

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg olapariibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge, läbipaistmatu, 0-suuruses kõvakapsel, millele on musta tindiga märgitud „OLAPARIB 50 mg“ ja AstraZeneca logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lynparza on näidustatud monoterapiana säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kellel esineb plaatinatundlik retsidiveerunud *BRCA* mutatsiooniga (iduliini või somaatiline) madalalt diferentseerunud seroosne epiteeliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) plaatinapõhisele keemiaravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lynparzaga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogunud arst.

Enne ravi alustamist Lynparzaga peab patsientidel olema kinnitust leidnud haigusseoselise või tõenäoliselt haigusseoselise mutatsiooni (iduliini või somaatilise) esinemine rinnavähi vastuvõtlikkuse geenis (*breast cancer susceptibility gene, BRCA*). *BRCA* mutatsiooni staatuse peab kindlaks määrama kogunud labor valideeritud testimismeetodi abil (vt lõik 5.1).

BRCA1/2 mutatsioonidega patsientide geneetiline nõustamine tuleb läbi viia vastavalt kohalikele juhistele.

Annustamine

Lynparza soovitatav annus on 400 mg (kaheksa kapslit) kaks korda ööpäevas, mis võrdub ööpäevase koguannusega 800 mg.

Patsiendid peaksid alustama ravi Lynparzaga mitte hiljem kui 8 nädalat pärast oma plaatina sisaldava ravi viimase annuse võtmist.

Ravi soovitatakse jätkata kuni ravitava haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Puuduvad andmed Lynparza korduvravi kohta haiguse progresseerumise järel (vt lõik 5.1).

Lynparza kapslite ja tablettide annustamise olulised erinevused

Lynparza kapsleid (50 mg) ja tablette (100 mg ja 150 mg) ei tohi asendada milligrammipõhiselt, sest nende ravimvormide annustamine ja biosaadavus on erinevad. Seetõttu tuleb järgida kummagi ravimvormi spetsiifilisi annustamissoovitusi.

Vahelejäänud annus

Kui patsient jätab Lynparza annuse võtmata, tuleb järgmine tavaline annus võtta selleks ettenähtud ajal.

Annuse kohandamised kõrvaltoimete korral

Ravi võib katkestada kõrvalnähtude nagu iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse ja aneemia ravimiseks ning kaalutleda võib annuse vähendamist (vt lõik 4.8).

Soovitatakse annuse vähendamist kuni 200 mg kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 400 mg).

Kui vajatakse veel ühte annuse vähendamist, siis on soovitatav annus 100 mg kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 200 mg).

Annuse kohandamised samaaegsel tarvitamisel koos CYP3A inhibiitoritega

Samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega pole soovitatav ja kaaluma peab alternatiivseid toimeaineid. Kui tugevat CYP3A inhibiitorit peab samaaegselt manustama, on soovitatav vähendada Lynparza annust 150 mg-ni kaks korda ööpäevas (300 mg ööpäevase koguannuse ekvivalent). Koos mõõduka CYP3A inhibiitoriga manustamise puhul soovitatakse annust vähendada 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (400 mg ööpäevase koguannuse ekvivalent) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kliinilised andmed 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega patsientide (kreatiini kliirens 31...50 ml/min) soovitatav Lynparza annus on 300 mg kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 600 mg) (vt lõik 5.2).

Lynparzat võib ilma annust kohandamata manustada kerge neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens 51...80 ml/min).

Lynparzat pole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega või lõppstaadiumi neeruhaigusega (kreatiini kliirens ≤ 30 ml/min) patsientidel, kuna sellistel patsientidel pole ravimi ohutust ega tõhusust uuritud.

Lynparzat võib raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ainult juhul, kui kasu kaalub üles võimaliku riski, ning patsienti tuleb neerufunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Lynparzat võib kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass A või B) manustada ilma annust kohandamata (vt lõik 5.2). Lynparzat ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C), kuna sellistel patsientidel ei ole ravimi ohutust ega tõhusust uuritud.

Mitte-europiidsed patsiendid

Kliinilised andmed mitte-europiidsete patsientide kohta on piiratud. Siiski ei ole etnilisel päritolul põhinevalt vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lynparza ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lynparza on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Kuna toit mõjutab olapariibi imendumist, peavad patsiendid võtma Lynparzat vähemalt üks tund pärast sööki ning seejärel hoiduma söömisest 2 tunni jooksul (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine ravi ajal ja 1 kuu pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus

Lynparzaga ravitud patsientidel on täheldatud hematoloogilist toksilisust, sh tavaliselt kerge või mõõduka (CTCAE raskusaste 1 või 2) aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja lümfopeenia kliinilisi diagnoose ja/või laboratoorseid leide. Patsientidel ei tohi alustada ravi Lynparzaga, enne, kui nad on paranenud eelneva vähivastase ravi poolt põhjustatud hematoloogilisest toksilisusest (hemoglobiini, trombotsüütide ja neutrofiilide tasemed peavad olema \leq CTCAE 1. raskusastmega). Kõigi parameetrite kliiniliselt oluliste muutuste avastamiseks ravi ajal soovitatakse ravi algul, seejärel 12 kuu jooksul üks kord kuus ja edaspidi perioodiliselt teostada täisvereanalüüs (vt lõik 4.8).

Kui patsiendil areneb raske hematoloogiline toksilisus või sõltuvus vereülekandest, tuleb ravi Lynparzaga katkestada ning alustada adekvaatset hematoloogilist testimist. Kui 4 nädalat pärast Lynparza annustamise katkestamist jäävad vere parameetrid kliiniliselt ebanormaalsed, soovitatakse teostada luuüdi analüüs ja/või vere tsütogeneetiline analüüs.

Müelodüsplastiline sündroom/Äge müeloidleukeemia

Lynparza monoterapiat saanud patsientide hulgas oli müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia (MDS/ÄML) üldine esinemissagedus kliinilistes uuringutes (sealhulgas pikaajalise elulemuse jätku-uuringud) $< 1,5\%$ ja suurem osa juhtudest lõppesid letaalselt. Olapariibravi kestus patsientidel, kel kujunes sekundaarne MDS/ÄML, jäi vahemikku < 6 kuud kuni > 2 aastat. Kõigil patsientidel kaasnesid potentsiaalsed MDS-i/ÄML-i arengut soodustavad tegurid, kõik olid saanud eelnevat keemiaravi platinapreparaatidega. Paljud olid saanud ka teisi DNA-d kahjustavaid ravimeid ja kiiritusravi. Enamikul juhtudel olid patsiendid iduliini rinnanäärmevähi vastuvõtlikkuse geeni 1 või 2 (*gBRCA1/2*) mutatsioonikandjad. MDS-i/ÄML-i esinemissagedus oli *gBRCA1* ja *gBRCA2* mutatsiooniga patsientidel sarnane (vastavalt $1,7\%$ vs. $1,4\%$). Mõnedel patsientidel esines anamneesis eelnev vähk või luuüdi düsplaasia. Kui ravi ajal Lynparzaga leiab kinnitust MDS ja/või ÄML, soovitatakse Lynparza ära jätta ja patsienti asjakohaselt ravida.

Pneumoniit

Pneumoniiti, sealhulgas letaalselt lõppenud juhud, on kliinilistes uuringutes täheldatud $< 1,0\%$ Lynparzaga ravitud patsientidest. Pneumoniidi juhtudel ei olnud ühtset kliinilist mudelit ning neisse oli segatud hulk eelsoodumustegureid (kopsuvähk ja/või -metastaasid, kaasuv kopsuhaigus, anamneesis suitsetamine ja/või eelnev keemia- ja kiiritusravi). Kui patsiendil tekivad uued või süvenevad olemasolevad hingemisteede haiguse sümptomid nagu düspnoe, köha ja palavik või avastatakse ebanormaalne rindkere radioloogiline leid, tuleb ravi Lynparzaga katkestada ning alustada otsekohe uuringuid. Pneumoniidi diagnoosi kinnitamisel tuleb Lynparza ära jätta ning patsienti asjakohaselt ravida.

Embrüofetaalne toksilisus

Lynparza võib oma toime mehhanismist tulenevalt (PARP inhibeerimine) põhjustada rasedale manustamisel loote kahjustust. Rottidega läbiviidud pre-kliinilised uuringud on näidanud, et olapariib põhjustab kõrvaltoimeid, mis mõjutavad loote elulemust ning tekitab lootel olulisi vääringuid ka madalamate kontsentratsioonide puhul kui inimestele soovituslik annus 400 mg kaks korda ööpäevas.

Rasedus/kontratseptsioon

Lynparzat ei tohi tarvitada raseduse ajal. Rasestumisvõimelised naised peavad enne Lynparzaga ravi alustamist, ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist kasutama kahte usaldusväärset

rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6). Soovitatav on kasutada kahte väga tõhusat ja teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit.

Koostoimed

Lynparza samaaegne manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit peab samaaegselt manustama, tuleb Lynparza annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Lynparza samaaegne manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Juhul kui Lynparzat saav patsient vajab ravi tugeva või mõõduka CYP3A indutseerijaga, peab ravimi väljakirjutaja olema teadlik, et Lynparza efektiivsus võib olla oluliselt vähenenud (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilised uuringud olapariibi ja teiste vähivastaste ravimitega, sh DNA-d kahjustavate ainete kombinatsiooniga, on näidanud müelosupressiivse toksilisuse võimendumist ja pikenedamist. Soovitatav Lynparza monoterapia annus ei sobi kombinatsiooniks müelosupressiivsete vähivastaste ravimitega.

Olapariibi kombineerimist vaktsiinide või immunosupressantidega ei ole uuritud. Seetõttu tuleb nende ravimite ja Lynparza samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik ja patsiente hoolikalt jälgida.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime olapariibile

Olapariibi metaboolse kliirensi eest vastutavad peamiselt isoensüümid CYP3A4/5.

Kliiniline uuring teadaoleva CYP3A inhibiitori itrakonasooli mõju hindamiseks on näidanud, et samaaegne manustamine koos olapariibiga suurendas olapariibi keskmist C_{max} 42% võrra (90% CI: 33...52%) ja keskmist AUC 170% võrra (90% CI: 144...197%). Seetõttu ei soovitata selle isoensüümi teadaolevaid tugevaid (nt itrakonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin, ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitorid, botsepreviir, telapreviir) või mõõdukaid (nt erütromütsiin, diltiaseem, flukonasool, verapamiil) inhibiitoreid manustada koos Lynparzaga (vt lõik 4.4). Kui tugevaid või mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid peab samaaegselt manustama, tuleb Lynparza annust vähendada. Tugeva CYP3A inhibiitori puhul on soovitatav vähendada Lynparza annust 150 mg-ni kaks korda ööpäevas (300 mg ööpäevase koguannuse ekvivalent) või mõõduka CYP3A inhibiitori puhul 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (400 mg ööpäevase koguannuse ekvivalent) (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Samuti ei soovitata Lynparzaga ravi ajal tarbida greibimahla, sest see on CYP3A inhibiitor.

Kliiniline uuring teadaoleva CYP3A indutseerija rifampitsiini mõju hindamiseks on näidanud, et samaaegne manustamine koos olapariibiga vähendas olapariibi keskmist C_{max} -i 71% võrra (90% CI: 76...67%) ja keskmist AUC-d 87% võrra (90% CI: 89...84%). Seetõttu ei soovitata selle isoensüümi teadaolevaid tugevaid indutseerijaid (nt fenütoin, rifampitsiin, rifapentiin, karbamasepiin, nevirapiin, fenobarbitaal ja naistepuna) manustada koos Lynparzaga, sest Lynparza tõhusus võib oluliselt väheneda. Mõõdukate kuni tugevate indutseerijate (nt efavirens, rifabutiin) mõju ulatust olapariibi kontsentratsioonile ei ole kindlaks tehtud ning seetõttu ei soovitata ka nende ravimite samaaegset manustamist koos Lynparzaga (vt lõik 4.4).

Olapariibi toime teistele ravimitele

Olapariib inhibeerib *in vitro* CYP3A4 ning on arvatavalt nõrk CYP3A inhibiitor *in vivo*. Seepärast tuleb olla ettevaatlik olapariibi kombineerimisel tundlike CYP3A substraatidega või kitsa terapeutilise vahemikuga substraatidega (nt simvastatiin, tsisapriid, tsüklosporiin, tungaltera alkaloidid, fentanüül, pimosiid, siroliimus, takroliimus ja kvetiapiin). Olapariibiga samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraate saavate patsientide puhul on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

In vitro on esinenud CYP1A2, 2B6 ja 3A4 induktsiooni ning CYP2B6 on tõenäoliselt indutseeritud kliiniliselt olulise hulga. Olapariibi CYP2C9, CYP2C19 ja P-gp indutseerivat potentsiaali ei saa samuti välistada. Seetõttu võib olapariib koosmanustamisel vähendada nende metaboolsete ensüümide ja

transportvalgu substraatide kontsentratsioone. Olapariibiga koosmanustamisel võib mõnede hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus väheneda (vt ka lõigud 4.4 ja 4.6).

