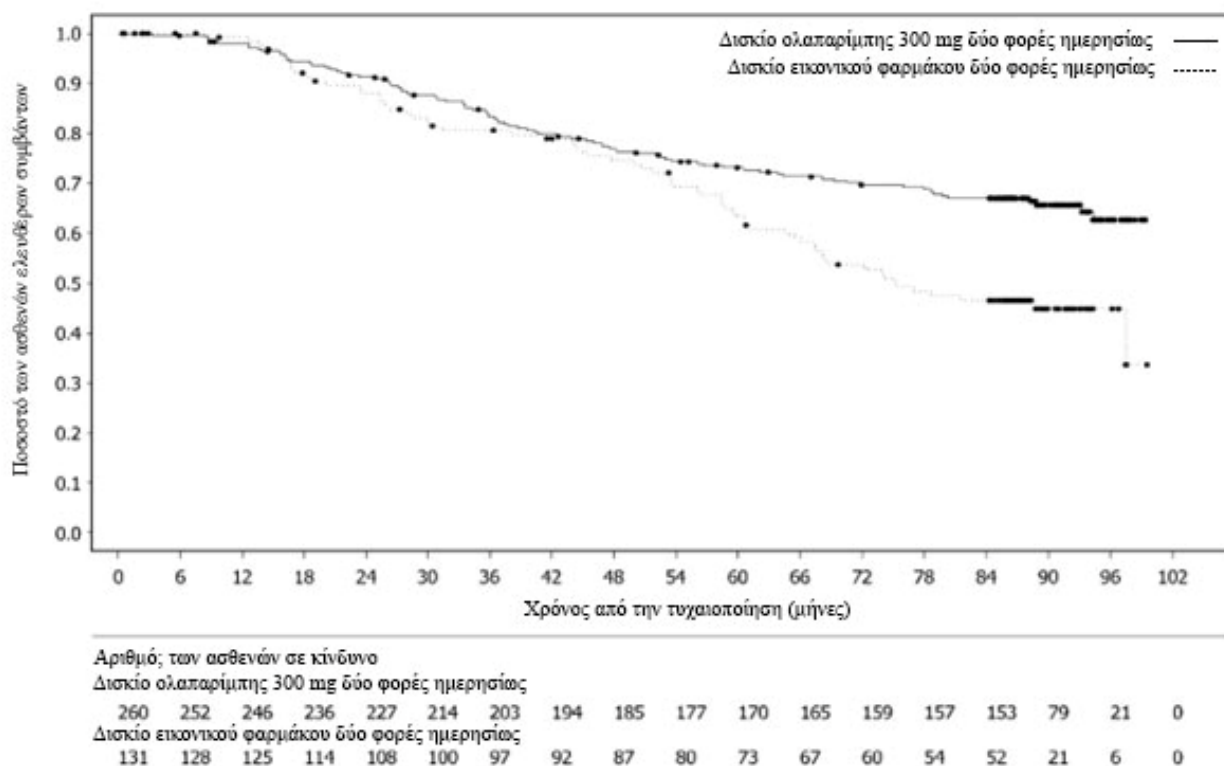
260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Δισκίο εικονικού φαρμάκου δύο φορές ημερησίως

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Σχήμα 2

**SOLO1: Kaplan Meier Διάγραμμα για την OS σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με προχωρημένο *BRCA1/2m* καρκίνο των ωοθηκών (38% ωρίμανση)**



Τα αποτελέσματα παρουσίαζαν συνέπεια και στις υποομάδες ασθενών με παρουσία της νόσου κατά την ένταξή τους στην μελέτη. Οι ασθενείς με CR καθορισμένη από τον ερευνητή είχαν HR 0,34 (95% CI 0,24-0,47), η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση δεν επιτεύχθηκε για την ολαπαρίμπη έναντι 15,3 μηνών για το εικονικό φάρμακο. Στους 24 και 36 μήνες, αντίστοιχα, το 68% και το 45% των ασθενών παρέμειναν σε πλήρη ανταπόκριση CR στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 34% και το 22% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς με PR κατά την ένταξη στη μελέτη παρουσίασαν HR 0,31 για την PFS (95% CI 0,18, 0,52, διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου 30,9 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 8,4 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς με PR κατά την ένταξη στη μελέτη είτε πέτυχαν CR (15% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 4% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε 24 μήνες, παρέμειναν σε CR στους 36 μήνες) είτε παρουσίασαν περαιτέρω PR/σταθερή νόσο (43% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 15% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στους 24 μήνες, το 17% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 15% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στους 36 μήνες). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν πρόοδο εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ήταν 3,5% για την ολαπαρίμπη και 8,4% για το εικονικό φάρμακο.

#### Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνου των ωοθηκών Μελέτη SOLO2

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης, μελετήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με PSR καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια *BRCA1/2*. Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) λαμβανόμενο μέχρι την εξέλιξη με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε 295 ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη ή ενδομητρώδη PSR καρκίνο των ωοθηκών (2: 1 τυχαιοποίηση: 196 ολαπαρίμπη και 99 εικονικό φάρμακο), οι οποίοι πέτυχαν ανταπόκριση (CR ή PR) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα.

Εντάχθηκαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερα σχήματα που περιείχαν πλατίνα και των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει >6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με

βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεβεσισζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μετάλλαξη *gBRCA1/2m* κατά την αρχική εκτίμηση. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad είτε από τη δοκιμασία δείγματος όγκου χρησιμοποιώντας τοπική δοκιμασία. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 4,7% (14/295) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος σε >80% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ορώδης (>90%), ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 55% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το 45% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 61% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 39% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (81%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας >12 μήνες στο 60% και >6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 47% και μερική στο 53% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 17% και το 20% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μεβεσισζουμάμπη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS που καθορίζεται από την αξιολόγηση του ερευνητή, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τον PFS2, τη OS, τον TDT, τον TFST, τον TSST και τη HRQoL.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με HR 0,30 (95% CI 0,22-0,41,  $p < 0,0001$ , διάμεσος χρόνος 19,1 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 5,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Η αξιολόγηση του ερευνητή για την PFS τεκμηριώθηκε με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση της PFS (HR 0,25, 95% CI 0,18-0,35,  $p < 0,0001$ , διάμεσος χρόνος 30,2 μήνες για την ολαπαρίμπη και 5,5 μήνες για το εικονικό φάρμακο). Στα 2 χρόνια, το 43% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε ελεύθερο εξέλιξης σε σύγκριση με το 15% ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη *gBRCA1/2m* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2 παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 και το Σχήμα 3.

**Πίνακας 3 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη *gBRCA1/2m* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2**

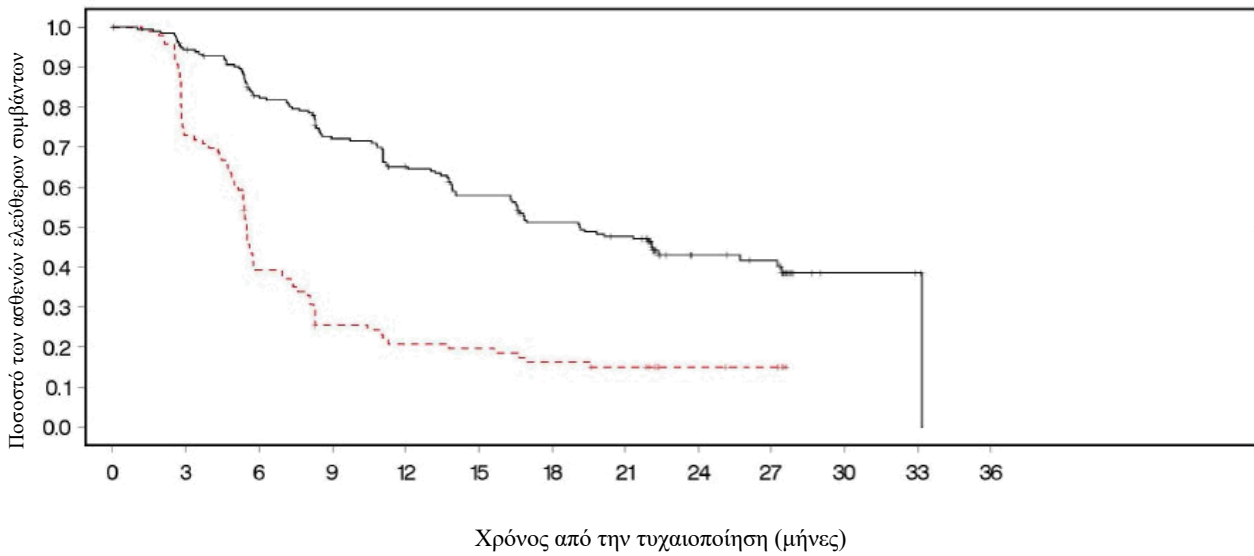
	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
<b>PFS (63% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (>6-12 μήνες και >12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ως συμμεταβλητές.

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, CI Διάστημα εμπιστοσύνης

**Σχήμα 3**

**SOLO2: Kaplan Meier Διάγραμμα για την PFS σε ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR (63% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή)**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

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

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση

Κατά την τελική ανάλυση της OS (61% ωρίμανση), η αναλογία κινδύνου HR ήταν 0,74 (95% CI 0,54-1,00,  $p=0,0537$ , διάμεση τιμή 51,7 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 38,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο), η οποία δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία TFST και PSF2 κατέδειξαν μια παραμένουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα των OS, TFST και PFS2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 4.



**Πίνακας 4** Σύνοψη των βασικών εκβάσεων των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για ασθενείς με μετάλλαξη *gBRCA1/2m* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της μελέτης SOLO2

	Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο bd	Εικονικό φάρμακο
<b>OS (61% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,74 (0,54-1,00)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0537	
<b>TFST (71% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	27,4 (22,6-31,1)	7,2 (6,3-8,5)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,37 (0,28-0,48)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,0001	
<b>PFS2 (40% ωρίμανση)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p=0,0002	

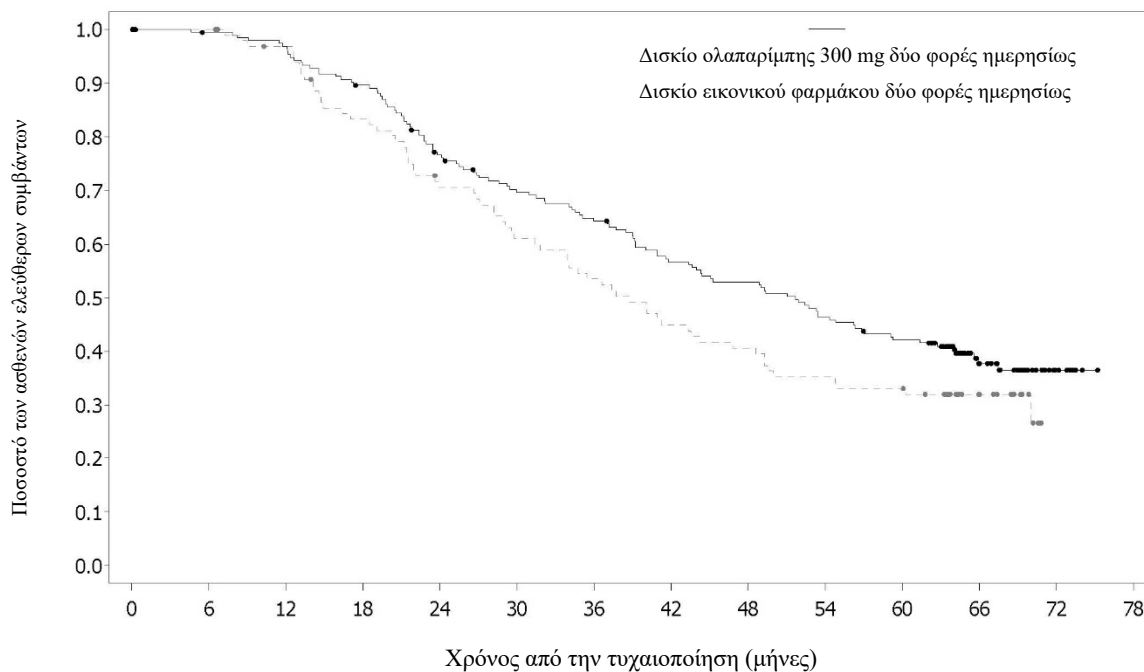
\* Δεν ελέγχθηκε για πολλαπλότητα

<sup>a</sup> HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, που συμπεριέλαβε την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα (CR ή PR) και το χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (>6-12 μήνες και >12 μήνες) στην προτελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ως συμμεταβλητές.

bd Δύο φορές ημερησίως, NR Δεν επιτεύχθηκε, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, PFS2 Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

**Σχήμα 4**

**SOLO2: Kaplan-Meier διάγραμμα για την OS σε ασθενείς με μετάλλαξη gBRCA1/2m σε καρκίνο των ωοθηκών PSR (61% ωρίμανση δεδομένων)**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Δισκίο ολαπαρίμπης 300 mg δύο φορές ημερησίως

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Δισκίο εικονικού φαρμάκου δύο φορές ημερησίως

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη με μετρήσιμη νόσο (βλάβες στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), επιτεύχθηκε ένα ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του 41% στο σκέλος του Lynparza έναντι 17% για το εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν Lynparza, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη με ενδείξεις παρουσίας της νόσου (βλάβες στόχος ή μη στόχος κατά την αρχική εκτίμηση), το 15,0% παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση σε σύγκριση με το 9,1% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,4 μήνες για την ολαπαρίμπη και 5,6 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπης των 300 mg bd. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων, των διακοπών λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος της δόσης ήταν 45,1%, 25,1% και 10,8% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές της δόσης ανέκυσαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες και οι μειώσεις των δόσεων μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν αναιμία, ναυτία και έμετος.

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως εκτιμάται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον TOI της FACT-O.

**Μελέτη 19 (D0810C00019)**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης στη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων των ωαγωγών ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου μετά από θεραπεία με δύο ή περισσότερα σχήματα που περιελάμβαναν πλατίνα μελετήθηκαν σε μία Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 19). Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συντήρησης με Lynparza χορηγούμενη μέχρι την εξέλιξη της νόσου με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε

265 (136 σε ολαπαρίμπη και 129 σε εικονικό φάρμακο) PSR ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που πέτυχαν ανταπόκριση (CR ή PR) έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.0. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την OS (συνολική επιβίωση), το DCR (ποσοστό ελέγχου της νόσου) οριζόμενο ως CR/PR + SD (σταθερή νόσος), την HRQoL (σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής) και τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα. Πραγματοποιήθηκαν επίσης διερευνητικές αναλύσεις TFST και TSST.

Εντάχθηκαν ασθενείς, των οποίων η νόσος είχε υποτροπιάσει >6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της προτελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Η ένταξη δεν απαιτούσε τεκμηριωμένη μετάλλαξη *BRCA1/2* (για ορισμένους ασθενείς η κατάσταση μετάλλαξης του *BRCA* ανιχνεύθηκε αναδρομικά). Οι ασθενείς δεν έπρεπε να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ολαπαρίμπη ή άλλο αναστολέα PARP. Οι ασθενείς μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, με εξαίρεση το σχήμα ακριβώς πριν από την τυχαιοποίηση. Η επανέναρξη της θεραπείας με την ολαπαρίμπη δεν επιτράπη μετά από εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με ολαπαρίμπη.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad είτε από τη δοκιμασία δείγματος όγκου της σε Foundation Medicine. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 7,4% (10/136) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη σε αμφότερα τα σκέλη. Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 86% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης, το 44% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας με το 56% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, το 49% των ασθενών είχαν λάβει μόνο 2 προηγούμενες γραμμές με το 51% να έχει λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (77%), δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας 2 έως 4. Το διάστημα ελεύθερο πλατίνας ήταν διάρκειας >12 μήνες στο 60% και 6-12 μήνες στο 40% των ασθενών. Η ανταπόκριση στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνα ήταν πλήρης στο 45% και μερική στο 55% των ασθενών. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 6% και το 5% αντίστοιχα των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μπεβασιζουμάμπη.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον συνολικό πληθυσμό με αναλογία κινδύνου 0,35 (95% CI 0,25-0,49,  $p < 0,00001$  διάμεσος χρόνος 8,4 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 4,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην τελική ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων (data cut off) [DCO] 9 Μαΐου 2016), για την OS με 79% ωρίμανση η αναλογία κινδύνου συγκρίνοντας την ολαπαρίμπη με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% CI 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  [δεν εκπληρώθηκε το προκαθορισμένο επίπεδο σημαντικότητας του  $< 0,0095$ ], διάμεσος χρόνος 29,8 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 27,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη, το 23,5% ( $n = 32/136$ ) των ασθενών παρέμεινε σε θεραπεία για  $\geq 2$  χρόνια σε σύγκριση με το 3,9% ( $n = 5/128$ ) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αν και οι αριθμοί των ασθενών ήταν περιορισμένοι, το 13,2% ( $n = 18/136$ ) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ολαπαρίμπη παρέμεινε υπό θεραπεία για  $\geq 5$  χρόνια σε σύγκριση με το 0,8% ( $n = 1/128$ ) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδας ταυτοποίησε τις ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA1/2* ( $n = 136$ , 51,3%, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών που ταυτοποιήθηκαν με σωματική μετάλλαξη *BRCA1/2* του όγκου) ως την υποομάδα που είχε το μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη μονοθεραπεία συντήρησης με ολαπαρίμπη. Όφελος παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με αγρίου τύπου/παραλλαγές *BRCA1/2* αβέβαιης σημασίας (*BRCA1/2wt/VUS*), αν και σε μικρότερο βαθμό. Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας.

Μία σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη των *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 5 και το Σχήμα 5.