In vitro inhibeerib olapariib väljavoolu transporterit P-gp (IC₅₀ = 76µM), seetõttu ei saa välistada, et olapariib võib põhjustada kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid P-gp substraatidega (nt simvastatiin, pravastatiin, dabigatraan, digoksiin ja kolhitsiin). Olapariibiga samaaegselt seda tüüpi ravimeid saavate patsientide puhul on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

In vitro on olapariib käitunud BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ja MATE2K inhibiitorina. Ei saa välistada, et olapariib võib suurendada BCRP substraatide (nt metotreksaat, rosuvastatiin), OATP1B1 substraatide (nt bosentaan, glibenklamiid, repagliniid, statiinid ja valsartaan), OCT1 substraatide (nt metformiin), OCT2 substraatide (nt seerumi kreatiniin), OAT3 substraatide (nt furosemiid ja metotreksaat), MATE1 substraatide (nt metformiin) ja MATE2K substraatide (nt metformiin) kontsentratsioone. Eriti tähelepanelik tuleb olla olapariibi manustamisel kombinatsioonis mis tahes statiiniga.

Kombineerimine anastrosooli, letrosooli ja tamoksifeeniga

Kliinilises uuringus hinnati olapariibi kombinatsiooni anastrosooli, letrosooli ja tamoksifeeniga. Anastrosooli ja letrosooliga ei täheldatud olulist vastastikut toimet, samas kui tamoksifeen vähendas olapariibi ekspositsiooni 27% võrra. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata. Olapariib ei avalda tamoksifeeni farmakokineetikale mõju.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised ei tohi ravi jooksul Lynparzaga jääda rasedaks ega olla rasedad raviga alustades. Kõigil rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne ravi teha rasedustest ja kaaluda regulaarset rasedustestide tegemist ravi ajal.

Rasestumisvõimelised naised peavad enne Lynparzaga ravi alustamist, ravi ajal ja 1 kuu pärast viimase Lynparza annuse saamist kasutama kahte usaldusväärset rasestumisvastast vahendit, välja arvatud juhul, kui raseduse vältimise meetodiks on valitud abstinents (vt lõik 4.4). Soovitatav on kasutada kahte väga tõhusat ja teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit.

Kuna ei saa välistada, et olapariib võib vähendada CYP2C9-substraatide kontsentratsiooni ensüüminduktsiooni kaudu, võib mõnede hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus olla vähenenud, kui neid manustatakse samaaegselt koos olapariibiga. Olapariibi ja hormonaalsete kontratseptiivide võimaliku koostoime tõttu tuleb kaaluda mitte-hormonaalse rasestumisvastase meetodi lisamist (vt lõik 4.5). Hormoonsõltuva vähiga naistel tuleb kaaluda kahe mitte-hormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamist.

Rasedus

Loomuuringud on näidanud reproduktsoonitoksilisust, muu hulgas raskeid teratogeenseid toimeid ja mõju loote elulemusele, rottidel süsteemsete kontsentratsioonide juures, mis on väiksemad kui inimestel terapeutiliste annuste puhul (vt lõik 5.3). Olapariibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Ravimi toimemehhanismist lähtuvalt ei tohi Lynparzat siiski kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist. (Täpsemat infot rasestumisvastaste vahendite ja rasedustestide kohta vaata eelmisest lõigust "Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon").

Imetamine

Loomseid uuringuid olapariibi rinnapiima eritumise kohta ei ole tehtud. Ei ole teada, kas olapariib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Arvestades Lynparza farmakoloogiliste omadustega, on imetamine vastunäidustatud ravi ajal ja 1 kuu pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Seoses fertiilsusega kliinilised andmed puuduvad. Loomuuringuis ei täheldatud mõju eostamisele, kuid võib esineda kõrvaltoimeid, mis mõjutavad loote elulemust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lynparza mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Lynparzat võtvatel patsientidel võib esineda väsimust, jõuetust ja pearinglust. Nende sümptomitega patsiendid peavad olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lynparza monoterapiaga on kaasnenud üldiselt kerge või mõõduka raskusastmega (CTCAE 1. või 2. aste) kõrvaltoimed, mis ei ole nõudnud ravi lõpetamist. Lynparza monoterapiat saanud patsientidel olid kliiniliste uuringute lõikes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, väsimus, peavalu, maitsetundlikkuse häired, söögiisu vähenemine, pearinglus, ülakõhuvalu, kõha, hingeldus, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja leukopeenia.

Rohkem kui 2% patsientidest esines ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimeid, milleks olid aneemia (16%), neutropeenia (6%), väsimus/asteenia (6%), leukopeenia (3%), trombotsütopeenia (2%) ja oksendamine (2%).

Kõrvaltoimed, mis põhjustasid kõige sagedamini annuste vahelejäämist ja/või vähendamist, olid aneemia (13,9%), oksendamine (7,1%), iiveldus (6,6%), väsimus/asteenia (6,1%) ja neutropeenia (5,8%).

Kõrvaltoimed, mis põhjustasid kõige sagedamini püsivat ravi katkestamist, olid aneemia (1,3%), iiveldus (0,8%) ja trombotsütopeenia (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusprofiil põhineb kliiniliste uuringute koondandmetel 1826-l soliidtuumoriga patsiendil, kes said Lynparza monoterapiat soovitatud raviannusega.

Järgmised kõrvaltoimed on kindlaks tehtud kliinilistes uuringutes patsientidel, kes said Lynparza monoterapiat ja kus on teada patsientide ekspositsioon ravimile. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside (*System Organ Class*, SOC) ja seejärel MedDRA eelisterminite alusel tabelis 1. Iga organsüsteemi klassi siseselt on eelisterminid toodud tabelis sageduse ja seejärel tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

| | Kõrvaltoimed | |
|-----------------------------------|---|--|
| MedDRA organsüsteemi klass | Esinemissagedus, kõik CTCAE astmed | CTCAE ≥ 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Väga sage Aneemia ^a , neutropeenia ^a , trombotsütopeenia ^a , leukopeenia ^a Sage Lümfopeenia ^a | Väga sage Aneemia ^a Sage Neutropeenia ^a , trombotsütopeenia ^a , leukopeenia ^a Aeg-ajalt Lümfopeenia ^a |
| Immuunsüsteemi häired | Sage Lööve ^a Aeg-ajalt Ülitundlikkus ^a , dermatiit ^a | |

| | Kõrvaltoimed | |
|--|--|--|
| MedDRA organsüsteemi klass | Esinemissagedus, kõik CTCAE astmed | CTCAE ≥ 3. ja kõrgema raskusastme esinemissagedus |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage Söögiisu langus | Aeg-ajalt Söögiisu langus |
| Närvisüsteemi häired | Väga sage Pearinglus, peavalu, maitseaistingu häired | Aeg-ajalt Pearinglus, peavalu |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage Kõha ^a , hingeldus ^a | Sage Hingeldus ^a Aeg-ajalt Kõha ^a |
| Seedetrakti häired | Väga sage Oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, ülakõhuvalu Sage Stomatiit ^a | Sage Oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus Aeg-ajalt Stomatiit ^a , ülakõhuvalu |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage Väsimus (sh jõuetus) | Sage Väsimus (sh jõuetus) |
| Uuringud | Sage Vere kreatiinisalduse suurenemine Aeg-ajalt Erütrotsüütide keskmise mahu suurenemine | Aeg-ajalt Vere kreatiinisalduse suurenemine |

^a Aneemiaga seotud eelisterminid: aneemia, makrotsütaarne aneemia, erütropeenia, vähenenud hematokrit, vähenenud hemoglobiin, normokroomne aneemia, normokroomne normotsütaarne aneemia, normotsütaarne aneemia ja vähenenud punavereliblede arv. Neutropeeniaga seotud eelisterminid: agranulotsütoos, febrilne neutropeenia, vähenenud granulotsüütide arv, granulotsütopeenia, idiopaatiline neutropeenia, neutropeenia, neutropeeniline infektsioon, neutropeeniline sepsis ja vähenenud neutrofiilide arv. Trombotsütopeeniaga seotud eelisterminid: vähenenud vereliistakute arv, vähenenud vereliistakute tootmine, vähenenud trombokrit ja trombotsütopeenia. Leukopeeniaga seotud eelisterminid: leukopeenia ja vähenenud valgevereliblede arv. Lümfopeeniaga seotud eelisterminid: vähenenud B-lümfotsüütide arv, vähenenud lümfotsüütide arv, lümfopeenia ja vähenenud T-lümfotsüütide arv. Kõhaga seotud eelisterminid: kõha ja produktiivne kõha. Lööbega seotud eelisterminid: eksfoliatiivne lööve, generaliseerunud erüteem, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja sügelev lööve. Ülitundlikkusega seotud eelisterminid: ravimite ülitundlikkus ja ülitundlikkus. Dermatiidiga seotud eelisterminid: dermatiit, allergiline dermatiit ja eksfoliatiivne dermatiit. Hingeldusega seotud eelisterminid: hingeldus ja hingeldus kehalisel koormusel. Stomatiidiga seotud eelisterminid: aftoosne haavand, suuhaavand ja stomatiit.

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus

Aneemia ja muud hematoloogilise toksilisuse juhud olid tavaliselt madala raskusastmega (CTCAE 1. või 2. aste), ehkki oli teateid ka CTCAE 3. ja kõrgema astme juhtudest. Aneemia oli kõige sagedamini esinev CTCAE ≥ 3. astme kõrvaltoime, millest kliinilistes uuringutes teatati. Aneemia esmase avaldumise mediaan oli ligikaudu 4 ravinädalat (ligikaudu 7 nädalat CTCAE ≥ 3. raskusastme korral). Aneemia kontrolli alla saamiseks katkestati või vähendati raviannuseid (vt lõik 4.2) ning vajadusel teostati ka vereülekanne. Uuringus 19 oli aneemia esinemissagedus 22,8% (7,4% CTCAE ≥ 3. raskusastmega) ja aneemia puhul olid raviannuse katkestamise, vähendamise või ravi lõpetamise juhud vastavalt 2,9%, 5,1% ja 0%. 16,2% olapariibiga ravitud patsientidest vajas raviperioodil ühte või enamat vereülekanne. Olapariibi ja hemoglobiini vähenemise ekspositsiooni-vastuse suhe on tõestatud. Kliinilistes uuringutes Lynparzaga esines

CTCAE \geq 2-astmelisi muutusi (vähenemisi) ravieelsest väärtusest hemoglobiinis 20%-l, neutrofiilide koguarvus 20%-l, vereliistakute arvus 5%-l, lümfotsüütide arvus 30%-l ja leukotsüütide arvus 20%-l juhtudest (kõik protsentarvud on ligikaudsed).

Erütrotsüütide keskmine maht suurenes ravieelsest väärtusest üle normi ülemise piiri ligikaudu 55%-l juhtudest. Väärtused normaliseerusid pärast ravi katkestamist ja kliinilisi tagajärgi ei täheldatud.

Ravi alguses, seejärel esimese 12 ravikuu jooksul igakuiselt ning edaspidi perioodiliselt soovitatakse teha täisvereanalüüs, kontrollimaks mis tahes parameetri kliiniliselt olulisi muutusi ravi ajal, mis võivad vajada annustamise katkestamist või vähendamist ja/või täiendavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud laboratoorsed leiud

Kliinilistes uuringutes Lynparzaga esines vere kreatiniinisalduse CTCAE \geq 2 raskusastmelisi muutusi (suurenemisi) ravieelsest väärtusest ligikaudu 10%-l juhtudest. Topeltpimedas menetlusega platseebokontrollitud uuringu andmed näitavad 23%-list mediaanset tõusu ravieelsest väärtusest, mis püsis ajas muutumatuna ja langes pärast ravi katkestamist taas ravieelse väärtuseni ilma ilmsete järelmõjudeta. 90%-l patsientidest vastasid kreatiniini ravieelsed väärtused CTCAE 0. astmele ja 10%-l CTCAE 1. astmele.

Seedetrakti toksilisus

Iiveldusest teatati üldjuhul väga vara, enamiku patsientide puhul avaldus see Lynparzaga ravimise esimese kuu jooksul. Oksendamise teatati vara, enamiku patsientide puhul avaldus see Lynparzaga ravimise esimese kahe kuu jooksul. Nii iiveldus kui ka oksendamine esinesid enamikul patsientidest hooti ja olid kontrollitavad annuse vahelejätmise, annuse vähendamise ja/või antiemeetilise ravi abil. Antiemeetiline profülaktika ei ole vajalik.

Lapsed

Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

Muud patsientide erirühmad

Eakate (vanus \geq 75 aastat) ja mitte-europiidsete patsientide kohta on ohutusandmed piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud ja Lynparza üleannustamise juhuks puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise puhul peavad arstid järgima tavalisi toetusmeetmeid ning ravima patsienti sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, teised kasvavastased ained, ATC-kood: L01XX46

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Olapariib on tugev inimese polü (ADP-riboos)polümeraaside (PARP-1, PARP-2 ja PARP-3) inhibiitor ning on tõestatud, et ta inhibeerib valikuliste kasvaja rakuliinide kasvu *in vitro* ja kasvaja kasvu *in vivo* nii monoteerapiana kui kombinatsioonis tõestatud keemiaravidega.

PARP-ensüüme vajatakse DNA üheaahelaliste katkete tõhusaks reparatsiooniks. PARP-indutseeritud reparatsiooni jaoks on vajalik, et pärast kromatiini modifitseerimist PARP ise automodifitseerub ning eraldub DNA-st, et võimaldada juurdepääsu aluse väljalõikereparatsiooni (*base excision repair*, BER) ensüümidele .

Olapariibi seandumine DNA-ga seotud PARP-i aktiivsentsisse takistab PARP-i eraldumist DNA-lt ja lukustab selle DNA külge, blokeerides sellega reparatsiooni.

Replitseeruvates rakkudes on replikatsioonikahvli PARP-DNA liitumiskohta sattumise tagajärjeks DNA kaheahelalised katked (*double strand breaks, DSBs*). Normaalses rakkudes on DNA DBS-de reparatsioonis efektiivselt osutunud homoloogiline rekombinatsioon-reparatsioon (HRR), mis vajab funktsioneerivaid *BRCA 1* ja *2* geene. Funktsioneerivate *BRCA 1* ja *2* geenide puudumisel ei saa DNA kaheahelalisi katkeid HRR abil parandada. Selle asemel aktiveeruvad alternatiivsed ja vigadele kalduvad rajad nagu nt mittehomoloogiline otste ühendamise (*non-homologous end joining, NHEJ*) rada, mille tagajärjeks on genoomse ebastabiilsuse suurenemine. Pärast paljusid replikatsioonitsükleid võib genoomne ebastabiilsus saavutada talumatut taseme ning põhjustada vähiraku surma, kuna vähirakkudel on suur DNA kahjustuse koormus, võrreldes normaalsete rakkudega.

BRCA-defitsiidiga *in vivo* mudelites põhjustas olapariib, manustatuna pärast plaatinaravi, kasvaja progresseerumise edasilükkumist ja üldelulemuse pikenemist võrreldes ainult plaatinaraviga.

BRCA mutatsiooni avastamine

Erinevates uuringutes on kasutatud kohalikku või tsentraalset vere- või kasvaja proovide testimist *BRCA1/2* mutatsioonide suhtes. Sõltuvalt kasutatavatest testidest ja rahvusvahelisest konsensuslikust klassifikatsioonist, on tuvastatud *BRCA1/2* mutatsioonid kas haigusseoselised / arvatavalt haigusseoselised või patogeensed / tõenäoliselt patogeensed. Geneetiline testimine tuleb läbi viia kogemustega laboris valideeritud testi abil.

Kliiniline efektiivsus

II faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus (uuring 19) hinnati Lynparza ohutust ja efektiivsust plaatinatundliku retsidiveerunud (platinum-sensitive relapsed, PSR) munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalkõhaga patsientide säilitusravis pärast ravi kahe või enama plaatinat sisaldava raviskeemiga. Uuringus võrreldi olapariibi-säilitusravi efektiivsust platseeboga manustatuna kuni haiguse progresseerumiseni 265-l (136 olapariibi ja 129 platseebo patsienti) PSR seroosse munasarjavähiga patsiendil, kel esines ravivastus vastavalt RECIST (täielik vastus [*complete response, CR*] või osaline vastus [*partial response, PR*]) ja/või CA-125 (defineeritud Gynecologic Cancer InterGroup poolt kui 28 päeva hiljem kinnitatud CA-125 tasemete vähenemine vähemalt 50% võrreldes viimase ravieelse prooviga) kriteeriumitele, pärast kahe või enama eelneva plaatinat sisaldava keemiaravi lõpuleviimist. Esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija poolt RECIST 1.0 alusel hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression free survival, PFS*). Teisesteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (*overall survival, OS*), haiguse kontrolli määr (*disease control rate, DCR*), mida määratleti kinnitatud CR/PR + SD (stabiilne haigus, stable disease) järgi, tervisega seotud elukvaliteet (*health related quality of life, HRQoL*) ja haigusega seotud sümptomid. Samuti viidi läbi uurivad analüüsid esimese järgneva ravi või surmani kulunud aja (*time to first subsequent therapy or death, TFST*) ja teise järgneva ravi või surmani kulunud aja (*time to second subsequent therapy or death, TSST – PFS2* ligikaudne väärtus) kohta.

Uuringusse kaasati ainult need PSR-iga patsiendid, kellel oli osaliselt (plaatinavaba intervall 6...12 kuud) või täielikult plaatinatundlik haigus (plaatinavaba intervall >12 kuu) ning kellel esines ravivastus pärast viimase plaatinapõhise keemiaravi lõpetamist. Patsiendid ei võinud olla saanud varasemalt ravi olapariibi või muu PARP-inhibiitoriga. Patsiendid võisid olla eelnevalt saanud bevatsizumabi, välja arvatud vahetult randomiseerimisele eelnenud raviskeemis. Olapariibravi taasalustamine pärast olapariibi foonil tekkinud progressiooni ei olnud lubatud. Enamikul patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 (77%), andmed patsientide kohta üldseisundi hinnanguga 2 kuni 4 puuduvad.

Patsientide mediaan aeg uuringusse randomiseerimisel oli 40 päeva pärast nende viimase plaatina-keemiaravi lõpetamist. Nad said keskmiselt 3 eelnevat kemoterapia raviskeemi (vahemik 2...11) ning 2,6 eelnevat plaatina sisaldavat kemoterapiat (vahemik 2...8). Patsientidest 60%-l oli plaatinavaba intervall > 12 kuud ja 40%-l >6...12 kuud. Patsientidest 45%-l esines täielik ja 55%-l osaline vastus viimasele plaatina põhisele keemiaravile. Olapariibi ja platseebo rühma patsientidest vastavalt 6% ja 5% olid varasemalt saanud ravi bevatsizumabiga.

Olapariibi rühma patsiendid said ravi kauem kui platseeborühm. Olapariibi rühmas sai ≥ 2 aastat kestnud ravi kokku 32 (23,5%) patsienti, platseebo rühmas vastavalt 5 (3,9%) patsienti. Kokku 18 (13,2%) olapariibi rühma patsienti ja 1 (0,8%) platseebo rühma patsient sai ravi kestusega ≥ 5 aastat.

Uuring vastas oma esmasele eesmärgile, milleks oli näidata statistiliselt olulist PFS-i paranemist olapariibravi puhul võrreldes platseeboga uuringu üldpopulatsioonis riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR) 0,35 (95% CI 0,25...0,49; $p < 0,00001$; olapariibi mediaan 8,4 kuud *versus* platseebo 4,8 kuud). Lõppanalüüsi ajaks (andmete kogumise lõppkuupäev [*data cut-off*, DCO] oli 9. mai 2016), kui uuringu küpsus üldelulemuse (OS) osas oli 79%, oli olapariibi HR *versus* platseebo 0,73 (95% CI 0,55...0,95; $p = 0,02138$ [ei vastanud eelnevalt kindlaksmääratud olulisuse niivoole $< 0,0095$]; olapariibi mediaan 29,8 *versus* platseebo 27,8 kuud).

Eelnevalt planeeritud, BRCA mutatsiooni staatusest lähtuvalt, alarühma analüüsis tehti kindlaks BRCA mutatsiooniga munasarjavähi patsiendid ($n=136$; 51,3%) kui alarühm, kes sai olapariib-monoteraapia säilitusravist suurimat kliinilist kasu. Uuringusse kaasamisel ei olnud BRCA1/2 mutatsiooni tõendamise vajalik (osadel patsientidel määrati BRCA mutatsiooni staatus tagasiulatuvalt). Somaatilise BRCA mutatsiooniga patsientide kohta on andmed piiratud; somaatiline BRCA1/2 mutatsioon tuvastati 10 patsiendil olapariibi rühmast ja 10 patsiendil platseebo rühmast. Alarühmade analüüside tarvis ei olnud kordustestimiste strateegiat paika pandud.

BRCA mutatsiooniga patsientidel ($n = 136$) esines statistiliselt oluline PFS, TFST ja TSST paranemine. Olapariibiga ravitud patsientidel oli PFS mediaan 6,9 kuud pikem kui platseebo puhul (HR 0,18; 95% CI 0,10...0,31; $p < 0,00001$; mediaan 11,2 kuud *versus* 4,3 kuud). Uuriija poolt hinnatud PFS oli kooskõlas PFS-i pimendatud sõltumatu tsentraalse radioloogilise hinnanguga. Lõppanalüüsi ajal (DCO 9. mai 2016) oli aeg randomiseerimisest kuni esimese järgneva ravi alustamise või surmani (TFST) olapariibiga ravitud patsientidel 9,4 kuud pikem (HR 0,33; 95% CI 0,22...0,49; $p < 0,00001$; mediaan 15,6 kuud *versus* 6,2 kuud). Aeg randomiseerimisest kuni teise järgneva ravi alustamise või surmani (TSST) oli olapariibiga ravitud patsientidel 6,1 kuud pikem (HR 0,43; 95% CI 0,29...0,64; $p < 0,00003$; mediaan 21,4 kuud *versus* 15,3 kuud). Teisese tulemusnäitaja üldelulemuse (OS) osas oli olapariibi HR *versus* platseebo 0,62 (95% CI 0,42...0,93; $p = 0,02140$; mediaan 34,9 kuud *versus* 30,2 kuud) (Tabel 2). Olapariibi ravirühmas said 28,4% patsientidest ravi ≥ 2 aastat ja 14,9% ≥ 5 aastat. Platseebo rühmas said 8,1% patsientidest ravi ≥ 2 aastat ja 1,6% ≥ 5 aastat. BRCA mutatsiooniga patsientide populatsioonis oli haiguse kontrolli määr 24 nädala pärast olapariibi rühmas 57% ja platseebo rühmas 24%.

Olapariibi ja platseebo vahel ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi patsientidel registreeritud sümptomite ega HRQoL osas, mida mõõdeti FACT/NCCN ovariaalsümptomite indeksi (FOSI), uuringu lõpptulemuse indeksi (*Trial Outcome Index*, TOI) ja vähiravi funktsionaalse analüüsi-ovariaalse üldskoori (*Functional Analysis of Cancer Therapy*, FACT-O üld) paranemise ja halvenemise järgi.

Tabelis 2 ning joonistel 1 ja 2 on esitatud uuring 19 olulisemad efektiivsuse andmed BRCA mutatsiooniga patsientidel.

Tabel 2. Olulisemate efektiivsuse tulemuste kokkuvõte BRCA mutatsiooniga PSR munasarjavähiga patsientidel uuringust 19.

| PFS (DCO 30. juuni 2010) | N (juhud/patsiendid) (%) | Mediaan PFS (kuud) | HR^a | 95% CI | p-väärtus* (2-poolne) |
|--|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|------------------------------|
| Olapariib 400 mg bd | 26/74 (35) | 11,2 | 0,18 | 0,10...0,31 | <0,00001 |
| Platseebo | 46/62 (74) | 4,3 | | | |
| TSST – PFS2 ligikaudne väärtus (DCO 09. mai 2016) | N | Mediaan TSST (kuud) | HR^a | 95% CI | p-väärtus* (2-poolne) |
| Olapariib 400 mg bd | 53/74 (72) | 21,4 | 0,43 | 0,29...0,64 | 0,00003 |

| | | | | | |
|---|------------|------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|
| Platseebo | 56/62 (90) | 15,3 | | | |
| OS (73% küpsus) (DCO 09. mai 2016) | N | Mediaan OS (kuud) | HR^a | 95% CI | p-väärtus* (2-poolne) |
| Olapariib 400 mg bd | 49/74 (66) | 34,9 | 0,62 | 0,42...0,93 | 0,02140 |
| Platseebo ^b | 50/62 (81) | 30,2 | | | |

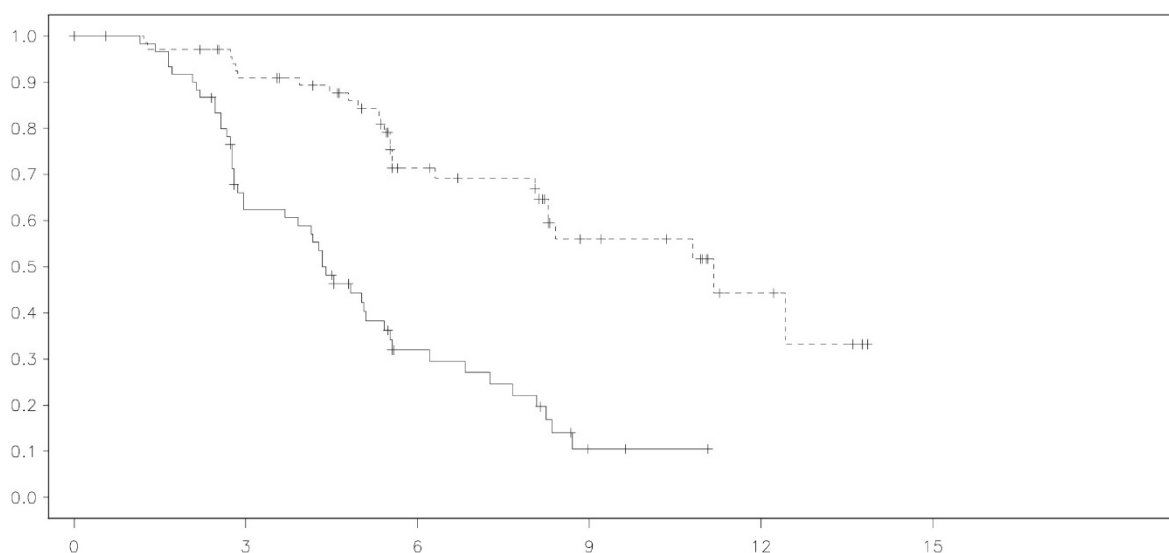
* Alarühmade analüüside tarvis ei olnud korduvtestimiste strateegiat paika pandud.