**Πίνακας 5 Σύνοψη της έκβασης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της Μελέτης 19**

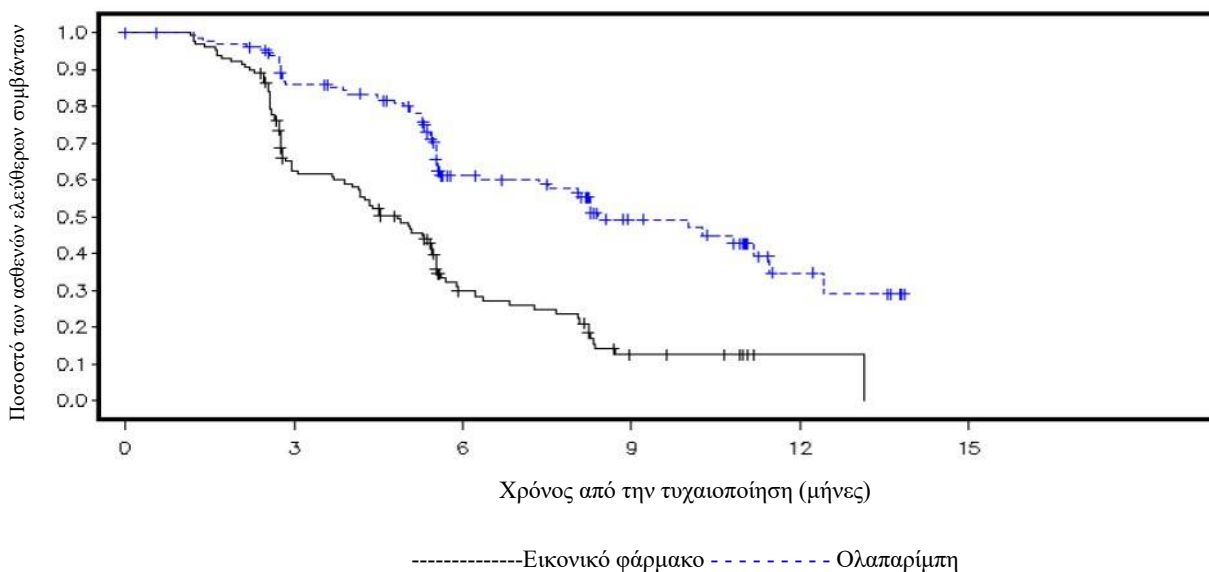
	Όλες οι ασθενείς <sup>α</sup>		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο
<b>PFS – DCO 30 Ιουνίου 2010</b>						
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) <sup>β</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P τιμή (αμφίπλευρη)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>α</sup> Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη των *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* και *BRCA1/2* κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, δεν φαίνεται στον πίνακα).

<sup>β</sup> HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, NR Δεν επιτεύχθηκε.

**Σχήμα 5 Μελέτη 19: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS στην πλήρη ανάλυση συνόλου (58% ωρίμανση δεδομένων-αξιολόγηση ερευνητή) DCO 30 Ιουνίου 2010**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

136	106	53	24	7	0	Ολαπαρίμπη
129	72	24	7	1	0	Εικονικό φάρμακο

DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση

Μία σύνοψη των βασικών εκβάσεων του δευτερεύοντος στόχου για ασθενείς με μετάλλαξη των *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR στη Μελέτη 19 παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και για όλες τις ασθενείς στη Μελέτη 19 στον Πίνακα 6 και το Σχήμα 6.

**Πίνακας 6 Σύνοψη των βασικών εκβάσεων των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων για όλες τις ασθενείς και τις ασθενείς με μετάλλαξη *BRCA1/2* και *BRCA1/2wt/VUS* σε καρκίνο των ωοθηκών PSR της Μελέτης 19**

	Όλες οι ασθενείς <sup>α</sup>		<i>BRCA1/2</i> -μετάλλαξη		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο	Ολαπαρίμπη	Εικονικό φάρμακο
<b>OS - DCO 09 Μαΐου 2016</b>						
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>γ</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	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% CI) <sup>β</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>TFST – DCO 09 Μαΐου 2016</b>						
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	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% CI) <sup>β</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

\* Δεν εφαρμόστηκε στρατηγική πολλαπλών δοκιμών για την ανάλυση υποομάδας ή για τους TFST όλων των ασθενών.

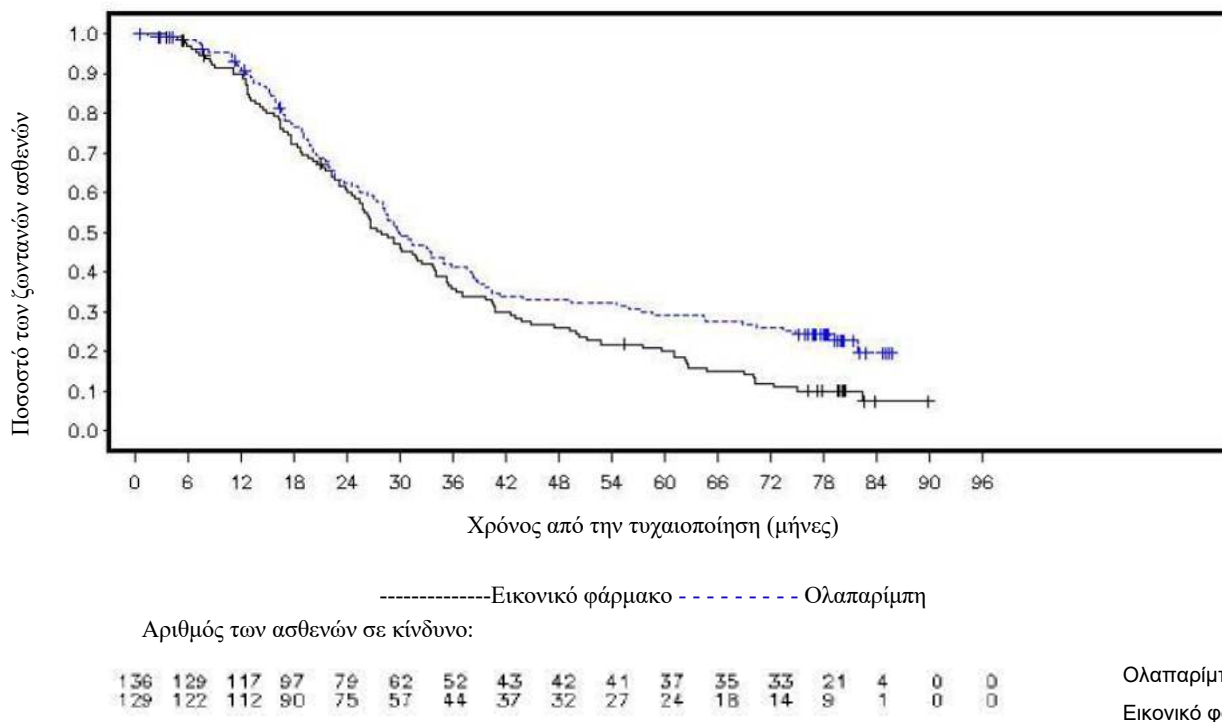
<sup>α</sup> Όλοι οι ασθενείς αποτελούνται από τις ακόλουθες υποομάδες: με μετάλλαξη των *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* και *BRCA1/2* κατάσταση μη γνωστή (11 ασθενείς με κατάσταση μη γνωστή, ως ξεχωριστή υποομάδα στον πίνακα).

<sup>β</sup> HR= Αναλογία κινδύνου. Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox με παράγοντες για τη θεραπεία, την εθνοτική προέλευση, την ευαισθησία στην πλατίνα και την ανταπόκριση στην τελευταία θεραπεία με πλατίνα.

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

OS Συνολική επιβίωση, DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, TFST Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας ή τον θάνατο.

**Σχήμα 6 Μελέτη 19: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την OS στην πλήρη ανάλυση συνόλου (79% ωρίμανση) DCO 09 Μαΐου 2016**



DCO Αποκοπή δεδομένων, FAS Πλήρης ανάλυση συνόλου, OS Συνολική επιβίωση

Κατά τη στιγμή της ανάλυσης της PFS, η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 8 μήνες για την ολαπαρίμπη και 4 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των ασθενών παρέμεινε στη δόση έναρξης ολαπαρίμπης. Η συχνότητα των προσωρινών διακοπών, των μειώσεων και των διακοπών της δόσης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ήταν 34,6%, 25,7% και 5,9% αντίστοιχα. Οι προσωρινές διακοπές και οι μειώσεις της δόσης ανέκυψαν συχνότερα μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της δόσης ή στη μείωση της δόσης ήταν ναυτία, αναιμία, έμετος, ουδετεροπενία και κόπωση. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της αναιμίας ήταν 22,8% (βαθμού  $\geq 3$  κατά CTCAE 7,4%).

Τα δεδομένα για την έκβαση των αποτελεσμάτων (PRO) που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς δεν δείχνουν καμία διαφορά για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όπως μετρείται από τη μεταβολή από την αρχική τιμή στον TOI της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας – Καρκίνος Ωοθηκών (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian, FACT-O).

### Μελέτη OPINION

Η OPINION, μια Φάσης IIIb μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη, διερεύνησε την ολαπαρίμπη ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μετά από 2 ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και οι οποίοι δεν είχαν γνωστή παθογόνο ή πιθανά παθογόνο μετάλλαξη *gBRCA*. Εντάχθηκαν ασθενείς των οποίων η νόσος ήταν σε ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική απόκριση (PR)) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Συνολικά, εντάχθηκαν 279 ασθενείς και έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπη σε αυτή τη μελέτη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Με βάση την κεντρική δοκιμασία, το 90,7% επιβεβαιώθηκε με κατάσταση μη *gBRCAm*, επιπλέον το 9,7% ταυτοποιήθηκε ως *sBRCAm*.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS), η οποία καθορίζεται

από την αξιολόγηση του ερευνητή, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST v1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS).

Η ολαπαρίμπη, όταν χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία συντήρησης, κατέδειξε κλινική δράση σε ασθενείς με μη *gBRCAm* ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών. Κατά την ανάλυση της τελικής συνολικής επιβίωσης (DCO 17 Σεπτεμβρίου 2021), τα δεδομένα της συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 52,3% ώριμα.

Μια περίληψη της πρωτεύουσας PFS και της δευτερεύουσας αντικειμενικής έκβασης OS για ασθενείς με μη *gBRCAm* ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα (PSR) καρκίνο των ωοθηκών στη μελέτη OPINION παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7 Περίληψη βασικών αντικειμενικών εκβάσεων για μη-*gBRCAm* ασθενείς με PSR καρκίνο των ωοθηκών στη μελέτη OPINION**

	<b>Ολαπαρίμπη δισκία 300 mg bd</b>
<b>PFS (75% ωρίμανση) (DCO 2 Οκτωβρίου 2020)</b>	
Αριθμός των συμβάντων: συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	210: 279 (75,3)
Διάμεση PFS (95% CI), μήνες <sup>a</sup>	9.2 (7,6, 10,9)
<b>OS (52,3% ωρίμανση) (DCO 17 Σεπτεμβρίου 2021)</b>	
Αριθμός των συμβάντων: συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	146: 279 (52,3)
Διάμεση OS (95% CI), μήνες <sup>a</sup>	32,7 (29,5, 35,3)

<sup>a</sup> Υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την τεχνική Kaplan-Meier.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τη διάμεση PFS και OS προήλθαν με βάση τη μέθοδο Brookmeyer Crowley.

bd Δύο φορές ημερησίως, PFS Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση, OS Συνολική επιβίωση DCO Αποκοπή δεδομένων, CI Διάστημα εμπιστοσύνης

### Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του HRD-θετικού προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών

#### *Μελέτη PAOLA-1*

Η PAOLA-1 ήταν μια Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Lynparza (300 mg [2 x 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση) έναντι εικονικού φαρμάκου συν μπεβασιζουμάμπης για τη θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου (σταδίου III-IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, των ωαγωγών ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου, έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα και μπεβασιζουμάμπη. Η θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη ήταν για συνολικά έως 15 μήνες/22 κύκλους, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου που χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία και που χορηγήθηκε ως συντήρηση.

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 806 ασθενείς (τυχαιοποίηση 2:1: 537 υπό ολαπαρίμπη/μπεβασιζουμάμπη: 269 υπό εικονικό φάρμακο/μπεβασιζουμάμπη), οι οποίες δεν είχαν καμία ένδειξη της νόσου (NED) λόγω πλήρους χειρουργικής εκτομής ή οι οποίες είχαν πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική απόκριση (PR), έπειτα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα και μπεβασιζουμάμπη. Οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 4 και 9 κύκλους το μέγιστο, με την πλειοψηφία (63%) να έχει λάβει 6 κύκλους χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα-ταξάνη, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 2 κύκλων μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με τους 3 τελευταίους κύκλους χημειοθεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων μπεβασιζουμάμπης πριν από την τυχαιοποίηση ήταν 5.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση την έκβαση της θεραπείας πρώτης γραμμής (χρονοδιάγραμμα και έκβαση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα) και την κατάσταση μετάλλαξης *BRCA* του όγκου (*tBRCAm*) που καθορίστηκε από προοπτική



τοπική δοκιμασία. Οι ασθενείς συνέχισαν τη μετρεβασίζουμάμπη στο πλαίσιο της συντήρησης και ξεκίνησαν θεραπεία με Lynparza μετά από τουλάχιστον 3 εβδομάδες και έως 9 εβδομάδες το μέγιστο έπειτα από την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης χημειοθεραπείας τους. Η θεραπεία με το Lynparza συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 χρόνια. Οι ασθενείς, οι οποίες κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού μπορούσαν να επωφεληθούν περαιτέρω από τη συνέχιση της θεραπείας, μπορούσαν να λάβουν θεραπεία πέραν των 2 ετών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ αμφοτέρων των σκελών στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) και στις υποομάδες που καθορίζονται από βιοδείκτες μέσω της *tBRCAm* (προοπτικά και αναδρομικά καθορισμένη), τη βαθμολογία GIS και την κατάσταση HRD (ορίζεται σε αυτή τη μελέτη με τον συνδυασμό και των δύο βιοδεικτών). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη συνολικά. Οι περισσότερες ασθενείς σε αμφοτέρα τα σκέλη παρουσίαζαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (70%). Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν ο πρωταρχικός όγκος στο 86% των ασθενών. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ορώδης (96%) και ενδομητριοειδής ιστολογία αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών. Οι περισσότερες ασθενείς διαγνώστηκαν στο στάδιο IIIC κατά FIGO (63%). Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα και μετρεβασίζουμάμπη. Οι ασθενείς δεν περιορίστηκαν από τη χειρουργική έκβαση με το 63% να έχει πλήρη κυτταρομείωση κατά την αρχική ή την ενδιάμεση χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου και το 37% να έχει υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Τριάντα τοις εκατό (30%) των ασθενών σε αμφοτέρα τα σκέλη είχαν *tBRCAm* κατά τη διαλογή. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στις υποομάδες του βιοδείκτη ήταν συνεπή με εκείνα του πληθυσμού ITT. Στην υποομάδα με θετική HRD, το 65% των ασθενών είχε πλήρη κυτταρομείωση και το 35% των ασθενών είχε υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσο. Στον συνολικό εγγεγραμμένο πληθυσμό ασθενών, το 30% των ασθενών και στα δύο σκέλη είχαν *tBRCAm* (παθολόγος/νοσολόγος μετάλλαξη) κατά τη διαλογή μέσω τοπικής δοκιμασίας και για το 4% η κατάσταση μετάλλαξης *BRCA* του όγκου (*tBRCAm*) δεν ήταν γνωστή. Η αναδρομική ανάλυση των διαθέσιμων κλινικών δειγμάτων πραγματοποιήθηκε στο 97% των ασθενών για επιβεβαίωση της κατάστασης *tBRCAm* και διερεύνηση της βαθμολογίας της γονιδιωματικής αστάθειας, όπως περιγράφεται παραπάνω. Μεταξύ ασθενών που δεν είχαν *tBRCAm*, το 29% (19% του συνολικού πληθυσμού) είχε θετική GIS προκαθορισμένη σε αυτή τη μελέτη ως σύνθετη βαθμολογία  $\geq 42$ . Όταν συνδυάστηκαν η κατάσταση *tBRCAm* και η θετική βαθμολογία GIS, οι ασθενείς με HRD-θετική, HRD-αρνητική και HRD μη γνωστή κατάσταση στους όγκους τους αντιπροσώπευαν το 48%, το 34% και το 18% του συνολικού πληθυσμού των ασθενών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη, η οποία καθορίζεται από την αξιολόγηση του ερευνητή, χρησιμοποιώντας τα τροποποιημένα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1, ή τον θάνατο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τη συνολική επιβίωση (OS), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας ή τον θάνατο (TFST) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL). Οι ασθενείς είχαν αξιολογήσει του όγκου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 κατά την έναρξη και κάθε 24 εβδομάδες (CT (αξονική τομογραφία)/MRI (μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) στις 12 εβδομάδες σε περίπτωση κλινικής εξέλιξης ή εξέλιξης του CA 125 (καρκινικό αντιγόνο 125)) για έως 42 μήνες ή μέχρι την αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της στον πληθυσμό με πρόσθεση θεραπείας (ITT) επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή για την ολαπαρίμπη/μετρεβασίζουμάμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μετρεβασίζουμάμπη (HR 0,59, 95% CI 0,49-0,72,  $p < 0,0001$  διάμεση διάρκεια 22,1 μηνών για την ολαπαρίμπη/μετρεβασίζουμάμπη έναντι 16,6 μηνών για το εικονικό φάρμακο/μετρεβασίζουμάμπη). Αυτό ήταν συνεπές με μια ανάλυση της PFS μέσω BICR. Ωστόσο, οι ασθενείς που ορίστηκαν ως θετικοί σε βιοδείκτη (*tBRCAm*, GIS, HRD κατάσταση θετική ορίζονται ως *tBRCAm* και/ή GIS θετική) επωφελήθηκαν στο μεγαλύτερο βαθμό.

Η τελική ανάλυση του PFS2 (Αποκοπή Δεδομένων DCO 22 Μαρτίου 2020, 53% ωρίμανση) στον συνολικό πληθυσμό ήταν στατιστικά σημαντική (HR 0,78, 95% CI 0,64-0,95,  $p = 0,0125$  με διάμεση διάρκεια 36,5 μήνες για την ολαπαρίμπη/μετρεβασίζουμάμπη έναντι 32,6 μηνών για το εικονικό

φάρμακο/μπεβασιζουμάμπη).

Κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης OS (Αποκοπή Δεδομένων DCO 22 Μαρτίου 2022) στους ασθενείς με θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού HRD (tBRCAm και/ή GIS), υπήρξε αριθμητική βελτίωση στη συνολική επιβίωση OS με το σκέλος της ολαπαρίμπης/μπεβασιζουμάμπης έναντι του σκέλους εικονικού φαρμάκου/μπεβασιζουμάμπης (βλέπε Πίνακα 8).

Στην tBRCAm ως τυχαιοποιημένη υποομάδα (241/806 ασθενείς), η διάμεση τιμή PFS για το σκέλος ολαπαρίμπης/μπεβασιζουμάμπης ήταν 37,2 μήνες έναντι 22,0 μηνών για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου/μπεβασιζουμάμπης (HR=0,34, 95% CI 0,23, 0,51). Στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (Αποκοπή Δεδομένων DCO 22 Μαρτίου 2022), η tBRCAm ως τυχαιοποιημένη υποομάδα καταδεικνύει μια αριθμητική μείωση στον κίνδυνο θανάτου για την ολαπαρίμπη/μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/μπεβασιζουμάμπη (HR 0,63, 95% CI 0,41, 0,97).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ανάλυση υποομάδας άλλων βιοδεικτών βασίζονται σε δείγματα όγκων που ελέγχθηκαν αναδρομικά και παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8** Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας για ασθενείς με θετική κατάσταση ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) που καθορίζεται είτε από tBRCAm και/είτε GIS σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών στη μελέτη PAOLA-1

	tBRCAm <sup>*, γ</sup> (n=235)		GIS θετική (HRD θετική εξαιρουμένης της tBRCAm) <sup>*, δ</sup> (n=152)		HRD θετική <sup>*</sup> (n=387)	
	Ολαπαρίμπη /μπεβασιζου μάμπη	Εικονικό φάρμακο/ μπεβασιζουμ άμπη	Ολαπαρίμπη /μπεβασιζου μάμπη	Εικονικό φάρμακο/ μπεβασιζουμ άμπη	Ολαπαρίμπη/ μπεβασιζουμ άμπη	Εικονικό φάρμακο/ μπεβασιζουμάμ πη
<b>PFS, αξιολόγηση του ερευνητή (46% ωρίμανση) DCO 22 Μαρτίου 2019<sup>α</sup></b>						
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95%) CI <sup>β</sup>	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	
<b>PFS2, αξιολόγηση του ερευνητή (40% ωρίμανση) DCO 22 Μαρτίου 2020</b>						
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)

Διάμεση διάρκεια (μήνες)	NR	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95%) CI <sup>β</sup>	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
<b>Τελική OS (42% ωρίμανση) DCO 22 Μαρτίου 2022</b>						
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	49/158 (31,0)	37/77 (48,1)	44/97 (45,4)	32/55 (58,2)	93/255 (36,5)	69/132 (52,3)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	75,2	66,9	NR	52,0	75,2	57,3
HR (95%) CI <sup>β</sup>	0,57 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45, 1,13)		0,62 (0,45, 0,85)	

\* Προσχεδιασμένη υποομάδα

<sup>α</sup> Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι εξέλιξης στους 12 και 24 μήνες ήταν 89% και 66% για την ολαπαρίμπη/μπεβασιζουμάμπη έναντι 71% και 29% για το εικονικό φάρμακο/μπεβασιζουμάμπη.

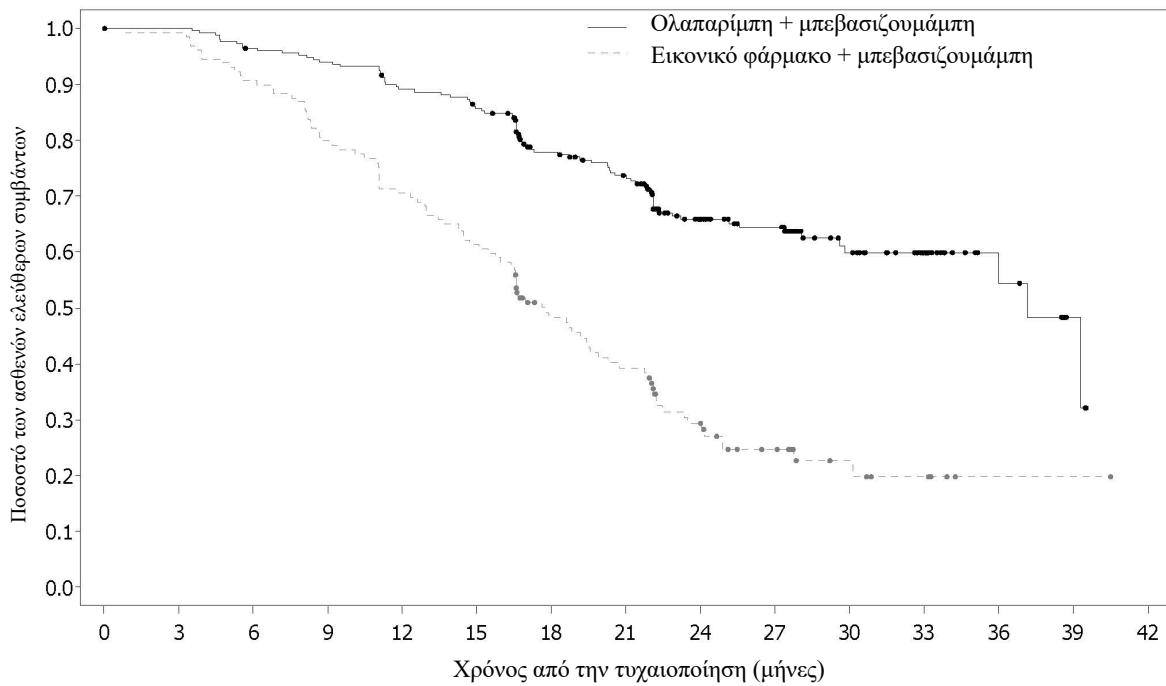
<sup>β</sup> Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη. Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox στρωματοποιημένου με βάση την έκβαση της θεραπείας πρώτης γραμμής κατά τη διαλογή και τον έλεγχο της κατάστασης BCRA του όγκου (tBRCA) κατά τη διαλογή.

<sup>γ</sup> Κατάσταση μετάλλαξης BRCA του όγκου (tBRCAm) μέσω Myriad

<sup>δ</sup> Ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) θετική, εξαιρουμένης της tBRCAm, ορίστηκε ως βαθμολογία γονιδιωματικής αστάθειας (GIS) μέσω Myriad  $\geq 42$  (προκαθορισμένη αποκοπή δεδομένων)

CI Διάστημα εμπιστοσύνης, HR Αναλογία κινδύνου, NR Δεν επιτεύχθηκε

**Σχήμα 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS σε ασθενείς με HRD-θετικό προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (46% ωρίμανση δεδομένων - αξιολόγηση ερευνητή)**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

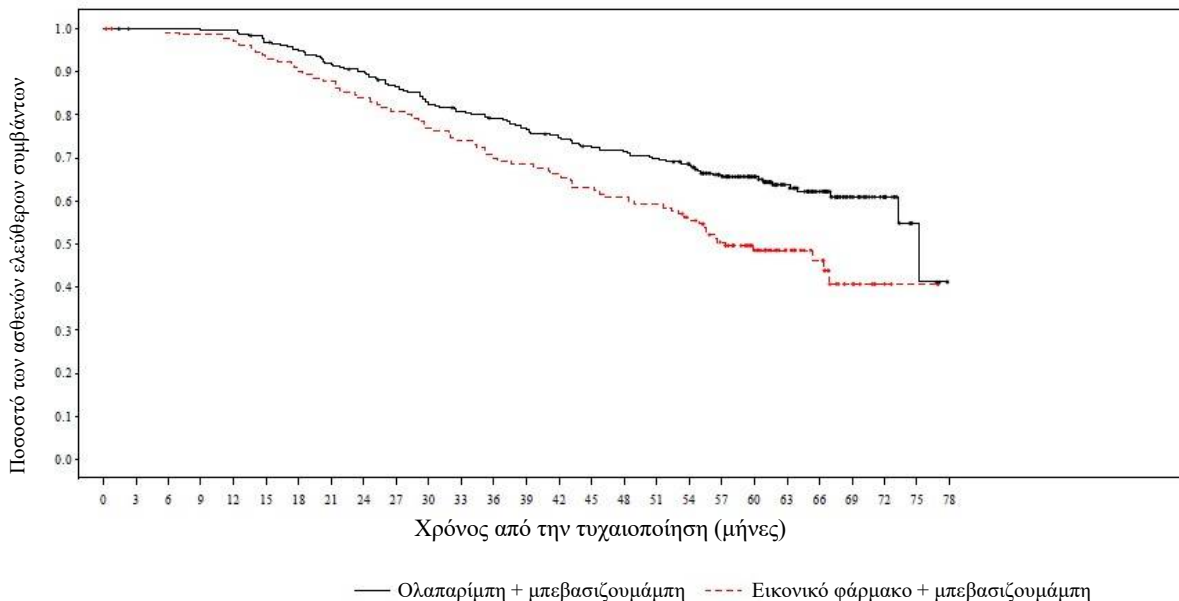
Ολαπαρίμπη + μεβασιζουμάμπη

255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Εικονικό φάρμακο + μεβασιζουμάμπη

132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0

**Σχήμα 8 PAOLA-1: Kaplan-Meier Διάγραμμα, Τελική Συνολική Επιβίωση ανά Θετική Κατάσταση HRD (συμπεριλαμβανομένης της tBRCAm) (Αποκοπή Δεδομένων DCO 22 Μαρτίου 2022)**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

255 253 253 252 252 244 238 231 225 215 205 200 195 189 183 176 174 170 164 142 116 83 62 32 17 4 0 Ολαπαρίμπη + μεβασιζουμάμπη

132 130 129 128 126 121 117 114 109 105 100 96 91 89 86 82 79 77 70 59 44 29 21 9 2 1 0 Εικονικό φάρμακο + μεβασιζουμάμπη

### Επικουρική θεραπεία του υψηλού κινδύνου πρώιμου καρκίνου του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις BRCA OlymriA

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις BRCA1/2 και HER2 αρνητικό υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει οριστική τοπική θεραπεία και νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία μελετήθηκαν σε μια Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη (OlymriA). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ολοκληρώσει τουλάχιστον 6 κύκλους νεοεπικουρικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιείχε ανθρακυκλίνες, ταξάνες ή και τα δύο. Επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα για προγενέστερο καρκίνο (π.χ. ωθηκών) ή ως επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού ορίστηκαν ως εξής:

- ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν προηγούμενη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία: ασθενείς με είτε τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC) είτε θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού έπρεπε να έχουν υπολειπόμενο διηθητικό καρκίνο στον μαστό και/ή στους χειρουργημένους λεμφαδένες (μη παθολογική πλήρης ανταπόκριση) κατά τη χρονική στιγμή της εγχείρησης. Επιπλέον, οι ασθενείς με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού έπρεπε να έχουν βαθμολογία CPS&EG  $\geq 3$  με βάση το προ-θεραπευτικό κλινικό και το μετα-θεραπευτικό παθολογικό στάδιο (CPS), την κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και τον ιστολογικό βαθμό, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9 Στάδιο Πρώιμου Καρκίνου του Μαστού, Κατάσταση Υποδοχέων και Απαιτήσεις Βαθμολογίας για την Ένταξη στη Μελέτη\***

Στάδιο/χαρακτηριστικό		Βαθμοί
Κλινικό Στάδιο (προ-θεραπευτικό)	I/IIA	0
	IIΒ/IIIΑ	1
	IIIΒ/IIIC	2
Παθολογικό Στάδιο (μετα-θεραπευτικό)	0/I	0
	IIΑ/IIΒ/IIIΑ/IIIB	1
	IIIC	2
Κατάσταση υποδοχέων	ER θετικός	0
	ER αρνητικός	1
Βαθμός κακοήθειας (Nuclear grade)	Βαθμός κακοήθειας (Nuclear grade) 1-2	0
	Βαθμός κακοήθειας (Nuclear grade) 3	1

\* Συνολική βαθμολογία  $\geq 3$  απαιτήθηκε για τους ασθενείς με θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού.

- ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία: ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC) έπρεπε να έχουν νόσο θετική στους λεμφαδένες ή νόσο αρνητική στους λεμφαδένες με πρωτοπαθή όγκο  $\geq 2$  cm· οι ασθενείς με HR θετικό, HER2 αρνητικό έπρεπε να έχουν  $\geq 4$  παθολογικά επιβεβαιωμένους θετικούς λεμφαδένες.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) είτε σε ολαπαρίμπη 300 mg (2 x 150 mg δισκία) δύο φορές ημερησίως (n=921) είτε σε εικονικό φάρμακο (n=915). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων (HR θετικός/ HER2 αρνητικός έναντι TNBC), με την προηγούμενη νεοεπικουρική έναντι επικουρικής χημειοθεραπείας και με την προηγούμενη χρήση πλατίνας για τον τρέχοντα καρκίνο του μαστού (ναι έναντι όχι). Η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 1 χρόνο ή μέχρι την

υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς με HR θετικούς όγκους έλαβαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση ελεύθερη διηθητικής νόσου (IDFS), που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία της πρώτης υποτροπής, όπου η υποτροπή ορίζεται ως διηθητική τοπικο-περιοχική, απομακρυσμένη υποτροπή, ετερόπλευρος διηθητικός καρκίνος του μαστού, νέος καρκίνος ή θάνατος από οποιοδήποτε αιτία. Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), τη επιβίωση ελεύθερης απομακρυσμένης νόσου (DDFS, που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ένδειξη πρώτης απομακρυσμένης υποτροπής του καρκίνου του μαστού), την εμφάνιση νέων πρωτοπαθών ετερόπλευρων καρκίνων του μαστού (διηθητικού και μη διηθητικού), νέου πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών, νέου πρωτοπαθούς καρκίνου των ωαγωγών και νέου πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου και τις εκβάσεις που αναφέρθηκαν από ασθενείς (PRO) χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια FACIT-Fatigue και EORTC QLQ-C30.

Χρησιμοποιήθηκε κεντρική δοκιμασία στη Myriad ή τοπική δοκιμασία *gBRCA*, εάν ήταν διαθέσιμη, για τον καθορισμό της καταλληλότητας για ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της τοπικής δοκιμασίας *gBRCA* παρείχαν δείγμα για αναδρομική επιβεβαιωτική δοκιμασία. Από τους 1.836 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη OlympiA, 1.623 επιβεβαιώθηκαν ως *gBRCAm* με κεντρική δοκιμασία, είτε προοπτικά είτε αναδρομικά.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 42 έτη. Το εξήντα επτά τοις εκατό (67%) των ασθενών ήταν Λευκοί, το 29% Ασιάτες και το 2,6% Μαύροι. Δύο ασθενείς (0,2%) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και τέσσερις ασθενείς (0,4%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν άνδρες. Το εξήντα ένα τοις εκατό (61%) των ασθενών ήταν προ-εμμηνοπαυσιακές. Το ογδόντα εννέα τοις εκατό (89%) των ασθενών είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0 και το 11% ECOG PS 1. Το ογδόντα δύο τοις εκατό (82%) των ασθενών είχαν TNBC και το 18% είχαν HR θετική νόσο. Το πενήντα τοις εκατό (50%) των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη νεοεπιχειρητική θεραπεία και το 50% έλαβε προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία. Το ενενήντα τέσσερα τοις εκατό (94%) των ασθενών έλαβε ανθρακυκλίνη και ταξάνη. Το είκοσι έξι τοις εκατό (26%) των ασθενών συνολικά είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα για καρκίνο του μαστού. Στα σκέλη της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, το 87% και το 92% των ασθενών με HR θετική νόσο λάμβαναν ταυτόχρονη ενδοκρινική θεραπεία, αντίστοιχα. Συνολικά, το 89,5% των ασθενών με HR θετική νόσο έλαβε ενδοκρινική θεραπεία, η οποία περιλάμβανε λετροζόλη (23,7%), ταμοξιφαίνη (40,9%), αναστροζόλη (17,2%) ή εξεμεστάνη (14,8%).

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της καταδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην IDFS στο σκέλος της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Διακόσιοι ογδόντα τέσσερις (284) ασθενείς είχαν συμβάντα IDFS, αυτό αντιπροσώπευε το 12% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης (απομακρυσμένη 8%, τοπική/περιοχική 1,4%, ετερόπλευρος διηθητικός καρκίνος του μαστού 0,9%, δεύτερες πρωτοπαθείς μη μαζικού αδένος κακοήθειες 1,2%, θάνατος 0,2%) και το 20% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (απομακρυσμένη 13%, τοπική/περιοχική 2,7%, ετερόπλευρος διηθητικός καρκίνος του μαστού 1,3%, δεύτερες πρωτοπαθείς μη μαζικού αδένος κακοήθειες 2,3%, θάνατος 0%). Παρατηρήθηκε επίσης μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη DDFS στο σκέλος της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην επόμενη προγραμματισμένη ανάλυση της OS, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη OS στο σκέλος της ολαπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στο FAS παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 και στα Σχήματα 9 και 10.