^a HR = riskitiheduste suhe. Väärtus <1 eelistab olapariibi. Analüüs sooritati Coxi proportsionaalsete riskide mudeli abil, mille faktoriteks olid ravi, etniline päritolu, plaatinatundlikkus ja vastus viimasele plaatinaravile.

^b Ligikaudu veerand platseebot saanud patsientidest *BRCA* mutatsiooniga alarühmast (14/62; 22,6%) said järgnevat PARP inhibiitorit.

^N Juhtude arv/randomiseeritud patsientide arv; bd kaks korda ööpäevas; OS üldelulemus; PFS progressioonivaba elulemus; CI usaldusintervall; DCO andmete kogumise lõppkuupäev; TSST aeg randomiseerimisest teise järgneva ravi alguse või surmani.

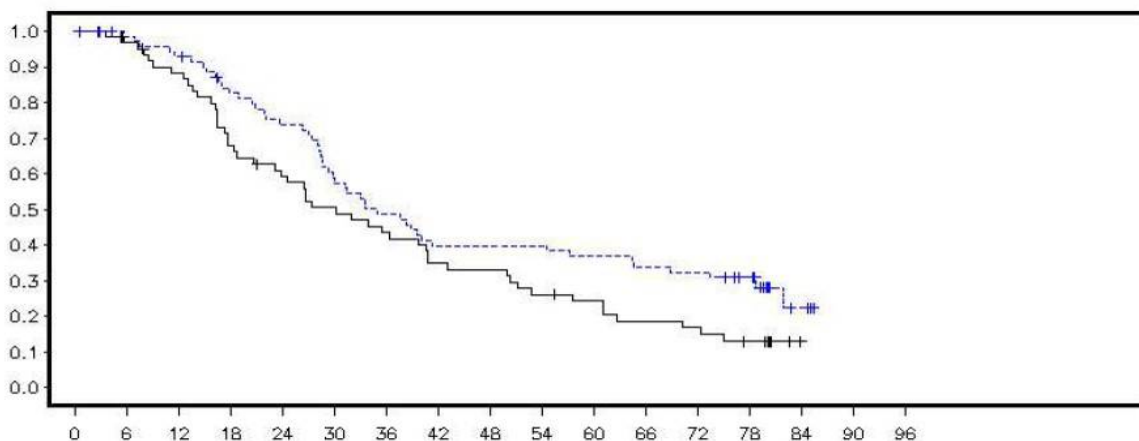
Joonis 1. Uuring 19: Kaplan-Meieri graafik progressioonivaba elulemuse (PFS) kohta *BRCA* mutatsiooniga patsientidel (53% küpsus - uurija hinnang)



| | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|
| kuud | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| n-olapariib | 74 | 59 | 34 | 15 | 5 | 0 |
| n-platseebo | 62 | 35 | 13 | 2 | 0 | 0 |

-----olapariib 400 mg kaks korda ööpäevas, —platseebo, x-telg = randomiseerimisest kulunud aeg kuudes, y-telg = PFS (progressioonivaba elulemus), n-olapariib = riskipatsientide arv-olapariib, n-platseebo = riskipatsientide arv-platseebo

Joonis 2. Uuring 19: Kaplan-Meieri graafik üldelulemuse (OS) kohta *BRCA* mutatsiooniga patsientidel (73% küpsus)



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

----olapariib 400 mg kaks korda ööpäevas, —platseebo, x-telg= randomiseerimisest kulunud aeg kuudes, y-telg = OS (üldelulemus), n-olapariib = riskipatsientide arv-olapariib, n-platseebo = riskipatsientide arv-platseebo

Uuringus 19 identifitseeriti 20 somaatilise *BRCA* mutatsiooniga (mutatsioon kasvajas, kuid iduliinis metsikut tüüpi) patsienti. Piiratud arvu somaatilise *BRCA* (*sBRCA*) mutatsiooniga patsientide uuringuandmed näitasid, et olapariibi rühma patsientidel esines vähem progresseerumisi või surmajuhtumeid kui platseebot saanutel (tabel 3).

Tabel 3. Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse kokkuvõtte: *sBRCA* mutatsiooniga populatsioon uuringus 19

| | N sündmused/patsiendid (%) |
|---------------------|----------------------------------|
| PFS | |
| Olapariib 400 mg bd | 3/10 (30%) |
| Platseebo | 8/10 (80%) |
| OS | |
| Olapariib 400 mg bd | 6/10 (60%) |
| Platseebo | 8/10 (80%) |

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Lynparza uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta munasarja kartsinoomi (välja arvatud rabdomüosarkoomi ja idurakk-kasvajate) näidustuse korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Olapariibi kapslite annuse 400 mg kaks korda ööpäevas farmakokineetikat iseloomustab plasma kliirens ~8,6 l/h, jaotusruumala ~167 l ja lõplik poolväärtusaeg 11,9 tundi.

Imendumine

Pärast olapariibi suukaudset manustamist kapslina imendub ravim kiiresti ning maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavad tüüpiliselt 1...3 tundi pärast annustamist. Korduvannustamise korral ei esine märkimisväärset kumuleerumist ning tasakaalukontsentratsioon saabub ~3...4 päeva jooksul.

Manustamine koos toiduga aeglustas olapariibi imendumise kiirust (t_{max} pikenes 2 tunni võrra) ja suurendas imendumise ulatust (AUC suurenes ligikaudu 20% võrra). Sellest lähtuvalt peavad patsiendid võtma Lynparzat vähemalt üks tund pärast sööki ning seejärel 2 tunni jooksul söömisest hoiduma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide (10 µg/ml) juures on olapariibi *in vitro* valguseonduvus ligikaudu 82%.

In vitro oli olapariibi seondumine inimese plasmavalguga annusest sõltuv: kontsentratsiooni 1 µg/ml juures oli seondunud fraktsioon 91%, 10 µg/ml juures vähenes see 82%-ni ja 40 µg/ml juures 70%-ni. Puhastatud valke sisaldavates lahustes seondus olapariibi fraktsioon albumiiniga 56% ulatuses sõltumata olapariibi kontsentratsioonidest. Kasutades sama meetodit, oli kontsentratsiooni 10 µg/ml juures alfa-1 glükoproteiiniga seondunud fraktsioon 29%, suuremate kontsentratsioonide juures esines suundumus seondumise vähenemisele.

Biotransformatsioon

In vitro katsetes näidati, et CYP3A4/5 on ensüümid, mis vastutavad eeskätt olapariibi metabolismi eest (vt lõik 4.5).

Pärast ¹⁴C-olapariibi suukaudset manustamist naispatsientidele langes muutumata olapariibi arvele suurem osa plasmas ringlevast radioaktiivsusest (70%) ning see oli peamiseks uriinis ja väljaheites (vastavalt 15% ja 6% annusest) leitud komponendiks. Olapariib metaboliseerub ulatuslikult. Suurem osa metabolismist oli omistatav oksüdatsioonireaktsioonidele, kusjuures hulk toodetud komponente läbis järgneva glükuroniid- või sulfaatkonjugatsiooni. Plasmas, uriinis ja väljaheites avastati vastavalt kuni 20, 37 ja 20 metaboliiti, millest enamus moodustas < 1% annustatud ainest. Peamisteks ringlevateks komponentideks olid avatud tsükliga piperasiin-3-ool ühend ja kaks monooksüdeeritud metaboliiti (kumbki ~10%), kusjuures üks neist monooksüdeeritud metaboliitidest oli ka peamine metaboliit ekskreetides (uriini ja väljaheite radioaktiivsusest vastavalt 6% ja 5%).

In vitro inhibeeris olapariib vähe või ei inhibeerinud üldse UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ega CYP isoensüüme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 ning ootuspäraselt ta ei ole neist ühegi CYP ensüümi kliiniliselt oluline ajast sõltuv inhibiitor. Olapariib inhibeeris UGT1A1 *in vitro*, kuid PBPK simulatsioonide järgi ei ole see kliiniliselt oluline. *In vitro* on olapariib väljavoolu transporteri P-gp substraadiks, kuid see ei ole tõenäoliselt kiiniliselt oluline (vt lõik 4.5).

In vitro andmed on näidanud ka, et olapariib ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ega MRP2 substraat ega OATP1B3, OAT1 või MRP2 inhibiitor.

Eritumine

Pärast ¹⁴C-olapariibi ühekordset annust avastati ~86% annustatud radioaktiivsusest 7-päevase kogumisperioodi jooksul – ~44% uriinist ja ~42% väljaheitest. Enamus ainest eritus metaboliitidena.

Patsientide erirühmad

Populatsioonipõhises farmakokineetilises analüüsis ei olnud patsientide vanus, kehakaal ega rass (sh euroopiidne ja jaapani päritolu) olulised ühismuutujad.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min) patsientide AUC suurenes 24% ja C_{max} 15% võrra normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes. Kerge neerukahjustusega patsientidel pole vaja Lynparza annust kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) suurenes AUC 44% ja C_{max} 26% võrra normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav Lynparza annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) suurenes AUC 15% ja C_{max} 13% võrra ning mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) suurenes AUC 8% võrra ja C_{max} vähenes 13% võrra normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel pole vaja Lynparza annust kohandada (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientide (Child-Pugh klass C) kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Lastega ei ole olapariibi farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

In vitro ei näidanud olapariib mutageenset potentsiaali, kuid oli imetajarakkudele klastogeenne. Suukaudsel manustamisel rottidele indutseeris olapariib luuüdis mikrotoomasid. See klastogeensus on olapariibi teadaoleva farmakoloogiaga kooskõlas ning viitab potentsiaalsele genotoksilisusele inimesel.

Korduvtoksilisus

Rottide ja koertega läbiviidud kuni 6-kuulistes korduvtoksilisuse uuringutes taluti olapariibi igapäevaseid suukaudseid annuseid hästi. Mõlemal liigil oli toksilisuse tähtsaimaks sihtorganiks luuüdi, millest tulenesid muutused perifeersetes hematoloogilistes parameetrites. Need muutused olid pöörduvad 4 nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist. Rottidel täheldati ka minimaalset degeneratiivset mõju seedetraktile. Need leiud esinesid väiksemate kui kliiniliste kontsentratsioonide puhul. Uuringud, milles kasutati inimese luuüdi rakke, kinnitasid samuti, et otsene kokkupuude olapariibiga võib *ex vivo* analüüsides olla inimese luuüdi rakkudele toksiline.

Reproduktsioonitoksilisus

Emasloomade fertiilsusuuringus, kus rottidele manustati ravimit kuni implantatsioonini, ehkki mõnel loomal täheldati pikenenud indlust, ei tuvastatud mõju paaritumiskäitumisele ega tiinestumise määrale. Siiski esines kerge looteelulemuse vähenemine.

Rottidega läbiviidud loote arengu uuringutes põhjustas olapariib looteelulemuse vähenemist, loote kehakaalu langust ja loote arengu hälbeid, sealhulgas raskeid silmaanomaaliaid (nt anoftalmia, mikroftalmia), selgroolülide/roiete vääramenguid ning sisikonna ja skeleti hälbeid annuste juures, mis ei tekitanud emal toksilisust.

Kartsinogeensus

Olapariibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Lauroülmakrogooglütseriidid

Kapsli kest

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Gellaankummi (E418)
Kaaliumatsetaat

Trükitint
Šellak
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda. Kõik külmunud kapslid tuleb ära visata.

Lynparza kapsleid võib hoida kuni 30 °C kuni 3 kuud. Pärast seda perioodi tuleb kapslid ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE plastpurk lastekindla korgiga, mis sisaldab 112 kõvakapslit.
Pakend 448 kapsliga (4 pudelit 112 kapsliga).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2014.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg olapariibi.