**Πίνακας 10** Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την επικουρική θεραπεία των ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCΑ* στη μελέτη OlympriA

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd (N=921)	Εικονικό φάρμακο (N=915)
<b>IDFS (15% ωρίμανση) – DCO 27 Μαρτίου 2020</b>		
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (99,5% CI) <sup>α</sup>	0,58 (0,41, 0,82)	
P τιμή (αμφίπλευρη) <sup>β</sup>	0,0000073	
Ποσοστό (95% CI) των ασθενών ελεύθερων διηθητικής νόσου στα 3 χρόνια <sup>γ</sup>	86 (83, 88)	77 (74, 80)
<b>DDFS (13% ωρίμανση) – DCO 27 Μαρτίου 2020</b>		
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (99,5% CI) <sup>α</sup>	0,57 (0,39, 0,83)	
P τιμή (αμφίπλευρη) <sup>β</sup>	0,0000257	
Ποσοστό (95% CI) των ασθενών απομακρυσμένης νόσου στα 3 χρόνια <sup>γ</sup>	88 (85, 90)	80 (77, 83)
<b>OS (10% ωρίμανση) – DCO 12 Ιουλίου 2021</b>		
Αριθμός των συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (98,5% CI) <sup>α</sup>	0,68 (0,47, 0,97)	
P τιμή (αμφίπλευρη) <sup>β</sup>	0,0091	
Ποσοστό (95% CI) των ασθενών ζωντανών στα 3 χρόνια <sup>γ</sup>	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Ποσοστό (95% CI) των ασθενών ζωντανών στα 4 χρόνια <sup>γ</sup>	90 (87, 92)	86 (84, 89)

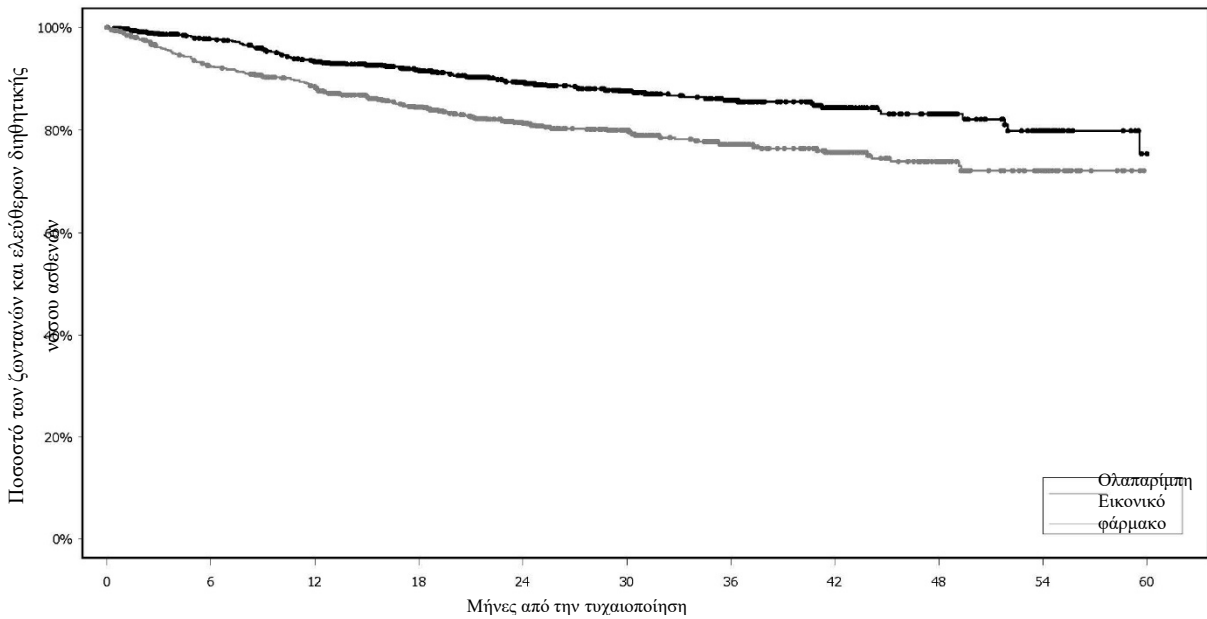
<sup>α</sup> Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox, <1 υποδεικνύει χαμηλότερο κίνδυνο για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

<sup>β</sup> P-τιμή από στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης.

<sup>γ</sup> Τα ποσοστά υπολογίζονται χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις KM.

bd = δύο φορές ημερησίως, CI = διάστημα εμπιστοσύνης; DDFS = επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου, IDFS = επιβίωση ελεύθερη διηθητικής νόσου, KM = Kaplan-Meier, OS = συνολική επιβίωση.

**Σχήμα 9** Kaplan-Meier διάγραμμα της IDFS για την επικουρική θεραπεία των ασθενών με υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCA* στη μελέτη OlympiA

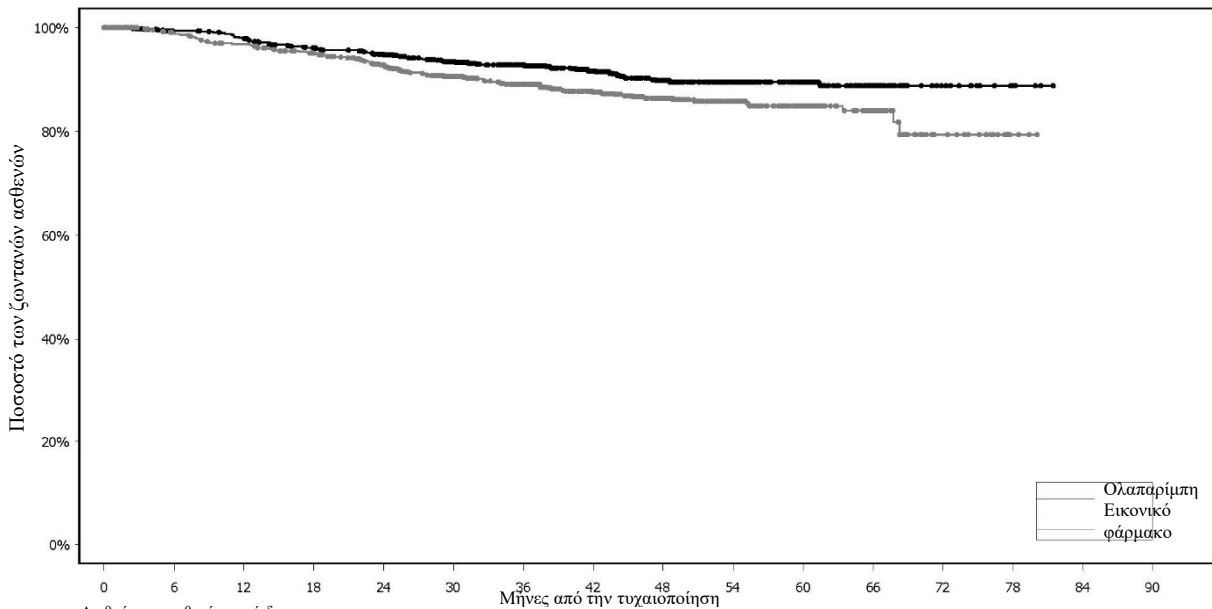


Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Ολαπαρίμπη 300 mg bd

921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15	
Εικονικό φάρμακο	915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

**Σχήμα 10** Kaplan-Meier διάγραμμα της OS για την επικουρική θεραπεία των ασθενών με υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις *BRCA* στη μελέτη OlympiA



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Ολαπαρίμπη 300 mg bd

921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0	
Εικονικό φάρμακο	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0



HER-2 αρνητικός, μεταστατικός καρκίνος του μαστού με μετάλλαξη gBRCA1/2 OlympiAD (Μελέτη D0819C00003)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης σε ασθενείς με αρνητικό στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) μεταστατικό καρκίνο του μαστού και γαμετικές μεταλλάξεις στα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο του μαστού (gBRCA1/2) μελετήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη μελέτη (OlympiAD). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 302 ασθενείς με επιβεβαιωμένη παθολόγο ή υπόνοια παθολόγου μετάλλαξης gBRCA, 2:1 για να λάβουν είτε Lynparza (300 mg [2 × 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) είτε χημειοθεραπευτικό σκεύασμα επιλογής του ιατρού (καπεσιταμπίνη 42%, εριβουλίνη 35% ή βινορελμπίνη 17%) μέχρι την εξέλιξη ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2 ταυτοποιήθηκαν είτε από δοκιμασίες ταυτοποίησης γαμετικών μεταλλάξεων στο αίμα σε τοπικό εργαστήριο είτε από κεντρική δοκιμασία στη Myriad. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση: τη λήψη προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ναι/όχι), τον ιστολογικό υπότυπο θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) έναντι τριπλά αρνητικού (TNBC), προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα για καρκίνο του μαστού (ναι/όχι). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) που εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει θεραπεία με μία ανθρακυκλίνη εκτός αν υπήρχε αντένδειξη και μια ταξάνη είτε για εντοπισμένη είτε για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς με όγκους HR+ (θετικούς για ER και/ή PgR υποδοχείς) έπρεπε να έχουν λάβει και να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη σε τουλάχιστον μία ενδοκρινική θεραπεία (για εντοπισμένη ή για μεταστατική νόσο) ή να έχουν νόσο για την οποία ο θεράπων ιατρός θεωρούσε ότι είναι ακατάλληλη για ενδοκρινική θεραπεία. Προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα επιτρεπόταν στη μεταστατική νόσο υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπήρχε ένδειξη εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πλατίνα και στην εντοπισμένη νόσο υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση είχε ληφθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση. Δεν επιτρεπόταν προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς PARP, συμπεριλαμβανομένης της ολαπαρίμπης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του συγκριτικού φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 11).

**Πίνακας 11 Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη OlympiAD**

	<b>Ολαπαρίμπη 300 mg bd n=205</b>	<b>Χημειοθεραπεία n=97</b>
<b>Ηλικία - έτη (διάμεση)</b>	44	45
<b>Φύλο (%)</b>		
Θήλυ	200 (98)	95 (98)
Άρρεν	5 (2)	2 (2)
<b>Εθνοτική προέλευση (%)</b>		
Λευκοί	134 (65)	63 (65)
Ασιάτες	66 (32)	28 (29)
Άλλο	5 (2)	6 (6)
<b>Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Συνολική ταξινόμηση των νόσων</b>		

Μεταστατικός	205 (100)	97 (100)
Τοπικά προχωρημένος	0	0
<b>Νέος μεταστατικός καρκίνος του μαστού (%)</b>	26 (13)	12 (12)
<b>Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (%)</b>		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
<b>Τύπος μετάλλαξης gBRCA (%)</b>		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 και gBRCA2	4 (2)	0
<b>≥2 Σημεία μετάστασης (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Περιοχή μετάστασης (%)</b>		
Οστά μόνο	16 (8)	6 (6)
Άλλο	189 (92)	91 (94)
<b>Μετρήσιμη νόσος μέσω BICR (%)</b>	167 (81)	66 (68)
<b>Εξελίξιμη νόσος κατά την τυχαιοποίηση (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Βαθμός όγκου κατά τη διάγνωση</b>		
Καλώς διαφοροποιημένος (G1)	5 (2)	2 (2)
Μετρίως διαφοροποιημένος (G2)	52 (25)	23 (24)
Ανεπαρκώς διαφοροποιημένος (G3)	108 (53)	55 (57)
Μη διαφοροποιημένος (G4)	4 (2)	0
Μη εκτιμημένος (GX)	27 (13)	15 (16)
Δεν υπάρχει	9 (4)	2 (2)
<b>Αριθμός προηγούμενων γραμμών χημειοθεραπείας για μεταστατικό καρκίνο του μαστού (%)</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
<b>Προηγούμενη θεραπεία με βάση την πλατίνα (%)</b>	55 (27)	21 (22)
μόνο στην εντοπισμένη νόσο	12 (6)	6 (6)
μόνο στη μεταστατική νόσο	40 (20)	14 (14)
στην εντοπισμένη και μεταστατική νόσο	3 (1)	1 (1)
<b>Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη</b>		
στην εντοπισμένη νόσο	169 (82)	76 (78)
μεταστατική νόσο	41 (20)	16 (17)
<b>Προηγούμενη θεραπεία με ταξάνη</b>		
στην εντοπισμένη νόσο	146 (71)	66 (68)
μεταστατική νόσο	107 (52)	41 (42)
<b>Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνη και ταξάνη</b>	204 (99,5)	96 (99)

Ως επακόλουθη θεραπεία, το 0,5% και το 8% των ασθενών έλαβε έναν αναστολέα PARP στο σκέλος της θεραπείας και στο συγκριτικό σκέλος, αντίστοιχα· το 29% και το 42% των ασθενών, αντίστοιχα, έλαβε ακόλουθη θεραπεία με πλατίνα.

Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS, την πρωτεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας, αποδείχθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ολαπαρίμπτη, σε σύγκριση με τους ασθενείς στο

συγκριτικό σκέλος (βλέπε Πίνακα 12 και Σχήμα 11).

**Πίνακας 12 Σύνοψη των βασικών δεδομένων αποτελεσματικότητας για ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη gBRCA1/2 στη μελέτη OlympiAD**

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd	Χημειοθεραπεία
<b>PFS (77% ωρίμανση) – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95% CI)	0,58 (0,43-0,80)	
P τιμή* (αμφίπλευρη)	p=0,0009	
<b>PFS2 (65% ωρίμανση) - DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017<sup>β</sup></b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
P τιμή* (αμφίπλευρη) <sup>α</sup>	p=0,0005	
<b>OS (64% ωρίμανση) – DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,3 (17,2-21,6)	17,1 (13,9-21,9)
HR (95% CI)	0,90 (0,66-1,23)	
P τιμή* (αμφίπλευρη) <sup>α</sup>	p=0,5131	
<b>Επιβεβαιωμένο ORR – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016</b>		
Αριθμός ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση: Συνολικός αριθμός των ασθενών με μετρήσιμη νόσο (%)	87: 167 (52) <sup>δ</sup>	15:66 (23)
95% CI	44,2-59,9	13,3-35,7
<b>DOR – DCO 09 Δεκεμβρίου 2016</b>		
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

<sup>α</sup> Με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης.

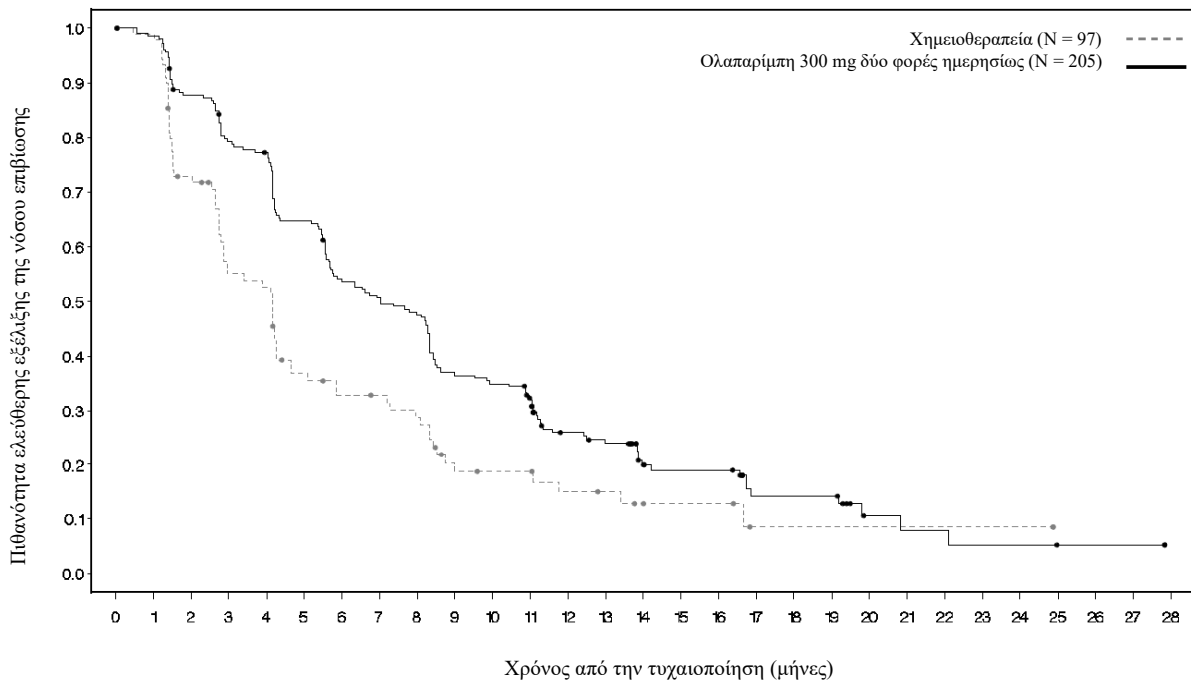
<sup>β</sup> Εκ των υστέρων ανάλυση.

<sup>γ</sup> Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης σε ασθενείς που είχαν αποκοπεί ήταν 25,3 μήνες για την ολαπαρίμπη έναντι 26,3 μηνών για το συγκριτικό σκέλος.

<sup>δ</sup> Οι επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις (μέσω BICR) καθορίστηκαν ως μία καταγεγραμμένη ανταπόκριση είτε CR/PR, επιβεβαιωμένη από επαναληπτική απεικόνιση σε όχι λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη κατά την οποία καταγράφηκε αρχικά η ανταπόκριση. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης το 8% με μετρήσιμη νόσο είχε πλήρη ανταπόκριση έναντι του 1,5% των ασθενών στο συγκριτικό σκέλος. Ποσοστό 74/167 (44%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης είχε μερική ανταπόκριση έναντι του ποσοστού 14/66 (21%) των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Στην υποομάδα των ασθενών με TNBC, το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 48% (41/86) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 12% (4/33) στο συγκριτικό σκέλος. Στην υποομάδα των ασθενών με όγκους HR+ το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 57% (46/81) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 33% (11/33) στο συγκριτικό σκέλος.

bd Δύο φορές ημερησίως, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, DOR Διάρκεια ανταπόκρισης, DCO Αποκοπή δεδομένων, HR Αναλογία κινδύνου; HR+ Θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς, ORR Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS συνολική επιβίωση, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, PFS2 Χρόνος έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο, TNBC Τριπλά αρνητικός καρκίνος.

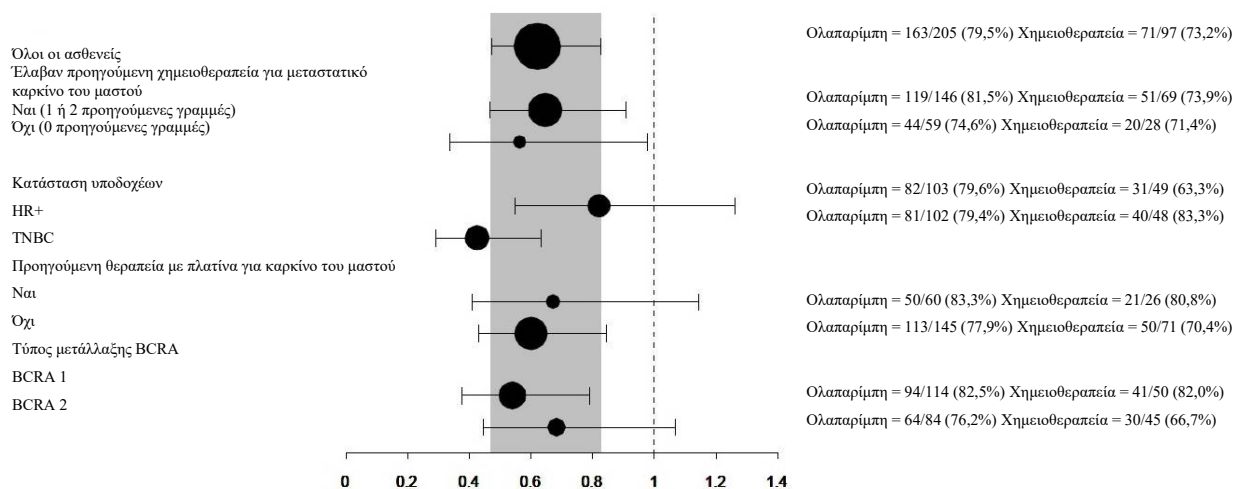
**Σχήμα 11 OlympriAD: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS που εκτιμήθηκε μέσω BICR σε ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη gBRCA1/2 (77% ωρίμανση) DCO 09 Δεκεμβρίου 2016**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο	
Ολαπαρίμπη 300 mg δισκίο δύο φορές ημερησίως	205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 38 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0
Χημειοθεραπεία	97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Τα αποτελέσματα παρουσίαζαν συνέπεια σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (βλέπε Σχήμα 12). Η ανάλυση της υποομάδας υπέδειξε όφελος στην PFS για την ολαπαρίμπη έναντι του συγκριτικού παράγοντα στις υποομάδες ασθενών με TNBC (HR 0,43, 95% CI: 0,29-0,63, n=152) και HR+ (HR 0,82, 95% CI: 0,55-1,26, n=150).