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg olapariibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab 0,24 mg naatriumit 100 mg tableti kohta ja 0,35 mg naatriumit 150 mg tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane kuni tumekollane, ovaalne, kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pimetrükk „OP100“ ja teine külg on sile.

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roheline kuni rohekashall ovaalne kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pimetrükk „OP150“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Munasarjavähk

Lynparza on näidustatud monoterapiiana:

- säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kellel on levinud (FIGO III ja IV staadium) *BRCA1/2* mutatsiooniga (iduliini ja/või somaatiline) madalalt diferentseerunud epiteelialne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platiinapõhise keemiaravi lõpetamist.
- säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kellel esineb platiinatundlik retsidiveerunud madalalt diferentseerunud epiteelialne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) platiinapõhisele keemiaravile.

Rinnavähk

Lynparza on näidustatud monoteraapiana täiskasvanud patsientidel, kellel esineb iduliini *BRCA1/2*-mutatsiooniga HER2-negatiivne lokaalselt levinud või metastaatiline rinnavähk. Patsiendid peavad olema eelnevalt saanud antratsükliini ja taksaani (neo)adjuvantses või metastaatilise haiguse ravis, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud (vt lõik 5.1).

Hormoonretseptor (HR)-positiivse rinnavähiga patsiendid peavad olema eelnevalt saanud hormoonravi, mille ajal või järgselt on haigus progresseerunud, välja arvatud juhul, kui hormoonravi on nendele patsientidele sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lynparzaga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

BRCA1/2 mutatsioonide määramine

Enne ravi alustamist Lynparzaga madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaal vähi esmavaliku säilitusravis peab patsientidel olema valideeritud analüüsimeetodi abil kinnitust leidnud haigusseoseline või tõenäoliselt haigusseoseline iduliini ja/või somaatiline mutatsioon rinnavähi vastuvõtlikkuse geenis (*BRCA*) 1 või 2.

Enne Lynparza kasutamist retsidiveerunud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähi säilitusravis patsientidel, kellel on täielik või osaline ravivastus platinapõhisele ravile, ei ole *BRCA1/2* suhtes analüüsimine nõutud.

Iduliini rinnavähi vastuvõtlikkuse geenimutatsiooniga (*gBRCA1/2*) ja inimese epidermaalse kasvufaktori 2.tüüpi retseptor (HER2) - negatiivse metastaatilise rinnavähi puhul peab patsientidel enne ravi alustamist Lynparzaga olema kinnitust leidnud haigusseoselise või tõenäoliselt haigusseoselise *gBRCA1/2* mutatsiooni esinemine. *gBRCA1/2* mutatsiooni staatuse peab kindlaks määrama kogenud labor valideeritud testimismeetodi abil. Andmed somaatilise *BRCA1/2* analüüside kliinilise valideerimise kohta rinnavähi korral ei ole hetkel kättesaadavad.

BRCA1/2 geenimutatsioonide suhtes testitud patsientide geneetiline nõustamine tuleb läbi viia kohalike juhendite järgi.

Annustamine

Lynparza on kättesaadav 100 mg ja 150 mg tablettidena.

Lynparza soovitatav annus on 300 mg (kaks 150 mg tabletti) kaks korda ööpäevas, mis võrdub ööpäevase koguannusega 600 mg. 100 mg tablett on kasutatav annuse vähendamiseks.

Patsiendid, kellel esineb plaatina-tundlik retsidiveerunud (*platinum-sensitive relapsed*, PSR) madalalt diferentseerunud epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel esineb ravivastus (täielik või osaline vastus) platinapõhisele keemiaravile, peavad alustama ravi Lynparzaga mitte hiljem kui 8 nädalat pärast oma platinat sisaldava ravimi viimase annuse võtmist.

Ravi kestus

Esmavaliku säilitusravi BRCA mutatsiooniga levinud munasarjavähi korral

Patsiendid võivad saada ravi kuni haiguse radioloogilise progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kuni kaks aastat, kui pärast 2-aastast ravi puuduvad haiguse radioloogilised tunnused. Patsiendid, kellel pärast 2-aastast ravi esinevad haiguse tunnused ja kes võivad raviarsti arvates saada ravist edasist kasu, võivad ravi jätkata ka pärast kahte aastat.

Platinatundliku retsidiveerunud munasarjavähi säilitusravi

Plaatinatundliku retsidiveerunud madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga patsientidel soovitatakse ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

gBRCA1/2 mutatsiooniga HER2 negatiivne kaugелеlevinud rinnavähk:

Ravi soovitatakse jätkata ravitava haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Puuduvad andmed Lynparza tõhususe või ohutuse kohta munasarjavähiga patsientidel korduvas säilitusravis haiguse esmase või järgneva retsidiivi korral või rinnavähiga patsientidel korduvravis (vt lõik 5.1).

Lynparza tablettide ja kapslite annustamise olulised erinevused

Lynparza tablette (100 mg ja 150 mg) ja kapsleid (50 mg) ei tohi asendada milligrammipõhiselt, sest nende ravimvormide annustamine ja biosaadavus on erinevad. Seetõttu tuleb järgida kummagi ravimvormi spetsiifilisi annustamissoovitusi.

Vahelejäänud annus

Kui patsient jätab Lynparza annuse võtmata, tuleb järgmine tavaline annus võtta selleks ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete esinemisel

Ravi võib katkestada kõrvalnähtude, näiteks iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse ja aneemia ravimiseks, ning kaaluda võib annuse vähendamist (vt lõik 4.8).

Soovitatakse annuse vähendamist kuni 250 mg-ni (üks 150 mg tablett ja üks 100 mg tablett) kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 500 mg).

Kui edasine annuse vähendamine on vajalik, soovitatakse annust vähendada 200 mg-ni (kaks 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 400 mg).

Annuse kohandamine manustamisel koos CYP3A inhibiitoritega

Samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole soovitatav ja tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeid. Tugeva CYP3A inhibiitori samaaegsel manustamisel on soovitatav Lynparza annust vähendada 100 mg-ni (üks 100 mg tablett) kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 200 mg). Mõõduka CYP3A inhibiitori samaaegsel manustamisel on soovitatav Lynparza annust vähendada 150 mg-ni (üks 150 mg tablett) kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 300 mg) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on kliinilised andmed piiratud.

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) on soovitatav Lynparza annus on 200 mg (kaks 100 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 400 mg) (vt lõik 5.2).

Lynparzat võib annust kohandamata manustada kerge neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min).

Lynparzat ei soovitata kasutada raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) patsientidel, kuna sellistel patsientidel ei ole ravimi ohutust ega tõhusust uuritud. Lynparzat võib raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ainult juhul, kui kasu kaalub üles võimaliku riski. Patsienti tuleb neerutalitluse ja kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Lynparzat võib kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass A või B) manustada annust kohandamata (vt lõik 5.2). Lynparzat ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C), kuna sellistel patsientidel ei ole ravimi ohutust ega tõhusust uuritud.

Mitte-euroopiidsed patsiendid

Kliinilised andmed mitte-euroopiidsete patsientide kohta on piiratud. Siiski ei ole etnilise päritolu alusel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lynparza ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Lynparza on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Lynparza tabletid tuleb tervelt alla neelata, neid ei tohi närida, purustada, lahustada ega jagada. Lynparza tablette võib võtta sõltumata söögiaegadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Imetamine ravi ajal ja 1 kuu pärast viimast annust (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus

Lynparzaga ravitud patsientidel on täheldatud hematoloogilist toksilisust, sh tavaliselt kerge või mõõduka (CTCAE raskusaste 1 või 2) aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja lümfopeenia kliinilisi diagnoose ja/või laboratoorseid leide. Patsiendid ei tohi alustada ravi Lynparzaga, enne, kui nad on taastunud eelneva vähivastase ravi põhjustatud hematoloogilisest toksilisusest (hemoglobiini, trombotsüütide ja neutrofiilide sisaldus peab olema \leq CTCAE 1. raskusaste). Kõigi parameetrite kliiniliselt oluliste muutuste avastamiseks ravi ajal soovitatakse ravi algul, seejärel esimese 12 ravikuu jooksul üks kord kuus ja edaspidi perioodiliselt teha täisvereanalüüs (vt lõik 4.8).

Kui patsiendil areneb raske hematoloogiline toksilisus või sõltuvus vereülekandest, tuleb ravi Lynparzaga katkestada ning alustada asjakohast hematoloogilist uurimist. Kui 4 nädalat pärast ravi katkestamist Lynparzaga esinevad ikka veel vere parameetrite kliinilised kõrvalekalded, soovitatakse teha luuüdi analüüs ja/või vere tsütogeneetiline analüüs.

Müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia (MDS/ÄML) üldine esinemissagedus patsientidel, keda kliinilistes uuringutes raviti Lynparza monoterapiaga, sealhulgas pikaajalisel elulemuse jälgimisel, oli $< 1,5\%$ ja lõppes enamikul juhtudel fataalselt. Olapariibravi kestus patsientidel, kellel kujunes MDS/ÄML, oli vahemikus < 6 kuud kuni > 2 aastat, pikema ravikestvuse kohta andmed puuduvad. Kõigil patsientidel olid MDS/ÄML-i arenemist soodustavad võimalikud tegurid, sest nad olid saanud eelnevat keemiaravi platinapreparaatidega. Paljud olid samuti saanud muid DNA-d kahjustavaid ravimeid ja kiiritusravi. Enamikul juhtudel olid patsiendid iduliini rinnanäärmevähi vastuvõtlikkuse geeni 1 ja 2 (*gBRCA1/2*) mutatsiooni kandjad. MDS-i/ÄML-i esinemissagedus oli *gBRCA1* ja *gBRCA2* mutatsiooniga patsientidel sarnane (vastavalt $1,7\%$ ja $1,4\%$). Mõnel patsiendil oli anamneesis enam kui üks vähk või luuüdi düsplaasia. Kui ravi ajal Lynparzaga kinnitatakse MDS ja/või ÄML, soovitatakse ravi Lynparzaga katkestada ja patsienti asjakohaselt ravida.

Pneumoniit

Kliinilistes uuringutes Lynparzaga ravitud patsientidest $< 1,0\%$ -l on teatatud pneumoniidist, sealhulgas fataalse lõpptulemusega juhtudest. Pneumoniidi juhtudel ei olnud järjepidevat kliinilist mustrit ja nendega kaasnesid mitmed eelsoodumustegurid (vähk ja/või metastaasid kopsus, pulmonaalne foonhaigus,

suitsetamine anamneesis ja/või eelnev keemia- ja kiiritusravi). Kui patsiendil tekivad uued või süvenevad respiratoorsed sümptomid, nagu düspnoe, kõha ja palavik, või avastatakse ebanormaalne rindkere radioloogiline leid, tuleb ravi Lynparzaga katkestada ja alustada kohe uuringuid. Pneumoniidi kinnitamisel tuleb ravi Lynparzaga lõpetada ja patsienti asjakohaselt ravida.

Embrüofetaalne toksilisus

Lynparza võib oma toimemehhanismist tulenevalt (PARP inhibeerimine) põhjustada manustamisel rasedatele lootekahjustusi. Rottidega läbiviidud mittekliinilised uuringud on näidanud, et olapariib põhjustab kõrvaltoimeid, mis mõjutavad embrüofetaalset elulemust ning tekitab lootel olulisi vääringuid väiksemate kontsentratsioonide puhul, kui on oodata inimesele soovitatava annuse korral 300 mg kaks korda ööpäevas.

Rasedus/kontratseptsioon

Lynparzat ei tohi kasutada raseduse ajal. Rasestumisvõimelised naised peavad enne Lynparzaga ravi alustamist, ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist kasutama kahte usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Soovitatav on kasutada kahte väga tõhusat ja teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit. Meespatsiendid ja nende naissoost rasestumisvõimelised partnerid peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist (vt lõik 4.6).

Koostoimed

Lynparza samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit peab manustama samal ajal, tuleb Lynparza annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Lynparza samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav. Kui Lynparzat saav patsient vajab ravi tugeva või mõõduka CYP3A indutseerijaga, peab ravimi väljakirjutaja olema teadlik, et Lynparza efektiivsus võib olla oluliselt vähenenud (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Kliinilised uuringud olapariibi ja teiste vähivastaste ravimitega, sh DNA-d kahjustavate ainete kombinatsiooniga on näidanud müelosupressiivse toksilisuse tugevnemist ja pikenemist. Soovitatav Lynparza monoteerapia annus ei sobi kombinatsiooniks müelosupressiivsete vähivastaste ravimitega.

Olapariibi kombineerimist vaktsiinide või immunosupressantidega ei ole uuritud. Seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsel manustamisel Lynparzaga olla ettevaatlik ja patsiente hoolikalt jälgida.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime olapariibile

Olapariibi metaboolse kliirensi eest vastutavad peamiselt CYP3A4/5 isoensüümid.

Kliiniline uuring teadaoleva CYP3A inhibiitori itrakonasooli mõju hindamiseks on näidanud, et samaaegne manustamine koos olapariibiga suurendas keskmist olapariibi C_{max} -i 42% võrra (90% CI: 33...52%) ja keskmist AUC-d 170% võrra (90% CI: 144...197%). Seetõttu ei soovitata selle isoensüümi teadaolevaid tugevaid (nt itrakonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin, ritobaviiri või kobitsistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitorid, botsepreviir, telapreviir) või mõõdukaid (nt erütromütsiin, diltiaseem, flukonasool, verapamiil) inhibiitoreid koos Lynparzaga kasutada (vt lõik 4.4). Kui tugevat või mõõdukat CYP3A inhibiitorit peab samal ajal manustama, tuleb Lynparza annust vähendada. Tugeva CYP3A inhibiitoriga soovitatakse vähendada Lynparza annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 200 mg) ja mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga 150 mg-ni kaks korda ööpäevas (võrdub ööpäevase koguannusega 300 mg) (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Samuti ei soovitata ravi ajal Lynparzaga tarbida greibimahla, sest see on CYP3A inhibiitor.

Kliiniline uuring teadaoleva CYP3A indutseerija rifampitsiini mõju hindamiseks on näidanud, et samaaegne manustamine koos olapariibiga vähendas keskmist olapariibi C_{max} -i 71% võrra (90% CI: 76...67%) ja

keskmist AUC-d 87% võrra (90% CI: 89...84%). Seetõttu ei soovitata koos Lynparzaga selle isoensüümi tugevaid indutseerijaid (nt fenütoiin, rifampitsiin, rifapentiin, karbamasepiin, nevirapiin, fenobarbitaal ja naistepuna), sest on võimalik Lynparza efektiivsuse oluline vähenemine. Mõõdukate kuni tugevate indutseerijate (nt efavirens, rifabutiin) mõju ulatust olapariibi ekspositsioonile ei ole kindlaks tehtud, mistõttu ei soovitata ka nende ravimite samaaegset manustamist koos Lynparzaga (vt lõik 4.4).

Olapariibi toime teistele ravimitele

Olapariib inhibeerib *in vitro* CYP3A4 ja on arvatavalt nõrk CYP3A inhibiitor *in vivo*. Seepärast tuleb olla ettevaatlik, kui tundlikke CYP3A substraate või kitsa terapeutilise vahemikuga substraate (nt simvastatiin, tsisapriid, tsüklosporiin, tungaltera alkaloidid, fentanüül, pimosiid, siroliimus, takroliimus ja kvetiapiin) kombineeritakse olapariibiga. Olapariibiga samal ajal kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraate saavate patsientide puhul on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

In vitro on näidatud CYP1A2, 2B6 ja 3A4 indutseerimist ning CYP2B6 on kõige tõenäolisemalt indutseeritud kliiniliselt olulise määran. Samuti ei saa välistada olapariibi võimet indutseerida CYP2C9, CYP2C19 ja P-gp-d. Seetõttu võib olapariib koosmanustamisel vähendada nende metaboolsete ensüümide ja transportvalgu substraatide kontsentratsioone. Olapariibiga koosmanustamisel võib mõnede hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus väheneda (vt ka lõigud 4.4 ja 4.6).

In vitro inhibeerib olapariib väljavoolu transporterit P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), seetõttu ei saa välistada, et olapariib võib põhjustada kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid P-gp substraatidega (nt simvastatiin, pravastatiin, dabigatraan, digoksiin ja kolhitsiin). Samal ajal seda tüüpi ravimeid saavate patsientide puhul on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

In vitro on näidatud, et olapariib on BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ja MATE2K inhibiitor. Ei saa välistada, et olapariib võib suurendada BCRP substraatide (nt metotreksaat, rosuvastatiin), OATP1B1 substraatide (nt bosentaan, glibenklamiid, repagliniid, statiinid ja valsartaan), OCT1 substraatide (nt metformiin), OCT2 substraatide (nt seerumi kreatiniin), OAT3 substraatide (nt furosemiid ja metotreksaat), MATE1 substraatide (nt metformiin) ja MATE2K substraatide (nt metformiin) ekspositsiooni. Eriti ettevaatlik tuleb olla olapariibi manustamisel kombinatsioonis mis tahes statiiniga.

Kombinatsioon anastrosooli, letrosooli ja tamoksifeeniga

Läbi on viidud kliiniline uuring olapariibi kombinatsiooni hindamiseks anastrosooli, letrosooli või tamoksifeeniga. Olulisi koostoimeid anastrosooli või letrosooliga ei täheldatud, samas kui tamoksifeen vähendas olapariibi ekspositsiooni 27% võrra. Selle toime kliiniline olulisus ei ole teada. Olapariib ei mõjuta tamoksifeeni farmakokineetikat.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised ei tohi rasestuda ravi jooksul Lynparzaga ega olla rasedad raviga alustades. Kõigile viljakas eas naistele tuleb enne ravi teha rasedustest ja kaaluda regulaarseid rasedusteste ravi vältel.

Rasestumisvõimelised naised peavad enne Lynparza ravi alustamist, ravi ajal ja 1 kuu pärast viimase Lynparza annuse saamist kasutama kahte usaldusväärset rasestumisvastast vahendit, välja arvatud juhul, kui raseduse vältimise meetodiks on valitud abstinents (vt lõik 4.4). Soovitav on kasutada kahte väga tõhusat ja teineteist täiendavat rasestumisvastast vahendit.

Kuna ei saa välistada, et olapariib võib vähendada CYP2C9 substraatide ekspositsiooni ensüüminduktsiooni kaudu, võib mõnede hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus olla vähenenud, kui neid manustatakse samal ajal koos olapariibiga. Seetõttu tuleb ravi ajal kaaluda täiendava mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist (vt lõik 4.5). Hormoonsõltuva vähiga naistel tuleb kaaluda kahe mittehormonaalse rasestumisvastase vahendi kasutamist.

Kontratseptsioon meestel

Olapariibi ja selle metaboliitide leidumise kohta seemnevedelikus ei ole andmeid. Meespatsiendid peavad ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist seksuaalvahekorra ajal raseda või rasestumisvõimelise naisega kasutama kondoomi. Väga tõhusat rasestumisvastast vahendit peavad kasutama ka meespatsientide naissoost partnerid, kui nad on rasestumisvõimelised (vt lõik 4.4). Meespatsiendid ei tohi annetada spermat ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilist toimet, sealhulgas raskeid teratogeenseid toimeid ja mõju embrüofetaalsele elulemusele rottidel emaslooma süsteemsete ekspositsioonide juures, mis on väiksemad kui inimestel terapeutiliste annuste puhul (vt lõik 5.3). Olapariibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, siiski ei tohi olapariibi toimemehhanismist lähtuvalt kasutada Lynparzat raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse saamist. (Vt eelmine lõik: „Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon“ lisateabe saamiseks rasestumisvastaste vahendite ja rasedustestide kohta.)

Imetamine

Loomkatseid olapariibi rinnapiima eritumise kohta ei ole tehtud. Ei ole teada, kas olapariib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Arvestades Lynparza farmakoloogiliste omadustega, on imetamine vastunäidustatud ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kliinilised andmed fertiilsuse kohta puuduvad. Loomuuringuis ei täheldatud mõju eostamisele, kuid võib esineda kõrvaltoimeid, mis mõjutavad loote elulemust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lynparza mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Lynparzat võtvatel patsientidel võib esineda kurnatus, asteenia või pearinglus. Nende sümptomitega patsiendid peavad olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lynparza monoteeraapiaga on seostatud üldiselt kerge või mõõduka raskusastmega (CTCAE 1 või 2 aste) kõrvaltoimeid, mis ei ole tavaliselt vajanud ravi katkestamist. Lynparza monoteeraapiat saanud patsientide kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, väsimus, peavalu, maitsetundlikkuse häire, söögiisu vähenemine, pearinglus, ülakõhuvalu, kõha, hingeldus, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja leukopeenia.

Rohkem kui 2%-l patsientidest esines ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimeid, milleks olid aneemia (16%), neutropeenia (6%), väsimus/asteenia (6%), leukopeenia (3%), trombotsütopeenia (2%) ja oksendamine (2%).

Kõrvaltoimed, mis põhjustasid kõige sagedamini annuste vahelejäämist ja/või vähendamist, olid aneemia (13,9%), oksendamine (7,1%), iiveldus (6,6%), väsimus/asteenia (6,1%) ja neutropeenia (5,8%).

Kõrvaltoimed, mis põhjustasid kõige sagedamini püsivat ravi katkestamist, olid aneemia (1,3%), iiveldus (0,8%) ja trombotsütopeenia (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusprofiil põhineb ühendatud andmetel, mis pärinevad 1826-lt soliidtuumoriga patsiendilt, kes said kliinilistes uuringutes Lynparza monoterapiat soovitatavas annuses.

Järgmised kõrvaltoimed on tuvastatud kliinilistes uuringutes patsientidel, kes said Lynparza monoterapiat ja kus patsiendi ekspositsioon oli teada. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi (SOC) ja seejärel MedDRA eelstermini alusel tabelis 1. Igas organsüsteemi klassis on eelsterminid järjestatud sageduse vähenemise alusel ja seejärel raskusastme vähenemise alusel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $<1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1\ 000$); väga harv ($<1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | |
|--|---|--|
| | Esinemissagedus, kõik CTCAE astmed | Esinemissagedus, CTCAE aste 3 ja suurem |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Väga sage Aneemia ^a , neutropeenia ^a , trombotsütopeenia ^a , leukopeenia ^a Sage Lümfopeenia ^a | Väga sage Aneemia ^a Sage Neutropeenia ^a , trombotsütopeenia ^a , leukopeenia ^a Aeg-ajalt Lümfopeenia ^a |
| Immuunsüsteemi häired | Sage Lööve ^a Aeg-ajalt Ülitundlikkus ^a , dermatiit ^a | - |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Väga sage Söögiisu vähenemine | Aeg-ajalt Söögiisu vähenemine |
| Närvsüsteemi häired | Väga sage Pearinglus, peavalu, maitsetundlikkuse häired | Aeg-ajalt Pearinglus, peavalu |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage Köha ^a , hingeldus ^a | Sage Hingeldus ^a Aeg-ajalt Köha ^a |
| Seedetrakti häired | Väga sage Oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, ülakõhuvalu Sage Stomatiit ^a | Sage Oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus Aeg-ajalt Stomatiit ^a , ülakõhu valu |

| | Kõrvaltoimed | |
|---|--|---|
| MedDRA organsüsteemi klass | Esinemissagedus, kõik CTCAE astmed | Esinemissagedus, CTCAE aste 3 ja suurem |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage Kurnatus (sealhulgas asteenia) | Sage Kurnatus (sealhulgas asteenia) |
| Uuringud | Sage Vere kreatiniinisalduse suurenemine Aeg-ajalt Erütrotsüütide keskmise mahu suurenemine | Aeg-ajalt Vere kreatiniinisalduse suurenemine |

^a Aneemia sisaldab eeltermineid aneemia, makrotsütaarne aneemia, erütropeenia, vähenenud hematokrit, hemoglobiinisalduse vähenemine, normokroomne aneemia, normokroomne normotsütaarne aneemia, normotsütaarne aneemia ja erütrotsüütide arvu vähenemine; neutropeenia sisaldab eeltermineid agranulotsütoos, febrilne neutropeenia, vähenenud granulotsüütide arv, granulotsütopeenia, idiopaatiline neutropeenia, neutropeenia, neutropeeniline infektsioon, neutropeeniline sepsis ja neutrofiilide arvu vähenemine; trombotsütopeenia sisaldab eeltermineid vähenenud vereliistakute arv, vähenenud vereliistakute tootmine, vähenenud trombokrit ja trombotsütopeenia; leukopeenia sisaldab eeltermineid leukopeenia ja vähenenud valgevereliblede arv; lümfopeenia sisaldab eeltermineid vähenenud B-lümfotsüütide arv, vähenenud lümfotsüütide arv, lümfopeenia ja T-lümfotsüütide vähenenud arv; kõha sisaldab eeltermineid kõha ja produktiivne kõha; lööve sisaldab eeltermineid eksfoliatiivne lööve, generaliseerunud erüteem, lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve ja pruriitiline lööve; ülitundlikkus sisaldab eeltermineid ravimülitundlikkus ja ülitundlikkus; dermatiit sisaldab eeltermineid dermatiit, allergiline dermatiit ja eksfoliatiivne dermatiit; hingeldus sisaldab eeltermineid: hingeldus ja hingeldus kehalisel koormusel; stomatiit sisaldab eeltermineid: aftoosne haavand, suuhaavand ja stomatiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus

Aneemia ja muud hematoloogilise toksilisuse juhud on tavaliselt madala raskusastmega (CTCAE 1. või 2. aste), ehkki on teateid ka CTCAE 3. ja kõrgema astme juhtudest. Aneemia oli kõige sagedam CTCAE astmega ≥ 3 kõrvaltoime, millest teatati kliinilistes uuringutes. Aneemia esmase avaldumise mediaan oli ligikaudu 4 ravinädalat (ligikaudu 7 nädalat CTCAE ≥ 3 raskusastme korral). Aneemia kontrolli alla saamiseks katkestati või vähendati raviannuseid (vt lõik 4.2) ning vajadusel teostati vereülekanne. Kliinilistes uuringutes, kus kasutati tableti ravimvormi, oli aneemia kui kõrvaltoime esinemissagedus 38,8% (17,4% CTCAE ≥ 3 raskusastmega) ja aneemia puhul olid raviannuse katkestamise, vähendamise või lõpetamise juhud vastavalt 15,7%, 10,8% ja 1,9%. 20,9% olapariibiga ravitud patsientidest vajab raviperioodil ühte või enam vereülekannet. On näidatud ekspositsiooni-vastuse seost olapariibi ja hemoglobiinisalduse vähenemise vahel. Lynparza kliinilistes uuringutes oli CTCAE aste ≥ 2 nihete (vähenemiste) esinemissagedus võrreldes algse väärtusega 20% hemoglobiinisalduse, 20% neutrofiilide absoluutarvu, 5% trombotsüütide arvu, 30% lümfotsüütide arvu ja 20% leukotsüütide arvu osas (kõik % on ligikaudsed).