**Σχήμα 12 PFS (μέσω BICR), Δενδρόγραμμα ανά προκαθορισμένη υποομάδα**

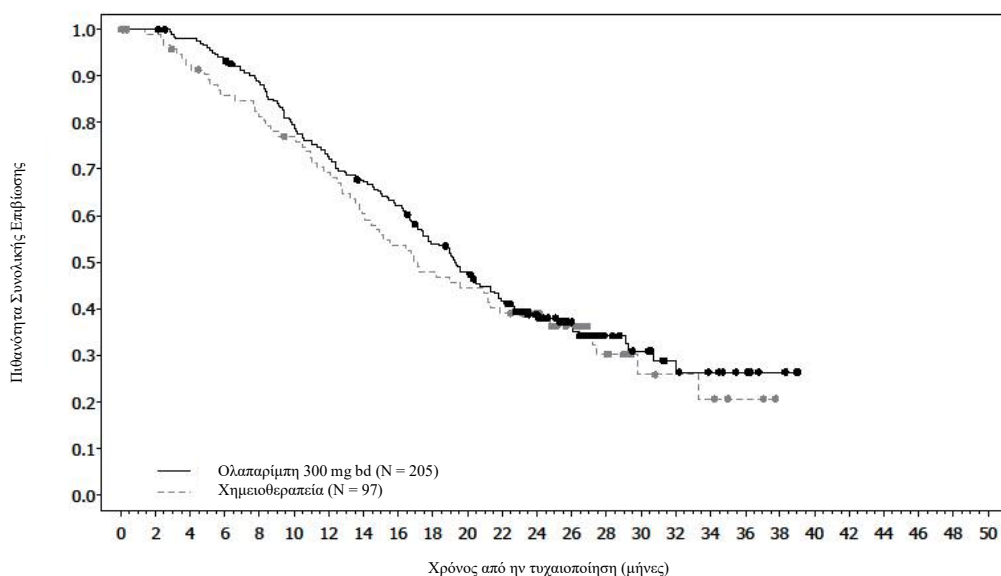


Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της υποομάδας ασθενών των οποίων η νόσος δεν είχε εξελιχθεί υπό χημειοθεραπεία εκτός της πλατίνας, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση στο σκέλος της

ολαπαρίμπης (n=22) ήταν 8,3 μήνες (95% CI 3,1-16,7) και 2,8 μήνες (95% CI 1,4-4,2) στο σκέλος της χημειοθεραπείας (n=6) με αναλογία κινδύνου 0,54 (95% CI 0,24-1,23). Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών είναι πολύ περιορισμένος ώστε να προκύψουν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα.

Επτά άρρενες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (5 στην ολαπαρίμπη και 2 στο συγκριτικό σκέλος). Κατά το χρονικό σημείο της ανάλυσης της PFS, 1 ασθενής είχε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση με διάρκεια ανταπόκρισης 9,7 μήνες στο σκέλος της ολαπαρίμπης. Δεν υπήρξαν επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα.

**Σχήμα 13 OlympriAD: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την OS σε ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού και μετάλλαξη gBRCA1/2 (64% ωρίμανση) DCO 25 Σεπτεμβρίου 2017**



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Χημειοθεραπεία

Η ανάλυση της OS σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπέδειξε όφελος σε αυτούς τους ασθενείς με αναλογία κινδύνου 0,45 (95% CI 0,27-0,77), ενώ για άλλες γραμμές θεραπείας η αναλογία κινδύνου ξεπέρασε το 1.

Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος με μετάλλαξη gBRCA:

Μελέτη POLO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μελετήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη (3:2), διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή σε 154 ασθενείς με γαμετικές μεταλλάξεις BRCAl/2, οι οποίοι είχαν μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Οι ασθενείς έλαβαν είτε Lynparza 300 mg (2 x 150 mg δισκία) δύο φορές ημερησίως (n=92) είτε εικονικό φάρμακο (n=62) μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νόσος των ασθενών δεν έπρεπε να έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πρώτης γραμμής και θα έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον 16 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας με πλατίνα, η οποία μπορούσε να διακοπεί οποιαδήποτε στιγμή στη συνέχεια για μη αποδεκτή τοξικότητα, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες συνεχίζονταν σύμφωνα με το προγραμματισμένο σχήμα ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα για το(α)

άλλο(α) συστατικό(ά). Οι ασθενείς, οι οποίοι μπορούσαν να ανεχθούν το πλήρες σχήμα της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα μέχρι την εξέλιξη της νόσου, δεν ελήφθησαν υπόψη για αυτή τη μελέτη. Η θεραπεία συντήρησης ξεκίνησε 4 έως 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του(των) συστατικού(ών) της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με απουσία εξέλιξης και εφόσον όλες οι τοξικότητες από την προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία είχαν αποδράμει σε βαθμό 1 κατά CTCAE, εκτός από αλωπεκία, περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3 και αιμοσφαιρίνη Hgb  $\geq 9$  g/dl.

Το τριάντα ένα (31%) των ασθενών με γαμετικές μεταλλάξεις των *BRCA1/2* ταυτοποιήθηκε από αποτελέσματα προηγούμενης τοπικής δοκιμασίας και το 69% των ασθενών με κεντρική δοκιμασία. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης το 32% των ασθενών έφερε γαμετική μετάλλαξη του *BRCA1*, το 64% των ασθενών έφερε γαμετική μετάλλαξη του *BRCA2* και το 1% έφερε αμφότερες γαμετική μετάλλαξη *BRCA1* και γαμετική μετάλλαξη *BRCA2*. Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου το 26% των ασθενών έφερε γαμετική μετάλλαξη του *BRCA1*, το 73% έφερε γαμετική μετάλλαξη του *BRCA2* και κανένας ασθενής δεν έφερε αμφότερες γαμετική μετάλλαξη *BRCA1* και γαμετική μετάλλαξη *BRCA2*. Η κατάσταση μετάλλαξης *BRCAm* όλων των ασθενών που ταυτοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα προηγούμενης τοπικής δοκιμασίας επιβεβαιώθηκε, όπου εστάλησαν δείγματα, μέσω κεντρικής δοκιμασίας. Το ενενήντα οκτώ (98%) των ασθενών έφερε παθολόγο μετάλλαξη και το 2% έφερε δυνητικά παθολόγο μετάλλαξη. Ανιχνεύθηκαν μεγάλες αναδιατάξεις στα γονίδια *BRCA1/2* στο 5,2% (8/154) των τυχαιοποιημένων ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη σε αμφότερα τα σκέλη, το 30% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης ήταν  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με το 20% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Το πενήντα οκτώ (58%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 50% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν άρρενες. Στο σκέλος της ολαπαρίμπης το 89% των ασθενών ήταν Λευκοί και το 11% ήταν μη Λευκοί, στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου το 95% των ασθενών ήταν Λευκοί και το 5% ήταν μη Λευκοί. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (71% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 61% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου). Συνολικά, τα σημεία μετάστασης πριν από τη χημειοθεραπεία ήταν το ήπαρ κατά 72%, ο πνεύμονας κατά 10% και άλλα σημεία κατά 50%. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση έως την τυχαιοποίηση και στα δύο σκέλη ήταν 6,9 μήνες (εύρος 3,6 έως 38,4 μήνες).

Συνολικά, το 75% των ασθενών έλαβε FOLFIRINOX με διάμεση διάρκεια 9 κύκλους (εύρος 4-61), το 8% έλαβε FOLFOX ή XELOX, το 4% έλαβε GEMOX και το 3% έλαβε γεμισιταβίνη συν σισπλατίνη, το υπόλοιπο 10% των ασθενών έλαβε άλλα σχήματα χημειοθεραπείας. Η διάρκεια της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής για τη μεταστατική νόσο ήταν 4 έως 6 μήνες, >6 έως <12 μήνες και  $\geq 12$  μήνες, αντίστοιχα, στο 77%, 19% και 4% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και στο 80%, 17% και 3% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με περίπου 1 μήνα από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του(των) συστατικού(ών) της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής έως την έναρξη της θεραπείας της μελέτης σε αμφότερα τα σκέλη. Ως βέλτιστη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, το 7% των ασθενών υπό ολαπαρίμπη και το 5% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο είχαν πλήρη ανταπόκριση, το 44% των ασθενών υπό ολαπαρίμπη και το 44% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο είχαν μερική ανταπόκριση και το 49% των ασθενών υπό ολαπαρίμπη και το 50% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο είχαν σταθερή νόσο. Κατά την τυχαιοποίηση, μετρήσιμη νόσος αναφέρθηκε στο 85% και 84% των ασθενών στα σκέλη της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πρώτης γραμμής έως την τυχαιοποίηση ήταν 5,7 μήνες (εύρος 3,4 έως 33,4 μήνες).

Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης της PFS, το 33% των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 13% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου παρέμειναν στη θεραπεία της μελέτης. Το σαράντα εννέα τοις εκατό (49%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 74% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν επακόλουθη θεραπεία. Το σαράντα δύο τοις εκατό (42%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 55% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν πλατίνα ως επακόλουθη θεραπεία. Το ένα τοις εκατό (1%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και το 15% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβε αναστολέα PARP ως επακόλουθη θεραπεία. Από τους 33 (36%) και 28 (45%) ασθενείς που έλαβαν μια πρώτη επακόλουθη θεραπεία που περιείχε πλατίνα στα σκέλη της ολαπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου, σταθερή νόσος αναφέρθηκε στους 8 έναντι 6 ασθενών, ενώ 1 έναντι 2 ασθενών είχαν

ανταποκρίσεις, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη, η οποία καθορίζεται μέσω BICR, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1 τροποποιημένα για την εκτίμηση των ασθενών με καμία ένδειξη νόσου ή τον θάνατο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη ή τον θάνατο (PFS2), τον χρόνο από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη της πρώτης επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας ή τον θάνατο (TFST), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR), το ποσοστό ανταπόκρισης, τον χρόνο έως την ανταπόκριση και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για την ολαπαρίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 13). Η εκτίμηση της PFS μέσω BICR ήταν σύμφωνη με την εκτίμηση των ερευνητών.

Κατά την τελική ανάλυση της OS, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ζωντανοί και κατά την παρακολούθηση ήταν 28% στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 18% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

**Πίνακας 13 Δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς με gBRCAm μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος στη μελέτη POLO**

	Ολαπαρίμπη 300 mg bd	Εικονικό φάρμακο
<b>PFS (68% ωρίμανση)<sup>α,β</sup> (BICR, DCO 15 Ιανουαρίου 2019)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (95% CI) <sup>γ,δ</sup>		0,53 (0,35-0,82)
P τιμή (αμφίπλευρη)		p=0,0038
<b>OS (70% ωρίμανση)<sup>ε</sup> (DCO 21 Ιουλίου 2020)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Διάμεσος χρόνος (μήνες) (95% CI)	19,0 (15,28-26,32)	19,2 (14,32-26,12)
HR (95% CI) <sup>δ</sup>		0,83 (0,56-1,22)
P τιμή (αμφίπλευρη)		p=0,3487

<sup>α</sup> Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan–Meier, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ζωντανοί και ελεύθεροι εξέλιξης στους 12 και 24 μήνες ήταν 34% και 22% για την ολαπαρίμπη έναντι 15% και 10% για το εικονικό φάρμακο.

<sup>β</sup> Για την PFS ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για τους ασθενείς που είχαν αποκοπεί ήταν 9,1 μήνες στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 3,8 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

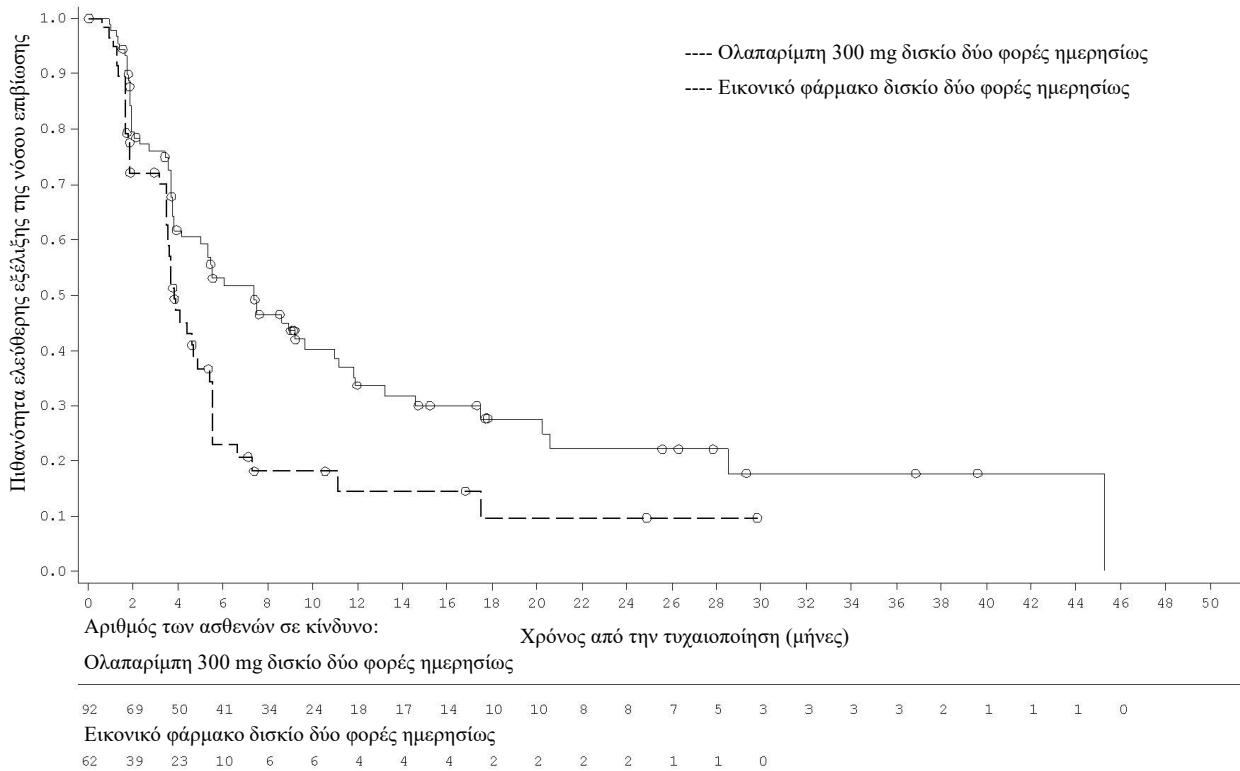
<sup>γ</sup> Τιμή <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη.

<sup>δ</sup> Η ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση δοκιμής λογαριθμικής κατάταξης (log-rank).

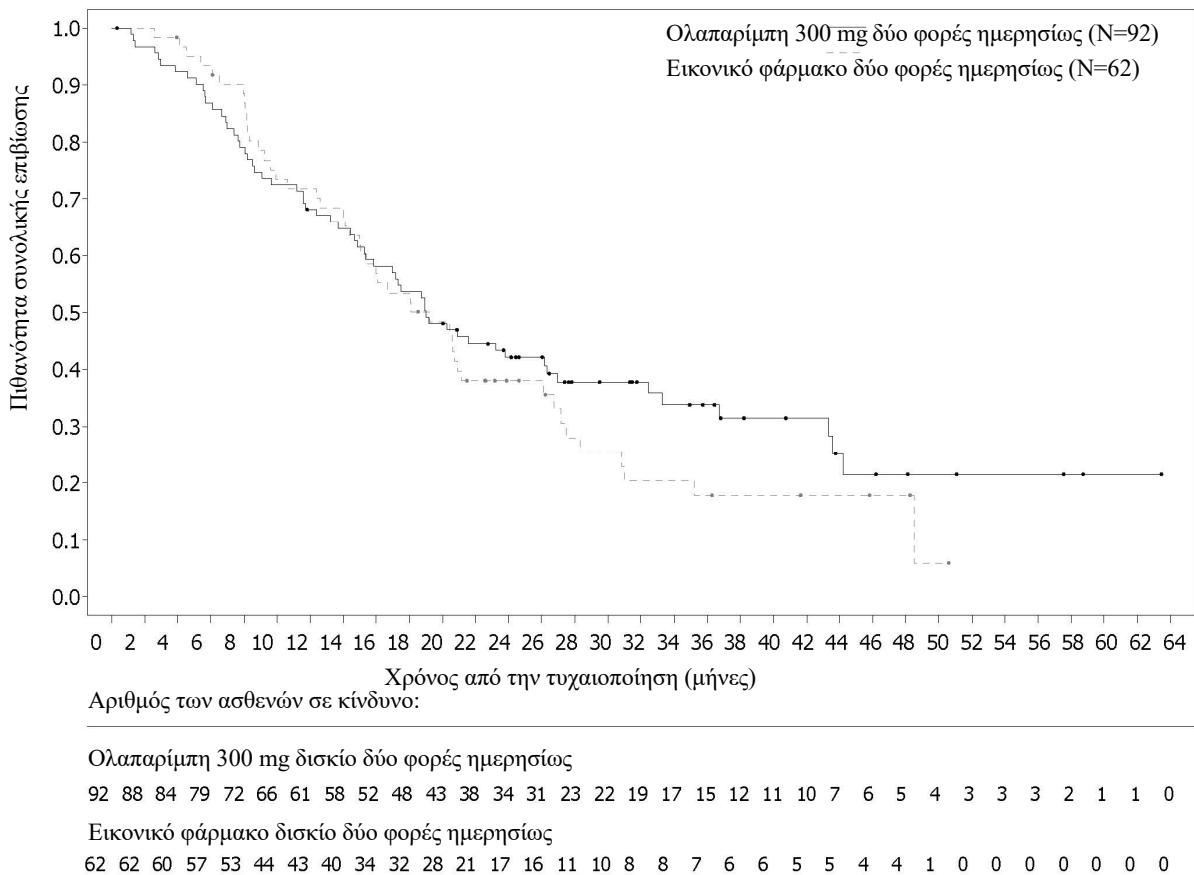
<sup>ε</sup> Για την OS ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για τους ασθενείς που είχαν αποκοπεί ήταν 31,3 μήνες στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 23,9 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

bd Δύο φορές ημερησίως, CI Διάστημα εμπιστοσύνης, HR Αναλογία κινδύνου, OS Συνολική Επιβίωση, PFS Ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση.

**Σχήμα 14 POLO: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την PFS σε ασθενείς με gBRCAm μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (68% ωρίμανση – BICR, DCO 15 Ιανουαρίου 2019)**



**Σχήμα 15 POLO: Kaplan-Meier διάγραμμα για την OS σε ασθενείς με gBRCAm μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (70% ωρίμανση, DCO 21 Ιουλίου 2020)**





Μεταστατικός ενουχοάντοχος καρκίνος του προστάτη με μετάλλαξη BRCA1/2:  
Μελέτη PROfound

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης μελετήθηκαν σε άνδρες με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) σε μια φάσης III τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του Lynparza έναντι σκέλους συγκριτικού παράγοντα NHA ([νέο ορμονικός παράγοντας] enzalutamide ή οξική αμπιρατερόνη) της επιλογής του ερευνητή.

Η νόσος των ασθενών έπρεπε να έχει εξελιχθεί υπό προηγούμενο NHA για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη και/ή του CRPC. Για τη συμμετοχή στην κοόρτη A, οι ασθενείς χρειαζόταν να έχουν παθογόνες ή υπόνοια παθογόνων μεταλλάξεων είτε στο γονίδιο BRCA1 είτε στο BRCA2. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο ATM τυχαιοποιήθηκαν επίσης στην Κοόρτη A, αλλά δεν μπόρεσε να καταδειχθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε αυτό τον υποπληθυσμό ασθενών. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια τυχαιοποιήθηκαν στην Κοόρτη B.

Σε αυτή τη μελέτη 387 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λαμβάνουν είτε ολαπαρίμπη (300 mg [2 x 150 mg δισκία] δύο φορές ημερησίως) είτε συγκριτικό παράγοντα. Στην Κοόρτη A υπήρχαν 245 ασθενείς (162 υπό ολαπαρίμπη και 83 υπό συγκριτικό παράγοντα) και στην Κοόρτη B υπήρχαν 142 ασθενείς (94 υπό ολαπαρίμπη και 48 υπό συγκριτικό παράγοντα). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά την προηγούμενη χρήση ταξάνης και απόδειξη μετρήσιμης νόσου. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στον συγκριτικό παράγοντα δόθηκε η επιλογή να μεταβούν στην ολαπαρίμπη κατά την επιβεβαιωμένη μέσω BICR ακτινολογική εξέλιξη. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1m, BRCA2m που ανιχνεύθηκαν στους όγκους τους εντάχθηκαν με βάση προοπτική κεντρική δοκιμασία, με εξαίρεση 3 ασθενείς που εντάχθηκαν χρησιμοποιώντας το αποτέλεσμα μιας τοπικής δοκιμασίας. Από τους 160 ασθενείς με μετάλλαξη BRCA1 ή BRCA2 στη μελέτη PROfound, 114 ασθενείς εξετάστηκαν αναδρομικά για να προσδιοριστεί εάν η ταυτοποιημένη μετάλλαξη BRCA1/2 ήταν γαμετικής ή σωματικής προέλευσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ταυτοποιήθηκαν 63 μεταλλάξεις BRCA1/2 σε γαμετικά κύτταρα δείγματος αίματος και, ως εκ τούτου, προσδιορίστηκαν ως γαμετικής προέλευσης. Στους υπόλοιπους 51 ασθενείς δεν ανιχνεύθηκε μετάλλαξη BRCA1/2 του όγκου σε γαμετικά κύτταρα δείγματος αίματος και, ως εκ τούτου, προσδιορίστηκαν ως σωματικής προέλευσης. Για τους υπόλοιπους 46 ασθενείς, η σωματική ή γαμετική προέλευση δεν είναι γνωστή.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της ολαπαρίμπης και του συγκριτικού παράγοντα σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2. Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη και 67 έτη στα σκέλη της ολαπαρίμπης και του συγκριτικού παράγοντα, αντίστοιχα. Η προηγούμενη θεραπεία στο σκέλος της ολαπαρίμπης ήταν 71% ταξάνη, 41% enzalutamide, 37% οξική αμπιρατερόνη και 20% αμφοτέρως enzalutamide και οξική αμπιρατερόνη. Η προηγούμενη θεραπεία στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα ήταν 60% ταξάνη, 50% enzalutamide, 36% οξική αμπιρατερόνη και 14% αμφοτέρως enzalutamide και οξική αμπιρατερόνη. Πενήντα οκτώ τοις εκατό (58%) των ασθενών στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 55% στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη στη μελέτη. Το ποσοστό των ασθενών με οστικές, λεμφαδενικές, αναπνευστικές και ηπατικές μεταστάσεις ήταν 89%, 62%, 23% και 12%, αντίστοιχα στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 86%, 71%, 16% και 17%, αντίστοιχα στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα. Οι περισσότεροι ασθενείς και στα δύο σκέλη της θεραπείας είχαν ECOG 0 ή 1 (93%). Οι βαθμολογίες πόνου κατά την έναρξη (χειρίστος πόνος στην κλίμακα BPI-SF) ήταν 0-<2 (53%), 2-3 (10%) ή >3 (34%) στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 0-<2 (45%), 2-3 (7%) ή >3 (45%) στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα. Η διάμεση τιμή του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) κατά την έναρξη ήταν 57,48 μg/l στο σκέλος της ολαπαρίμπης και 103,95 μg/l στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS), στην Κοόρτη A, η οποία καθορίζεται μέσω BICR, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) 1.1 (μαλακά μόρια) και τα Κριτήρια της Ομάδας Εργασίας Καρκίνου του Προστάτη (PCWG3) (οστά). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το

ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω BICR (Κοόρτη Α), την rPFS μέσω BICR, τον χρόνο έως την εξέλιξη του πόνου (TTPP) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην rPFS που εκτιμήθηκε μέσω BICR και την τελική OS για την ολαπαρίμπη έναντι του συγκριτικού παράγοντα στην Κοόρτη Α.

Τα αποτελέσματα για ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2* παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην rPFS που εκτιμήθηκε μέσω BICR για το σκέλος της ολαπαρίμπης έναντι του σκέλους NHA της επιλογής των ερευνητών σε ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2m*. Η τελική ανάλυση της OS κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS σε ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2m* που τυχαιοποιήθηκαν στο Lynparza έναντι του συγκριτικού παράγοντα.

**Πίνακας 14** Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) με μεταλλάξεις *BRCA1/2m* στη μελέτη PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	NHA Επιλογής του ερευνητή (N=58)
<b>rPFS μέσω BICR<sup>α,β,γ</sup> DCO 4 Ιουνίου 2019</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	62:102 (61) <sup>γ</sup>	51:58 (88) <sup>γ</sup>
Διάμεση rPFS (95% CI) [μήνες]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (95% CI) <sup>γ</sup>	0,22 (0,15, 0,32)	
<b>Επιβεβαιωμένο ORR μέσω BICR<sup>α</sup></b>		
Αριθμός αντικειμενικά ανταποκριθέντων: Συνολικός αριθμός ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	NC (NC, NC)	
<b>OS<sup>α</sup> DCO 20 Μαρτίου 2020<sup>γ</sup></b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%) (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Διάμεση OS (95% CI) [μήνες]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (95% CI)	0,63 (0,42, 0,95)	

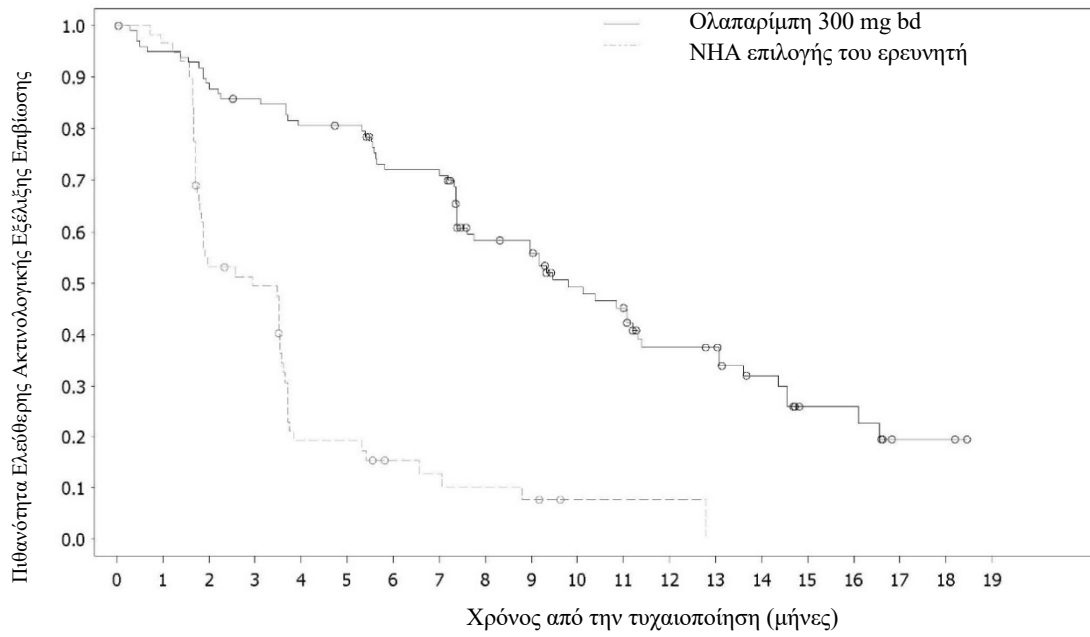
<sup>α</sup> Δεν ελέγχθηκε για πολλαπλότητα

<sup>β</sup> rPFS 71% ωρίμανση

<sup>γ</sup> Η αναλογία κινδύνου (HR) και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox που περιέχει όρους για θεραπεία, παράγοντα και θεραπεία με αλληλεπίδραση παράγοντα.

bd Δύο φορές ημερησίως, BICR Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Επιτροπή Αξιολόγησης, CI Διάστημα Εμπιστοσύνης, HR Αναλογία κινδύνου, NC Μη υπολογίσιμος, NHA Νέος Ορμονικός Παράγοντας, ORR Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS Συνολική επιβίωση, rPFS Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση

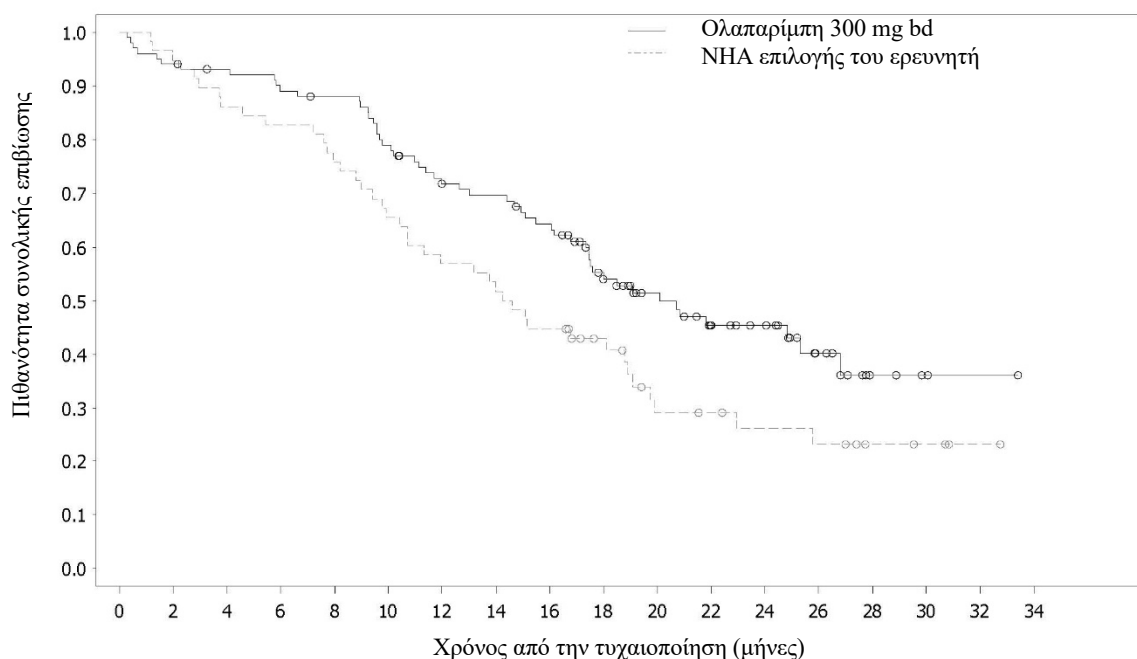
**Σχήμα 16** Ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCA1/2m*: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την rPFS (μέσω BICR)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Ολαπαρίμπη 300 mg bd																			
102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
NHA επιλογής του ερευνητή																			
58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Σχήμα 17

Ασθενείς με μεταλλάξεις *BRCAl/2m*: Kaplan-Meier Διάγραμμα για την OS

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Ολαπαρίμπη 300 mg bd

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

NHA επιλογής του ερευνητή

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Θεραπεία των ασθενών σε πλαίσιο θεραπείας πρώτης γραμμής του mCRPC*PROpel*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης μελετήθηκαν σε άνδρες με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη Φάσης III που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του Lynparza (300 mg [ $2 \times 150$  mg δισκία] δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη (1.000 mg [ $2 \times 500$  mg δισκία] μία φορά την ημέρα) έναντι ενός συγκριτικού σκέλους εικονικού φαρμάκου συν αμπιρατερόνης. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν επίσης είτε πρεδνιζόνη είτε πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 796 ασθενείς (1:1 τυχαιοποίηση, 399 υπό ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη : 397 υπό εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη), οι οποίοι είχαν ενδείξεις ιστολογικά επιβεβαιωμένου αδενοκαρκινώματος του προστάτη και μεταστατική κατάσταση που ορίστηκε ως τουλάχιστον μια τεκμηριωμένη μεταστατική βλάβη είτε σε οστό είτε σε CT (αξονική τομογραφία)/MRI (μαγνητική τομογραφία) και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με χημειοθεραπεία ή NHA στο πλαίσιο του mCRPC. Πριν από το στάδιο του mCRPC, επιτρεπόταν η θεραπεία με NHAs (εκτός της αμπιρατερόνης) χωρίς PSA εξέλιξη της νόσου (κλινική ή ακτινολογική) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία είχε διακοπεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση. Επιτρεπόταν επίσης η θεραπεία με αντιανδρογόνα πρώτης γενιάς (π.χ. βικαλουταμίδα, νιλουταμίδα, φλουταμίδα), υπό την προϋπόθεση ότι υπήρχε περίοδος έκπλυσης 4 εβδομάδων. Η θεραπεία με δοσεταξέλη επιτράπηκε κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρικής/επικουρικής θεραπείας για εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη και στο στάδιο του μεταστατικού ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC), εφόσον δεν εμφανίστηκαν σημεία εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από αυτήν τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ένα ανάλογο GnRH ή είχαν προηγούμενη αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με

βάση τις μεταστάσεις (μόνο οστικές, σπλαχνικές ή άλλες) και τη θεραπεία με δοσεταξέλη στο στάδιο του mHSPC (ναι ή όχι). Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα βασικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν συνολικά τα 69 έτη και η πλειοψηφία (71%) των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Εκατόν ογδόντα εννέα ασθενείς (24%) είχαν προηγηθείσα θεραπεία με δοσεταξέλη στο στάδιο του mHSPC. Συνολικά, 434 (55%) ασθενείς είχαν οστικές μεταστάσεις (μεταστάσεις στα οστά και σε κανένα άλλο απομακρυσμένο σημείο), 105 (13%) ασθενείς είχαν σπλαχνικές μεταστάσεις (απομακρυσμένες μεταστάσεις μαλακών ιστών σε ένα όργανο π.χ. ήπαρ, πνεύμονες) και 257 (32%) ασθενείς είχαν άλλες μεταστάσεις (σε αυτές θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται, για παράδειγμα, ασθενείς με μεταστάσεις σε οστά και απομακρυσμένους λεμφαδένες ή ασθενείς με νόσο που υπάρχει μόνο σε απομακρυσμένους λεμφαδένες). Οι περισσότεροι ασθενείς και στα δύο σκέλη (70%) είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0. Υπήρχαν 103 (25,8%) συμπτωματικοί ασθενείς στην ομάδα της ολαπαρίμπης και 80 (20,2%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι συμπτωματικοί ασθενείς χαρακτηρίστηκαν από βαθμολογία  $\geq 4$  στο στοιχείο #3 του Συνοπτικού Εντύπου - Σύντομης Απογραφής Πόνου (BPI-SF) και/ή χρήση οπιούχων κατά την έναρξη.

Η ένταξη ασθενών δεν βασίστηκε στην κατάσταση βιοδείκτη. Η κατάσταση μετάλλαξης του γονιδίου HRR αξιολογήθηκε αναδρομικά με ctDNA και δοκιμές ιστού όγκου για να αξιολογηθεί η συνέπεια της επίδρασης της θεραπείας από τον πληθυσμό FAS. Από τους ασθενείς που εξετάστηκαν, 198 και 118 ήταν HRRm όπως προσδιορίστηκε από το ctDNA και τον ιστό όγκου, αντίστοιχα. Η κατανομή των ασθενών με HRRm ήταν καλά ισορροπημένη μεταξύ των δύο σκελών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο rPFS, που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη όπως προσδιορίστηκε από την αξιολόγηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1 και PCWG-3 (οστό). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τον PFS2, τον TFST και την HRQoL.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της καταδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στον κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου ή θανάτου για την ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, με HR 0,66, 95% CI 0,54, 0,81,  $p < 0,0001$ , διάμεσος rPFS 24,8 μήνες στο σκέλος ολαπαρίμπης/αμπιρατερόνης έναντι 16,6 μηνών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/αμπιρατερόνης. Η αξιολόγηση του ερευνητή για την rPFS υποστηρίχθηκε με μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική ανασκόπηση (BICR). Η ανάλυση ευαισθησίας της rPFS μέσω BICR ήταν συνεπής με την ανάλυση που βασίζεται σε ερευνητή με HR 0,61, 95% CI 0,49, 0,74,  $p < 0,0001$ , διάμεσος rPFS 27,6 μήνες στο σκέλος ολαπαρίμπης/αμπιρατερόνης έναντι 16,4 μηνών στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/αμπιρατερόνης, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα της υποομάδας ήταν συνεπή με τα συνολικά αποτελέσματα για την ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ταξάνη στο στάδιο του mHSPC, των ασθενών με διαφορετική μεταστατική νόσο κατά την έναρξη (οστική μόνο έναντι σπλαχνικής έναντι άλλης) και των ασθενών με ή χωρίς HRRm (Εικόνα 20).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15, τον Πίνακα 16, το Σχήμα 18 και το Σχήμα 19.