Erütrotsüütide keskmise mahu suurenemise madalast või normaalsest algväärtusest kuni normi ülemist piiri (ULN) ületava väärtuseni esinemissagedus oli ligikaudu 55%. Sisaldused näisid normaliseeruvat pärast ravi katkestamist ja neil ei tundunud olevat mingeid kliinilisi tagajärgi.

Kõigi parameetrite kliiniliselt oluliste muutuste, mis võivad vajada annustamise katkestamist või annuse vähendamist ja/või edasist ravi, avastamiseks ravi ajal soovitatatakse ravi algul, seejärel esimese 12 ravikuu jooksul üks kord kuus ja edaspidi perioodiliselt teha täisvereanalüüs (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud laboratoorsed leiud

Lynparza kliinilistes uuringutes oli CTCAE aste ≥ 2 nihete (vähenemiste) esinemissagedus võrreldes algse väärtusega ligikaudu 10% vere kreatiniinisalduse osas. Topeltpimeda platseebokontrolliga uuringu andmed

näitasid, et suurenemise mediaanväärtus kuni 23% võrreldes algsega jäi aja jooksul püsivaks ja pöördus tagasi algväärtuse juurde pärast ravi katkestamist nähtavate kliiniliste tagajärgedeta. 90%-l patsientidest olid algselt CTCAE 0-astme kreatiniini väärtused ja 10%-l olid algselt CTCAE 1. astme väärtused.

Seedetrakti toksilisus

Iiveldusest teatati tavaliselt väga varakult, enamikul patsientidel esines see esmakordse algusega Lynparzaga ravimise esimesel kuul. Oksendamist teatati varakult, enamikul patsientidel esines see esmakordse algusega Lynparzaga ravimise esimesel kahel kuul. Nii iiveldus kui ka oksendamine vaheldusid enamikul patsientidel ja neid sai ravida annustamise katkestamise, annuse vähendamise või antiemeetiliste ravimitega. Antiemeetiline profülaktika ei ole vajalik.

Munasarjavähi esmavaliku säilitusravis esines iiveldust (77% olapariibiga ja 38% platseeboga), oksendamist (40% olapariibiga ja 15% platseeboga), kõhulahtisust (34% olapariibiga ja 25% platseeboga) ja düspepsiat (17% olapariibiga ja 12% platseeboga). Iiveldus põhjustas ravi katkestamist 2,3% olapariibiga ravitud patsientidest (CTCAE 2. aste) ja 0,8% platseeboga ravitud patsientidest (CTCAE 1. aste); vastavalt 0,8% ja 0,4% olapariibiga ravitud patsientidest katkestas ravi madala raskusastmega (CTCAE 2. aste) oksendamise ja düspepsia tõttu. Ükski olapariibi ega platseeboga ravitud patsient ei katkestanud ravi kõhulahtisuse tõttu. Ükski platseeboga ravitud patsient ei katkestanud ravi oksendamise ega düspepsia tõttu. Iiveldus põhjustas annuste vahelejäämist või vähendamist vastavalt 14% ja 4% olapariibiga ravitud patsientidest. Oksendamine põhjustas annuste vahelejäämist 10% olapariibiga ravitud patsientidest; ükski olapariibiga ravitud patsient ei vähendanud ravimi annust oksendamise tõttu.

Lapsed

Lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Muud patsientide erirühmad

Eakate (vanus \geq 75 aastat) ja mitte-europiidsete patsientide kohta on ohutusandmed piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Olapariibi üleannustamise kohta on kliiniline kogemus piiratud. Väikeselt arvult patsientidelt, kes võtsid olapariibi tablette annuses kuni 900 mg ööpäevas kahe päeva jooksul, ei ole ootamatutest kõrvaltoimetest teatatud. Üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks tehtud ja puudub spetsiifiline ravi Lynparza üleannustamise korral. Üleannustamise puhul peavad arstid järgima üldisi toetavaid meetmeid ning ravima patsienti sümptomaatilisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajatevastased ained, teised kasvajatevastased ained, ATC kood: L01XX46

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Olapariib on tugev inimese polü(ADP-riboos)polümeraaside (PARP-1, PARP-2 ja PARP-3) inhibiitor ning on tõestatud, et see inhibeerib valikuliste kasvaja rakuliinide kasvu *in vitro* ja kasvaja kasvu *in vivo* nii monoterapiiana kui ka kombinatsioonis tõestatud keemiaravimitega.

PARP ensüüme vajatakse DNA üheaaheliste katkete tõhusaks reparatsiooniks. PARP indutseeritud reparatsiooni jaoks on vajalik, et pärast kromatiini modifitseerimist PARP ise automodifitseerub ning eraldub

DNA-st, et võimaldada juurdepääsu aluse väljalõikereparatsiooni (*base excision repair*, BER) ensüümidele. Olapariibi seondumine DNA-ga seotud PARP-i aktiivsentsentrisse takistab PARP-i eraldumist DNA-lt ja lukustab selle DNA külge, blokeerides sellega reparatsiooni. Replitseeruvates rakkudes on replikatsioonikahvli PARP-DNA liitumiskohta sattumise tagajärjeks DNA kaheaahelalised katked (*double strand breaks*, DSBs). Normaalses rakkudes on DNA kaksikahelaliste katkemiste reparatsioonis efektiivne homoloogilise rekombinatsiooni-reparatsiooni (HRR) rada. Vähirakkudes, kus puuduvad HRR-i funktsionaalsed komponendid, nagu BRCA1 või 2, ei saa DNA kaheaahelalisi katkeid täpselt või efektiivselt parandada. Selle asemel aktiveeruvad alternatiivsed ja vigadele kalduvad rajad, nagu klassikaline mittehomoogiline DNA otste ühendamine (*non-homologous end joining*, NHEJ) rada, mille tulemusena genoomne ebastabiilsus suureneb. Pärast paljusid replikatsioonitsükke võib genoomne ebastabiilsus saavutada talumatu taseme ja põhjustada vähiraku surma, kuna vähirakkudel on võrreldes normaalsete rakkudega tunduvalt suurem DNA kahjustuse tase. *BRCA1* või *BRCA2* mutatsioonide puudumisel võivad HRR rada ohustada ka teised mehhanismid, kuigi põhjuslik kõrvalekalleja penetrantsus ei ole täielikult kindlaks tehtud. Täielikult funktsionaalse HRR-i raja puudumine on üheks olulisemaks platinatundlikkust määravaks teguriks munasarja- ja teiste vähitüüpide korral.

BRCA1/2 defitsiidiga *in vivo* mudelites põhjustas olapariib manustatuna pärast platinaravi kasvaja progresseerumise edasilükkumist ja üldise elulemuse pikendamist võrreldes ainult platinaraviga, mis korreleerus olapariibi säilitusravi perioodiga.

BRCA1/2 mutatsioonide määramine

Erinevates uuringutes on kasutatud kohalikku või tsentraalset vere- ja/või kasvaja proovide testimist *BRCA1/2* mutatsioonide suhtes. Sõltuvalt kasutatavatest testidest ja rahvusvahelisest konsensuslikust klassifikatsioonist, on tuvastatud *BRCA1/2* mutatsioonid kas haigusseoselised /arvatavalt haigusseoselised või patogeensed /tõenäoliselt patogeensed. Geneetiline testimine tuleb läbi viia kogemustega laboris valideeritud testi abil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

BRCA mutatsiooniga levinud munasarjavähi esimese rea säilitusravi *Uuring SOLO1*

Olapariibi ohutust ja efektiivsust säilitusravis uuriti III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus esmaselt diagnoositud levinud (FIGO III...IV staadium) *BRCA1/2* mutatsiooniga (*BRCA1/2m*) madalalt diferentseerunud seroosse või endometroidse munasarjavähiga patsientidel pärast esimese rea platinapõhist keemiaravi. Uuringusse randomiseeriti 391 patsienti suhtes 2 : 1 saama ravi Lynparza (300 mg [2 × 150 mg tabletti] kaks korda ööpäevas) või platseeboga. Patsiendid stratifitseeriti ravivastuse alusel (täielik ravivastus (CR) või osaline ravivastus (PR)) esimese rea platinapõhisele keemiaravile. Ravi jätkati ravitava haiguse radioloogilise progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kuni 2 aastat. Patsientidel, kellel püsis täielik kliiniline ravivastus (st puudusid haiguse radioloogilised tunnused), kestis ravi maksimaalselt 2 aastat. Patsiendid, kellel pärast 2-aastast ravi esinesid stabiilse haiguse tunnused (st puudusid haiguse progresseerumise tunnused), võisid ravi jätkata ka pärast kahte aastat.

BRCA1/2 iduliini või somaatiliste mutatsioonidega patsiendid tuvastati prospektiivselt iduliini mutatsiooni testimisega verest uuringukeskuses kasutatava testiga (n=208) või tsentraalse testimisega (n=181) või kasvaja proovist uuringukeskuses kasutatava testiga (n=2). Patsientidest vastavalt 95,3% (365/383) ja 4,7% (18/383) tuvastati tsentraalse testimisega haigusseoselised või arvatavalt haigusseoselised mutatsioonid. Randomiseeritud patsientidest 5,5%-l (21/383) tuvastati suuri ümberkorraldusi *BRCA1/2* geenides. Uuringukeskuse testimise alusel uuringusse kaasatud patsientide *gBRCA* mutatsiooni staatuse kinnitas retrospektiivselt tsentraalne testimine. Tsentraalse testimisega teostati retrospektiivne testimine patsientidel, kellel oli olemas kasvaja proov ning saadi edukad tulemused 341 patsiendil, kellest 95%-l leiti vastav mutatsioon (teadaolev [n = 47] või tõenäoliselt patogeenne [n = 277]) ja kahel *gBRCAwt*-ga patsiendil kinnitati vaid *sBRCA* mutatsioon. SOLO1 uuringu 389 patsienti olid iduliini *BRCA1/2* mutatsiooniga ja 2 somaatilise *BRCA1/2* mutatsiooniga.

Demograafilised ja algtaseme näitajad olid olapariibi ja platseebo ravirühmades üldiselt hästi tasakaalus. Mediaanvanus oli mõlemas ravirühmas 53 eluaastat. Munasarjavähk oli primaarne kasvaja 85%-l patsientidest. Kõige sagedasem histoloogiline kasvajatüüp oli seroosne (96%), endometrioidne histoloogiline tüüp leiti 2%-l patsientidest. Enamik patsientide ECOG sooritusvõime staatus oli 0 (78%), andmed puuduvad patsientide kohta, kelle sooritusvõime oli 2...4. 63%-l patsientidest tehti eelnevalt tsütoreduktiivne operatsioon ja nendest enamikul (75%-l) ei olnud makroskoopilist jääkhaigust. Neoadjuvantsele keemiaravile järgnev tsütoreduktiivne operatsioon tehti 35%-l patsientidest ja nendel 82%-l puudus makroskoopiline jääkhaigus. Seitsmel patsiendil, kellel kõigil oli IV staadiumi haigus, ei tehtud tsütoreduktiivset operatsiooni. Kõik patsiendid olid saanud esimese rea platinapõhist keemiaravi. Olapariibi ja platseebo ravirühmade patsientidest vastavalt 73% ja 77% puudusid uuringut alustades haigusnähud (*complete response*, CR), määratletuna uurija poolt kui radioloogilist haigustunnuste puudumist ja kasvajaantigeeni 125 (CA-125) väärtust normi piires. Osalist ravivastust (*partial response*, PR), mis määratleti uurigu alguses mõõdetavate või mittemõõdetavate lesioonide olemasoluga või CA-125 väärtuse tõusuga, täheldati olapariibi ja platseebo ravirühmade patsientidest vastavalt 27% ja 23%-l. Patsientidest 93% randomiseeriti uuringusse kaheksa nädala vältel pärast viimase platinapõhise keemiaravi annuse saamist. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud ravi bevatsizumabiga, ning seetõttu puuduvad ohutuse ja tõhususe andmed olapariibiga ravitud patsientide kohta, kes on saanud eelnevalt ravi bevatsizumabiga. Somaatilise *BRCA* mutatsiooniga patsientide kohta on väga vähe andmeid.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mis oli määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni uurija hinnangu alusel, kasutades soliidtuumorite ravivastuse hindamise modifitseeritud kriteeriumite (*Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versiooni 1.1, või surmani. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid aeg randomiseerimisest kuni teise progresseerumise või surmani (PFS2), üldine elulemus (OS), aeg randomiseerimisest kuni ravi lõpetamise või surmani (TDT), aeg randomiseerimisest kuni järgmise vähivastase ravi alustamise või surmani (TFST) ning tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL). Kasvaja hindamised tehti patsientidel algtasemel ja edasi alates randomiseerimisest iga 12 nädala järel kolme aasta vältel ning seejärel iga 24 nädala järel kuni haiguse objektiivse radioloogilise progresseerumiseni.