**Πίνακας 15 Σύνοψη των βασικών ευρημάτων αποτελεσματικότητας για τη θεραπεία ασθενών με mCRPC στη μελέτη PROpel**

	<b>Ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη</b> N = 399	<b>Εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη</b> N = 397
<b>rPFS (από την αξιολόγηση του ερευνητή) (50% ωρίμανση) (DCO 30 Ιουλίου 2021)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Διάμεσος χρόνος (95% CI) (μήνες)	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95% CI) <sup>α</sup>	0,66 (0,54, 0,81)	
p-τιμή <sup>β</sup>	<0,0001	
<b>Τελική OS (48% ωρίμανση) (DCO 12 Οκτωβρίου 2022)</b>		
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Διάμεσος χρόνος (95% CI) (μήνες)	42,1 (38,4, NC)	34,7(31,0, 39,3)
HR (95% CI) <sup>α</sup>	0,81 (0,67, 1,00)	
p-τιμή <sup>β</sup>	p=0,0544	
% Ζωντανοί στους 36 μήνες (95% CI) <sup>γ</sup>	56,9 (51,7, 61,7)	49,5 (44,3, 54,5)

<sup>α</sup> Η αναλογία κινδύνου (HR) και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox προσαρμοσμένο για τις μεταβλητές που επιλέχθηκαν στην κύρια στρατηγική συγκέντρωσης των δεδομένων: μεταστάσεις, θεραπεία με δοσεταξέλη στο στάδιο του mHSPC. Η προσέγγιση Efron χρησιμοποιήθηκε για τον χειρισμό των δεσμών. Η αναλογία κινδύνου HR <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη 300 mg bd + αμπιρατερόνη 1000 mg bd.

<sup>β</sup> Η αμφίπλευρη p-τιμή υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη λογαριθμική διαδικασία κατάταξης στρωματοποιημένη με βάση τις ίδιες μεταβλητές που επιλέχθηκαν στην κύρια στρατηγική συγκέντρωσης των δεδομένων.

<sup>γ</sup> Υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την τεχνική Kaplan-Meier.

**Πίνακας 16 Αναλύσεις rPFS της υποομάδας από την αξιολόγηση του ερευνητή – PROpel (DCO 30 Ιουλίου 2021)**

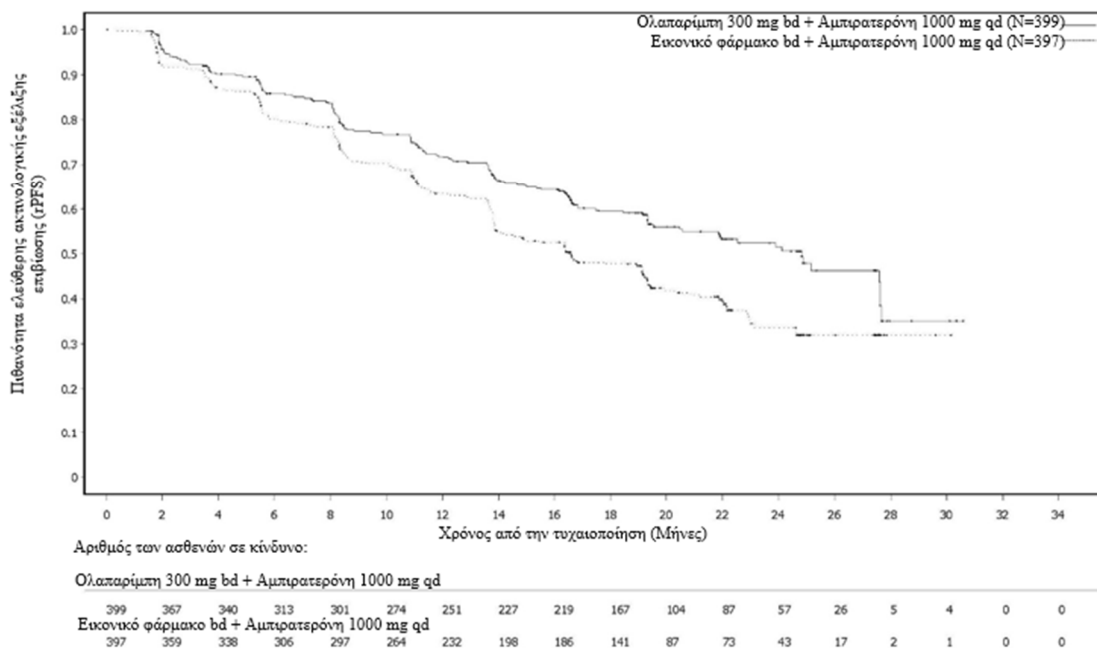
	<b>Ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη</b>	<b>Εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη</b>
<b>Επιβίωση ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης (rPFS) από την αξιολόγηση του ερευνητή</b>		
<b>Συγκεντρωτικές Αναλύσεις Υποομάδας HRRm<sup>α</sup></b>		
<b>HRRm</b>	<b>N=111</b>	<b>N=115</b>
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	NC	13,86
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,50 (0,34, 0,73)	
<b>Μη-HRRm</b>	<b>N=279</b>	<b>N=273</b>
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	24,11	18,96
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,76 (0,60, 0,97)	
<b>Συγκεντρωτικές αναλύσεις υποομάδας BRCAm<sup>α</sup></b>		

	Ολαπαρίμπη/αμπιρατερόνη	Εικονικό φάρμακο/αμπιρατερόνη
<b>BRCAm</b>	<b>N=47</b>	<b>N=38</b>
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	NC	8,38
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,23 (0,12, 0,43)	
<b>Μη-BRCAm</b>	<b>N=343</b>	<b>N=350</b>
Αριθμός συμβάντων: Συνολικός αριθμός των ασθενών (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	24,11	18,96
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,76 (0,61, 0,94)	

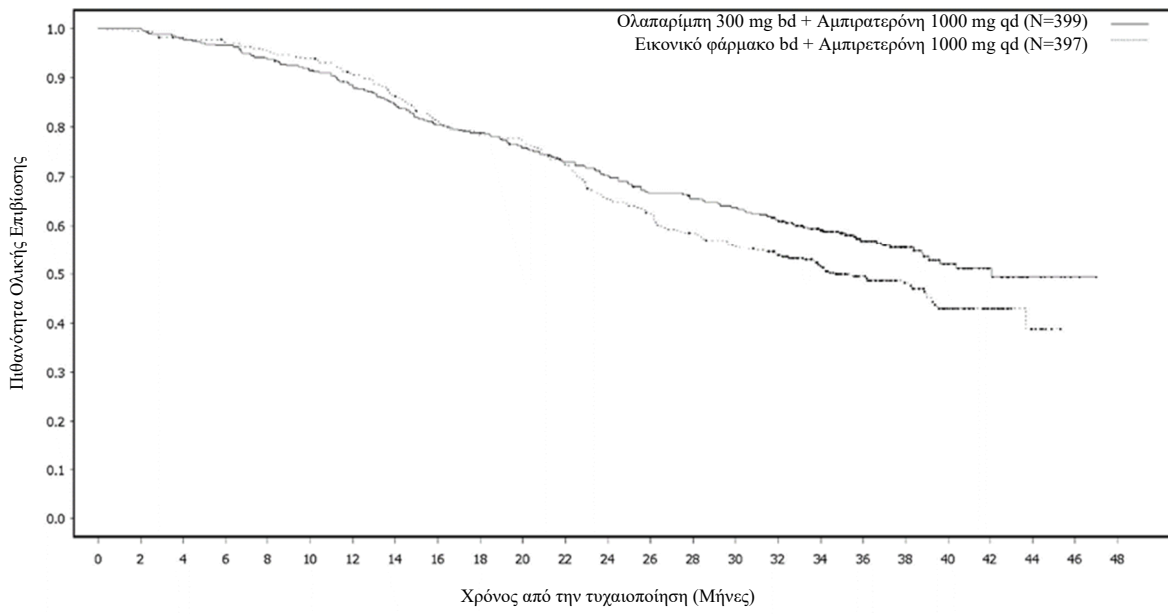
<sup>α</sup> Οι συγκεντρωτικές υποομάδες προήλθαν από το ctDNA και ομαδοποιήσεις με βάση τον ιστό.

<sup>β</sup> Η ανάλυση κάθε υποομάδας διενεργήθηκε με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox που συμπεριέλαβε όρους για την ομάδα θεραπείας, τον παράγοντα υποομάδας και μια θεραπεία ανά αλληλεπίδραση υποομάδας. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίζονται με τη μέθοδο της πιθανότητας προφίλ. Η αναλογία κινδύνου <1 ευνοεί την ολαπαρίμπη 300 mg bd.

**Σχήμα 18 PROpel: Διάγραμμα Kaplan-Meier της rPFS (αξιολογημένη από ερευνητή) (50% ωρίμανση) DCO 30 Ιουλίου 2021**



**Σχήμα 19 PROpel: Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS (48% ωρίμανση) DCO 12 Οκτωμβρίου 2022**



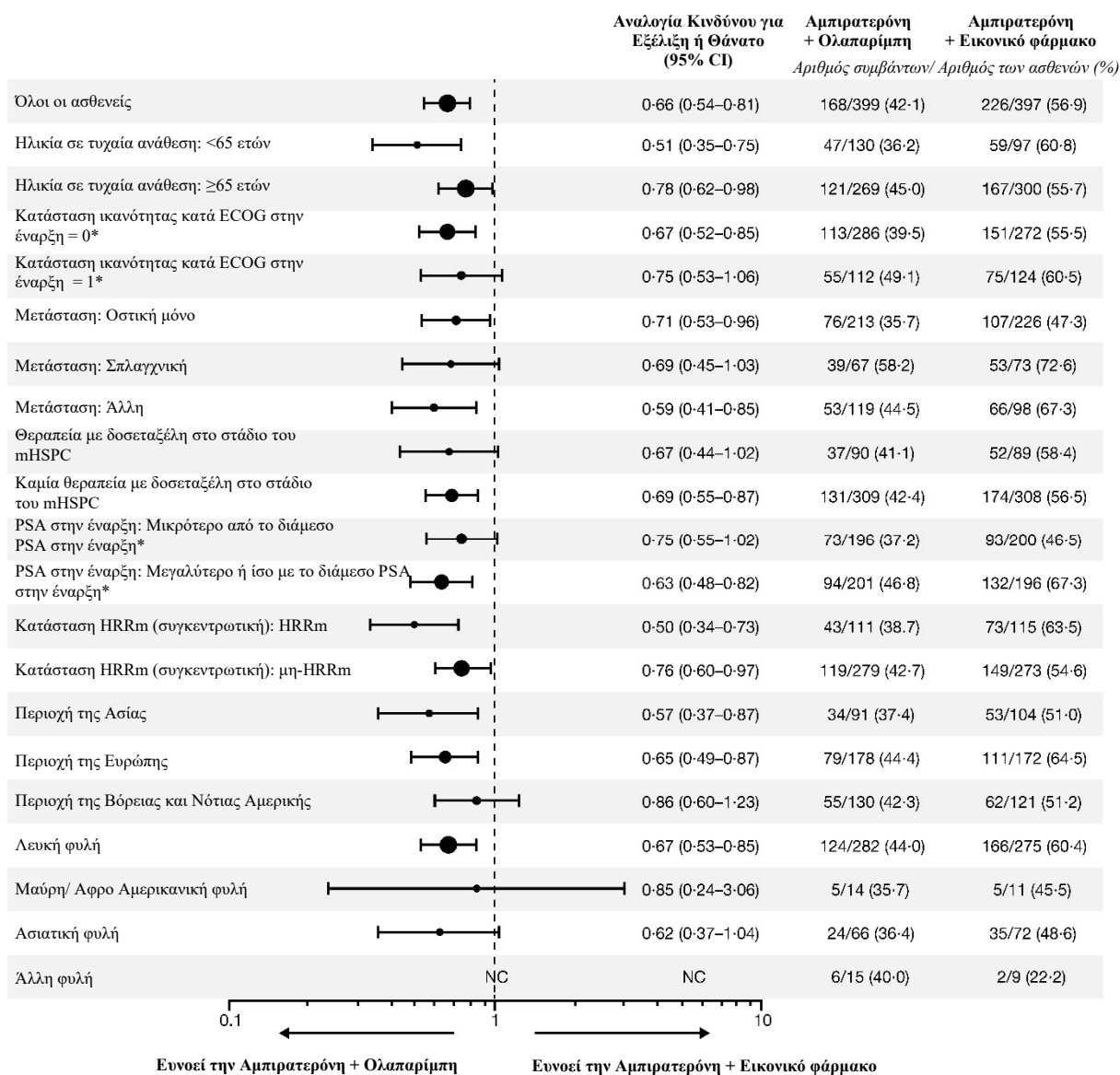
Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο:

Ολαπαρίμη 300 mg bd + Αμπιρατερόνη 1000 mg qd	Εικονικό φάρμακο bd + Αμπιρατερόνη 1000 mg qd
399	397
399	395
391	388
385	383
374	376
364	370
349	355
334	337
318	316
312	305
298	301
283	282
273	254
258	241
253	225
246	213
226	201
192	157
135	119
96	84
63	53
29	25
10	7
2	0
0	0



## Σχήμα 20

### PROpel: Δενδρόγραμμα της ανάλυσης rPFS της υποομάδας (αξιολογημένη από ερευνητή) (50% ωρίμανση) DCO 30 Ιουλίου 2021



Η ανάλυση κάθε υποομάδας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox που περιείχε έναν όρο για τη θεραπεία, τον παράγοντα και την αλληλεπίδραση ανά παράγοντα. Μια αναλογία κινδύνου <1 συνεπάγεται μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης στην ολαπαρίμπη. Το μέγεθος ενός κύκλου είναι ανάλογο με τον αριθμό των συμβάντων. Όλες οι υποομάδες στην εικόνα βασίζονται σε δεδομένα από την eCRF.

\*Εξαιρούνται οι ασθενείς χωρίς αξιολόγηση κατά την έναρξη. CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HRRm: κατάσταση μετάλλαξης του γονιδίου HRR, mHSPC: μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη, NC: μη υπολογίσιμο, PSA: ειδικό προστατικό αντιγόνο

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων όλων των μελετών για το Lynparza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωθηκών (εξαιρουμένων του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων από γεννητικά κύτταρα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ολαπαρίμπης στη δόση δισκίου 300 mg χαρακτηρίζεται από φαινόμενη κάθαρση πλάσματος ~7 l/h, φαινόμενο όγκο κατανομής ~158 l και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 15 ωρών. Στη

χορήγηση πολλαπλών δόσεων, παρατηρήθηκε αναλογία συσσώρευσης AUC 1,8 και η φαρμακοκινητική φάνηκε να είναι εξαρτώμενη από τον χρόνο σε μικρό βαθμό.

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της ολαπαρίμπης υπό μορφή δισκίου ( $2 \times 150$  mg), η απορρόφηση είναι ταχεία με τις διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται συνήθως σε 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η συγχορήγηση με την τροφή επιβράδυνε το ρυθμό (καθυστέρηση  $t_{max}$  κατά 2,5 ώρες και μείωση  $C_{max}$  κατά περίπου 21%) αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την έκταση της απορρόφησης της ολαπαρίμπης (αύξηση της AUC 8%). Συνεπώς, το Lynparza μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως του γεύματος (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 82% στα 10  $\mu\text{g/ml}$  που είναι κατά προσέγγιση η  $C_{max}$ .

*In vitro*, η δέσμευση της ολαπαρίμπης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν δόσοεξαρτώμενη, το δεσμευμένο κλάσμα ήταν περίπου 91% στο 1  $\mu\text{g/ml}$ , μειούμενο στο 82% στα 10  $\mu\text{g/ml}$  και στο 70% στα 40  $\mu\text{g/ml}$ . Σε διαλύματα κεκαθαρωμένων πρωτεϊνών, το κλάσμα της δεσμευμένης με τη λευκωματίνη ολαπαρίμπης ήταν περίπου 56%, το οποίο ήταν ανεξάρτητο από τις συγκεντρώσεις της ολαπαρίμπης. Χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού, το δεσμευμένο με την  $\alpha$ -1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη κλάσμα ήταν 29% στα 10  $\mu\text{g/ml}$  με μία τάση μειωμένης δέσμευσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro*, τα CYP3A4/5 αποδείχθηκαν ότι είναι τα ένζυμα που ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τον μεταβολισμό της ολαπαρίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από του στόματος χορήγησης  $^{14}\text{C}$ -ολαπαρίμπης σε θήλειες ασθενείς, η αμετάβλητη ολαπαρίμπη αποτέλεσε το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα (70%) και ήταν το κύριο συστατικό που ανευρέθηκε στα ούρα και τα κόπρανα (15% και 6% της δόσης αντίστοιχα). Ο μεταβολισμός της ολαπαρίμπης είναι εκτεταμένος. Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού αποδόθηκε σε οξειδωτικές αντιδράσεις με μια σειρά συστατικών να υπόκεινται σε επακόλουθη γλυκουρονική ή θειική σύζευξη. Έως και 20, 37 και 20 μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, η πλειονότητα των οποίων αντιπροσωπεύουν <1% του χορηγούμενου υλικού. Ένα τμήμα ανοικτού πιπεραζιν-3-ολικού δακτυλίου και δύο μονο-οξυγονωμένοι μεταβολίτες (κάθε ένας ~10%) ήταν τα μείζονα κυκλοφορούντα συστατικά, με τον ένα από τους δύο μονο-οξυγονωμένους μεταβολίτες να είναι επίσης ο κύριος μεταβολίτης στα απεκκρίματα (6% και 5% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα).

*In vitro*, η ολαπαρίμπη προκάλεσε χαμηλού βαθμού/καμία αναστολή των UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ή CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 2E1 και δεν αναμένεται να αποτελεί κλινικά σημαντικό χρονοεξαρτώμενο αναστολέα κάποιου από τα συγκεκριμένα ένζυμα CYP. Η ολαπαρίμπη ανέστειλε το UGT1A1 *in vitro*, ωστόσο, φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις φυσιολογικών μοντέλων δείχνουν ότι αυτό δεν έχει κλινική σημασία. *In vitro*, η ολαπαρίμπη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα απομάκρυνσης P-gr, ωστόσο, αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία (βλ. παράγραφο 4.5).

*In vitro*, τα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η ολαπαρίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ή του MRP2 και δεν αποτελεί αναστολέα των OATP1B3, OAT1 ή MRP2.

#### Αποβολή

Ακολούθως της χορήγησης εφάπαξ δόσης  $^{14}\text{C}$ -ολαπαρίμπης ~86% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός μια περιόδου συλλογής 7-ημερών, ~44% στα ούρα και ~42% στα κόπρανα. Η πλειονότητα του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση βάσει του πληθυσμού, η ηλικία του ασθενούς, το φύλο, το σωματικό βάρος, το σημείο του όγκου ή η εθνοτική προέλευση (συμπεριλαμβανομένων Λευκών και Ιαπώνων ασθενών) δεν ήταν σημαντικές συμμεταβλητές.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 24% και η  $C_{max}$  κατά 15% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min), η AUC αυξήθηκε κατά 44% και η  $C_{max}$  κατά 26% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 15% και η  $C_{max}$  κατά 13% και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η AUC αυξήθηκε κατά 8% και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 13% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lynparza σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ολαπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 6 μηνών σε επίμυες και σκύλους, οι ημερήσιες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ολαπαρίμπης ήταν καλώς ανεκτές. Το πρωταρχικό όργανο-στόχος για την εμφάνιση τοξικότητας και στα δύο είδη ήταν ο μυελός των οστών, με συσχετιζόμενες μεταβολές στις περιφερικές αιματολογικές παραμέτρους. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επίσης ελάχιστες εκφυλιστικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες εκείνων που παρατηρούνται κλινικά. Μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα κύτταρα του μυελού των οστών έδειξαν επίσης ότι η άμεση έκθεση σε ολαπαρίμπη μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα σε κύτταρα του μυελού των οστών σε *ex vivo* δοκιμασίες.

#### Γονοτοξικότητα

Η ολαπαρίμπη δεν επέδειξε μεταλλαξιογόνο δυναμικό, είχε ωστόσο κλαστογόνο δράση σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος σε επίμυες, η ολαπαρίμπη προκάλεσε την εμφάνιση μικροπυρήνων στο μυελό των οστών. Η κλαστογόνο δράση συνάδει με το γνωστό φαρμακολογικό προφίλ της ολαπαρίμπης και υποδηλώνει δυναμικό πρόκλησης γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

#### Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με την ολαπαρίμπη.

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μια μελέτη γονιμότητας, όπου επίμυες δοσολογήθηκαν μέχρι την εμφύτευση, παρότι παρατηρήθηκε παρατεταμένη περίοδος οίστρου σε ορισμένα ζώα, δεν επηρεάστηκαν η ικανότητα ζευγαρώματος και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Ωστόσο, υπήρξε ελαφρά μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης επίμυων και σε επίπεδα δόσεων που δεν προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, η ολαπαρίμπη προκάλεσε μείωση της εμβρυϊκής επιβίωσης, μείωση του βάρους του εμβρύου και αναπτυξιακές ανωμαλίες του εμβρύου, περιλαμβανομένων μειζόνων δυσπλασιών του οφθαλμού (π.χ. ανοφθαλμία, μικροφθαλμία), ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης/πλευρών και σπλαχνικών και σκελετικών ανωμαλιών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο

Μαννιτόλη

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

#### Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία 150 mg)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Μη διάτρητη κυψέλη από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο που περιέχει 8 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας:

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (100 mg)  
EU/1/14/959/003 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 συσκευασίες των 56) (100 mg)  
EU/1/14/959/004 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (150 mg)  
EU/1/14/959/005 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 συσκευασίες των 56) (150 mg)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 1 Οκτωβρίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
<p>PAES: Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της ολαπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής που περιέχει πλατίνα σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη καρκίνο των ωοθηκών που φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια <i>BRCA</i>, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει επικαιροποιημένα αποτελέσματα του PFS2, επικαιροποιημένα αποτελέσματα της OS και τελικά αποτελέσματα της OS της μελέτης D0816C00001 (SOLO1), μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη.</p> <p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως τον:</p>	<p>Δεκέμβριος 2029</p>



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lynparza 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολοπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολοπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lynparza 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ - συμπεριλαμβανομένου του blue box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ – συμπεριλαμβανομένου του blue box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – χωρίς blue box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ**

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ  
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ  
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – χωρίς blue box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολυσυσκευασίας, να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

**ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/959/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 100 mg δισκία  
ολοπαρίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lynparza 150 mg δισκία  
ολαπαρίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Lynparza 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Lynparza 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ολαπαρίμπη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza
3. Πώς να πάρετε το Lynparza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Lynparza και ποια είναι η δράση του

Το Lynparza περιέχει τη δραστική ουσία ολαπαρίμπη. Η ολαπαρίμπη είναι είδος αντικαρκινικού φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της PARP (αναστολέας της poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase, πολυμεράση της πολυ-διφωσφορικής ριβοαδενοσίνης).

Οι αναστολείς της PARP μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία δεν είναι καλά στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA. Τα συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν από:

- την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με πλατίνα ή
- την αναζήτηση ελαττωματικών γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA, όπως τα γονίδια *BRCA* (γονίδια του καρκίνου του μαστού).

Όταν το Lynparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη (αναστολέας σηματοδότησης των υποδοχέων ανδρογόνων), ο συνδυασμός μπορεί να βοηθήσει στην ενίσχυση της αντικαρκινικής δράσης σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη με ή χωρίς ελαττωματικά γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (π.χ. γονίδια *BRCA*).

##### Για ποια πάθηση χρησιμοποιείται το Lynparza

Το Lynparza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία

- ενός τύπου καρκίνου των ωοθηκών (με μετάλλαξη *BRCA*) που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία τυπικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.
  - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA*.

- του καρκίνου των ωοθηκών που επανεμφανίστηκε (υποτροπιάζον). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αφού ο καρκίνος έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία μέσω συνήθους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.
- ενός τύπου καρκίνου των ωοθηκών (HRD-θετικός όπως ορίζεται από μια μετάλλαξη *BRCA* ή από γονιδιωματική αστάθεια) που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με πρότυπη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και μπεβασιζουμάμπη. Το Lynparza χρησιμοποιείται μαζί με μπεβασιζουμάμπη.
- ενός τύπου καρκίνου του μαστού (με μετάλλαξη *BRCA*, HER2-αρνητικός), όταν ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί μετά την εγχείρηση (η θεραπεία μετά την εγχείρηση ονομάζεται επικουρική θεραπεία). Θα πρέπει να έχετε λάβει φάρμακα χημειοθεραπείας πριν ή μετά την εγχείρηση. Εάν ο καρκίνος σας είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει ορμονική θεραπεία.
  - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη *BRCA*.
- ενός τύπου καρκίνου του μαστού (με μετάλλαξη *BRCA*, HER2-αρνητικός), ο οποίος έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου. Θα πρέπει να έχετε λάβει χημειοθεραπευτικά φάρμακα είτε πριν είτε μετά την εξάλωση του καρκίνου.
  - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη *BRCA*.
- ενός τύπου καρκίνου του παγκρέατος (με μετάλλαξη *BRCA*) που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.
  - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο του παγκρέατος με μετάλλαξη *BRCA*.
- ενός τύπου καρκίνου του προστάτη (με μετάλλαξη *BRCA*), ο οποίος έχει εξαπλωθεί πέραν του αρχικού όγκου και δεν ανταποκρίνεται πλέον σε φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία με χαμηλότερη τεστοστερόνη. Θα πρέπει να έχετε υποβληθεί σε συγκεκριμένες ορμονικές θεραπείες, όπως enzalutamide ή οξική αμπιρατερόνη.
  - Χρησιμοποιείται μία εξέταση για να διαπιστωθεί εάν έχετε καρκίνο του προστάτη με μετάλλαξη *BRCA*.
- ενός τύπου καρκίνου του προστάτη, ο οποίος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) πέραν του αρχικού όγκου και δεν ανταποκρίνεται πλέον σε φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία που μειώνει την τεστοστερόνη. Το Lynparza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που ονομάζεται αμπιρατερόνη, μαζί με το στεροειδές φάρμακο, πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

Όταν το Lynparza χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των άλλων φαρμάκων. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lynparza

### Μην πάρετε το Lynparza

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ολαπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε παράγραφο 2 παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες).

Μην πάρετε το Lynparza εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουρη, απευθυνθείτε στον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Lynparza.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza

- σε περίπτωση που έχετε χαμηλές τιμές κυττάρων του αίματος. Αυτές μπορεί να είναι χαμηλές τιμές για τα ερυθροκύτταρα ή τα λευκοκύτταρα ή χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των συμπτωμάτων που πρέπει να διαπιστώνετε (για παράδειγμα πυρετός ή λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία). Σπάνια μπορεί να αποτελούν σημεία πιο σοβαρών προβλημάτων του μυελού των οστών όπως "μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο" (ΜΔΣ) ή "οξεία μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ).
- σε περίπτωση που έχετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα δυσκολίας στην αναπνοή, βήχα ή συριγμού. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν Lynparza ανέφερε φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Η πνευμονίτιδα αποτελεί σοβαρή πάθηση που μπορεί συχνά να απαιτεί φροντίδα στο νοσοκομείο.
- σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα πόνου ή πρήξιμο σε ένα άκρο, δύσπνοια, πόνο στο στήθος, αναπνοή που είναι πιο γρήγορη από το κανονικό ή η καρδιά χτυπά πιο γρήγορα από το κανονικό. Ένας μικρός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Lynparza αναφέρθηκε ότι ανέπτυξαν θρόμβο αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, συνήθως στο πόδι (φλεβική θρόμβωση) ή θρόμβο στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή).
- σε περίπτωση που παρατηρήσετε κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας, μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα (καφέ χρώματος), πόνο στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακή χώρα), αίσθημα κόπωσης, αίσθημα λιγότερης πείνας από το συνηθισμένο ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, καθώς αυτό ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη ότι έχετε προβλήματα με το συκώτι σας

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

### **Εξετάσεις και έλεγχοι**

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lynparza.

Θα κάνετε εξέταση αίματος

- πριν από τη θεραπεία
- κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας
- σε τακτικά μεσοδιαστήματα που θα αποφασίζει ο γιατρός σας μετά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Εάν η γενική εξέταση αίματος είναι πτωτική σε μειωμένα επίπεδα, μπορεί να χρειαστεί να κάνετε μετάγγιση αίματος (όπου σας χορηγείται νέο αίμα ή προϊόντα αίματος από έναν δότη).

### **Άλλα φάρμακα και Lynparza**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Περιλαμβάνονται φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ο λόγος είναι ότι το Lynparza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Lynparza.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα

- άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες
- ένα εμβόλιο ή ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα, διότι μπορεί να απαιτηθεί η

στενή σας παρακολούθηση

- ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων
- τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- αναστολείς της πρωτεάσης ενισχυμένοι με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, μοσεπεβίρη, τελαπρεβίρη, νεβιραπίνη, εφαβιρένζη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων, περιλαμβανομένου του HIV
- ριφαμικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, περιλαμβανομένης της φυματίωσης (TB)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη - χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή για τη θεραπεία κρίσεων (σπασμών) και επιληψίας
- φυτικής προέλευσης θεραπείες που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's Wort, *Hypericum perforatum*) - χρησιμοποιείται κυρίως στην κατάθλιψη
- διγοξίνη, διλτιαζέμη, φουροσεμίδη, βεραπαμίλη, βαλσαρτάνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης
- βοσεντάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- στατίνες, για παράδειγμα σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη - χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα
- δαβιγατράνη - χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος
- γλιβενκλαμίδη, μετφορμίνη, ρεπαγλινίδη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη
- αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών και των πονοκεφάλων
- φαιντανύλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκινικού πόνου
- πιμοζίδη, κουετιαπίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ψυχικών προβλημάτων υγείας
- σιζαπρίδη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κολχικίνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους - χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
- μεθοτρεξάτη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωρίασης

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε κάποια από τα παραπάνω ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Τα φάρμακα που αναγράφονται εδώ ενδέχεται να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το Lynparza.

### **Το Lynparza με ποτό**

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ είστε υπό θεραπεία με Lynparza. Μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

### **Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός**

#### Γυναίκες ασθενείς

- Μην παίρνετε το Lynparza εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ένα αγέννητο μωρό.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλικές επαφές, πρέπει να χρησιμοποιείτε δύο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο ορμονικό αντισυλληπτικό, διότι ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την προσθήκη μιας μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου.
- Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του Lynparza και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε διάστημα 6 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως.
- Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Lynparza περνά στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 1 μηνός μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Lynparza. Σε περίπτωση

που σχεδιάζετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

#### Άνδρες ασθενείς

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό όταν έχετε σεξουαλικές επαφές με μία θήλυ σύντροφο, ακόμα και αν είναι έγκυος, ενώ παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν το Lynparza περνά στο σπέρμα.
- Η θήλυ σύντροφος σας πρέπει επίσης να χρησιμοποιήσει μια κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης.
- Δεν πρέπει να δωρίζετε σπέρμα ενώ παίρνετε το Lynparza και για διάστημα 3 μηνών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Lynparza μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη, αδυναμία ή κούραση ενώ παίρνετε το Lynparza, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

#### **Πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά σε αυτό το φάρμακο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 100 mg ή 150 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Lynparza**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Πώς να το πάρετε**

- Να καταπίνετε τα δισκία Lynparza ολόκληρα, με ή χωρίς τροφή.
- Να παίρνετε το Lynparza μία φορά το πρωί και μία φορά το απόγευμα.
- Μη μασάτε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή τέμνετε τα δισκία καθώς αυτό ενδέχεται να επηρεάσει το πόσο γρήγορα το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα σας.

#### **Ποια ποσότητα να πάρετε**

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με το πόσα δισκία Lynparza να πάρετε. Είναι σημαντικό να παίρνετε το σύνολο της συνιστώμενης δόσης κάθε ημέρα. Συνεχίστε με τον ίδιο τρόπο για όσο καιρό σας έχει πει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.
- Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 300 mg (2 δισκία × 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως - συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.

#### **Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση εάν**

- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας. Θα σας ζητηθεί να πάρετε 200 mg (2 δισκία × 100 mg) δυο φορές την ημέρα – συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα.
- παίρνετε συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το Lynparza (βλ. παράγραφο 2).
- έχετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Lynparza (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία, είτε για ένα σύντομο χρονικό διάστημα είτε μόνιμα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lynparza από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Lynparza από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lynparza**

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Lynparza, πάρτε την επόμενη κανονική σας δόση στον προγραμματισμένο της χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση (δυο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον

φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη, οι οποίες είναι σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας).
- κνησμώδες εξάνθημα ή πρησμένο, κοκκινισμένο δέρμα (δερματίτιδα)
- σοβαρά προβλήματα με τον μυελό των οστών (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενής λευχαιμία). Βλ. παράγραφο 2.

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν**

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

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας (κόπωση)
- δυσπεψία ή οπισθοστερνικός καύσος (δυσπεψία)
- απώλεια όρεξης
- πονοκέφαλος
- μεταβολές της αίσθησης γεύσης των τροφών (δυσγευσία)
- αίσθημα ζάλης
- βήχας
- δύσπνοια (δύσπνοια)
- διάρροια - εάν αυξηθεί η βαρύτητά της, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

**Πολύ συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λευκοπενία ή ουδετεροπενία) που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίσετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό.

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

- εξάνθημα
- πόνος στο στόμα (στοματίτιδα)
- πόνος στην περιοχή του στομάχου κάτω από τα πλευρά (άλγος άνω κοιλιακής χώρας).
- θρόμβος αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, συνήθως στο πόδι (φλεβική θρόμβωση) που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως πόνος ή πρήξιμο στα πόδια ή θρόμβο στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αναπνοή που είναι πιο γρήγορη από το κανονικό ή καρδιά που χτυπά πιο γρήγορα από το κανονικό.

**Συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων αίματος (λεμφοπενία), που μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αντιμετωπίσετε τις λοιμώξεις και μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία) - μπορεί να παρατηρήσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- μώλωπες ή αιμορραγία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό τι συνήθως σε περίπτωση που τραυματιστείτε
- αύξηση στην κρεατινίνη αίματος - αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας των νεφρών σας.
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας.

**Όχι συγγές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν στις εξετάσεις αίματος**

- αύξηση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων (που δεν σχετίζεται με οποιαδήποτε συμπτώματα).

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- οίδημα του προσώπου (αγγειοοίδημα).
- επώδυνη φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (οζώδες ερύθημα).

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Σημάδια ηπατικών προβλημάτων, όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος), ναυτία ή έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακή χώρα), σκουρόχρωμα ούρα (καφέ χρώματος), αίσθημα λιγότερης πείνας από το συνηθισμένο, αίσθημα κόπωσης.

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν υπάρχουν οποιεσδήποτε μεταβολές στην εξέταση αίματος σας που ενδέχεται να χρήζουν θεραπείας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Lynparza**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Lynparza**

Η δραστική ουσία είναι ολαπαρίμπη.



- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 100 mg περιέχει 100 mg ολαπαρίμπης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Lynparza 150 mg περιέχει 150 mg ολαπαρίμπης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι

- Πυρήνας δισκίου: κοποβιδόνη, πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο, μαννιτόλη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό.
- Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, τιτανίου διοξείδιο (E171), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172) (μόνο για τα δισκία των 150 mg).

Βλέπε παράγραφο 2 «Πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά σε αυτό το φάρμακο».

### **Εμφάνιση του Lynparza και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία Lynparza 100 mg είναι κίτρινα έως σκούρα κίτρινα, ωσειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «OP100» στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Lynparza 150 mg είναι πράσινα έως πράσινα/γκρι, ωσειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «OP150» στη μία πλευρά και χωρίς χάραξη στην άλλη πλευρά.

Το Lynparza διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες των 8 δισκίων η καθεμία) ή σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### **Παρασκευαστής**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**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 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**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 (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.