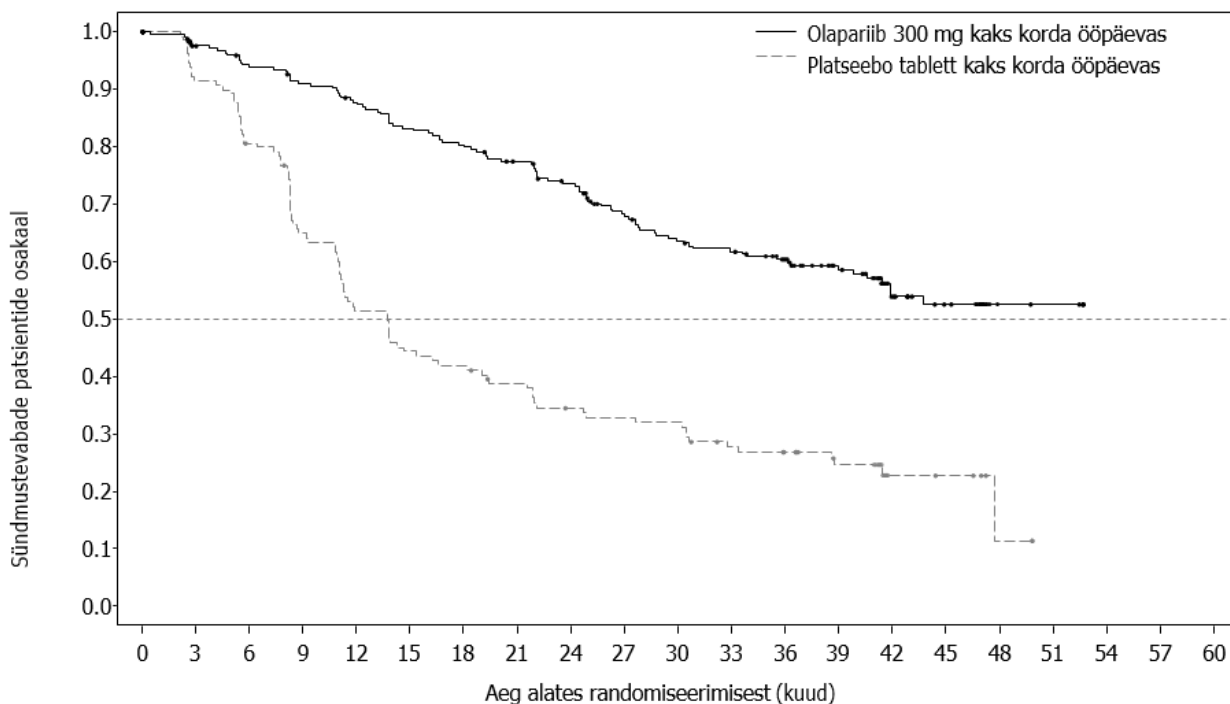
Uuring näitas uurija hinnatud PFS-i kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist olapariibi kasutamisel võrdluses platseeboga. Uurija hinnatud PFS tulemust kinnitas PFS-i pimendatud sõltumatu tsentraalne radioloogiline hindamine (BICR). PSF-i analüüsi ajal olid vahepealsed OS-i andmed ebaküpsed (21%), kus riskitiheduste suhe (HR) oli 0,95 (95% CI 0,60, 1,53; p-väärtus=0,9). Tõhususe tulemused on esitatud tabelis 2 ja joonistel 1 ja 2.

Tabel 2. SOLO1 uuringu tõhususe tulemused esmaselt diagnoositud *BRCA1/2* mutatsiooniga levinud munasarjavähiga patsientidel

| | Olapariib 300 mg bd | Platseebo ^c |
|---|---------------------|------------------------|
| PFS (andmete küpsus 51%)^a | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 102 : 260 (39) | 96 : 131 (73) |
| Mediaanaeg (kuud) | NR | 13,8 |
| HR (95% CI) ^b | 0,30 (0,23...0,41) | |
| P-väärtus (kahepoolne) | p < 0,0001 | |
| PFS2 (andmete küpsus 31%) | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 69 : 260 (27) | 52 : 131 (40) |
| Mediaanaeg (kuud) | NR | 41,9 |
| HR (95% CI) ^c | 0,50 (0,35...0,72) | |
| P-väärtus (kahepoolne) | p = 0,0002 | |
| TFST (andmete küpsus 49%) | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 99 : 260 (38) | 94 : 131 (72) |
| Mediaanaeg (kuud) | 51,8 | 15,1 |
| HR (95% CI) ^c | 0,30 (0,22...0,40) | |
| P-väärtus* (kahepoolne) | p < 0,0001 | |

- a Kaplani-Meieri hinnangu alusel oli 24 ja 36 kuu möödudes progressioonivaba 74% ja 60% olapariibi rühma vs. 35% ja 27% platseebo rühma patsientidest; järelkontrolli mediaanaeg oli nii olapariibi kui ka platseebo ravirühmas 41 kuud.
- b Väärtus < 1 näitab olapariibi paremust. Analüüs tehti Coxi proportsionaalsete riskide mudeli abil, kasutades ravivastust varasemale platinapõhisele keemiaravile (CR või PR) kovariaadina.
- c 94 patsiendist platseeborühmas, kes said järgnevat ravi, said 49 (52%) PARP inhibiitorit.
- * Ei ole kontrollitud mitmesuse suhtes.
- bd kaks korda ööpäevas; NR ei ole saavutatud; CI usaldusvahemik; PFS progressioonivaba elulemus; PFS2 aeg teise progresseerumise või surmani; OS üldine elulemus; TFST aeg randomiseerimisest kuni esimese järgmise vähivastase ravi või surmani.

Joonis 1. SOLO1 uuring: PFS-i Kaplani-Meieri kõver esmaselt diagnoositud *BRCA1/2* mutatsiooniga levinud munasarjavähiga patsientidel (51% andmete küpsus – uurija hinnang)



Riskiga patsientide arv:

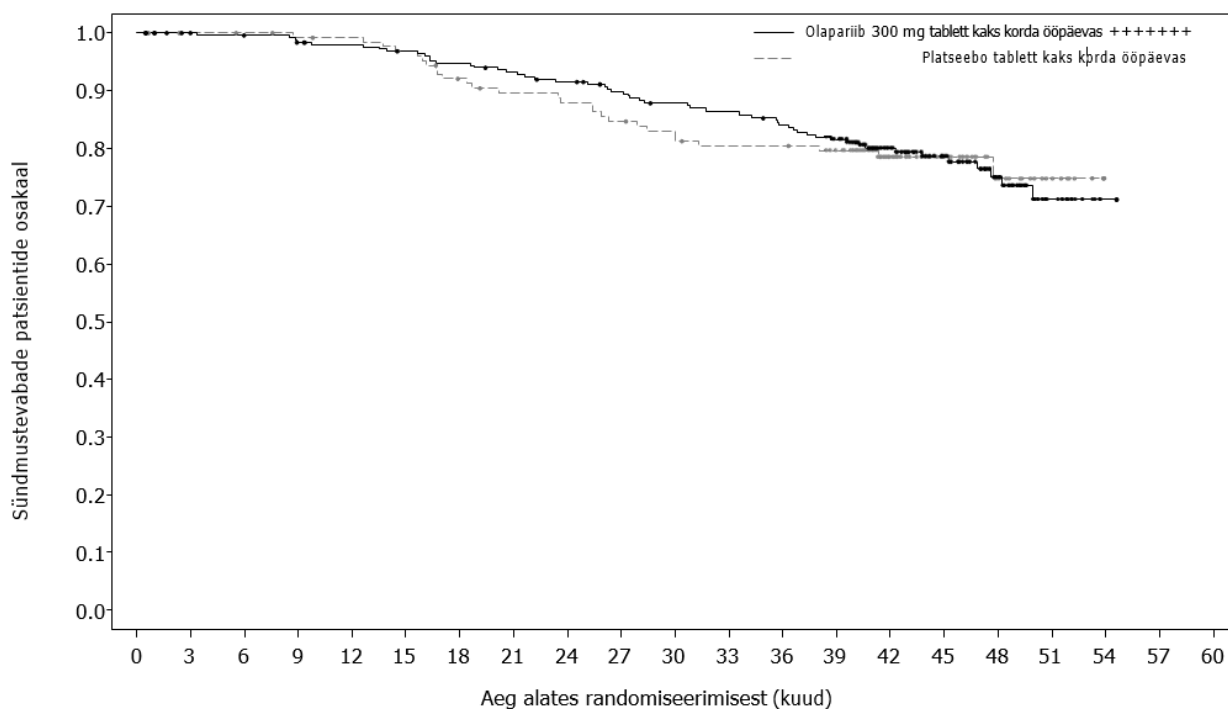
Olapariib 300 mg tablett kaks korda ööpäevas

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

Platseebo tablett kaks korda ööpäevas |

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

Joonis 2. SOLO1 uuring: OS-i Kaplani-Meieri kõver esmaselt diagnoositud *BRCA1/2* mutatsiooniga levinud munasarjavähiga patsientidel (21% küpsus)



Riskiga patsientide arv:

Olapariib 300 mg tablett kaks korda ööpäevas

260 252 250 246 243 239 234 229 224 216 210 207 200 189 131 84 51 17 1 0 0

Platseebo tablett kaks korda ööpäevas

131 129 128 126 125 121 113 109 107 103 99 96 96 91 58 36 18 9 0 0 0

Uuringu alguses haigustunnuste põhjal määratletud patsientide alarühmades täheldati ühtseid tulemusi. Uuriija poolt määratletud täieliku ravivastusega (CR) patsientidel oli riskitiheduste suhe (HR) 0,34 (95% CI 0,24...0,47); PFS-i mediaan ei olnud olapariibi ravirühmas saavutatud vs. 15,3 kuud platseebo ravirühmas. 24 ja 36 kuu möödudes püsis täielik ravivastus (CR) vastavalt 68% ja 45%-l olapariibi ravirühma patsientidest ja 34% ja 22%-l platseebo ravirühma patsientidest. Uuringut alustanud osalise ravivastusega (*partial response*, PR) patsientidel oli PFS-i riskitiheduste suhe (HR) 0,31 (95% CI 0,18, 0,52; PFS-i mediaan 30,9 kuud olapariibi rühmas ja 8,4 kuud platseebo rühmas). Uuringut alustanud osalise ravivastusega (PR) patsiendid saavutasid kas täieliku ravivastuse (CR) (24 kuu möödudes 15% olapariibi ravirühmas ja 4% platseebo ravirühmas, täielik ravivastus (CR) oli püsiv 36 kuu möödudes või säilitasid osalise ravivastuse (PR)/stabiilse haiguse (24 kuu möödudes 43% olapariibi ravirühmas ja 15% platseebo ravirühmas, 36 kuu möödudes 17% olapariibi ravirühmas ja 15% platseebo ravirühmas). 6 kuu jooksul pärast viimast platinapõhise keemiaravi annust tekkis progressioon 3,5% olapariibi ja 8,4% platseebo ravirühma patsientidest.

Platinatundliku retsidiveerunud (*platinum-sensitive relapsed, PSR*) munasarjavähi säilitusravi Uuring SOLO2

Olapariibi ohutust ja efektiivsust PSR munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalkõhu säilitusravis uuriti III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus iduliini *BRCA1/2* mutatsiooniga patsientidel. Uuring hindas Lynparza säilitusravi [300 mg (2 × 150 mg tablett) kaks korda ööpäevas] efektiivsust manustamisel kuni progresseerumiseni võrreldes platseeboraviga 295 patsiendil, kellel esines madalalt diferentseerunud seroosne või endometriooidne PSR munasarjavähk (2 : 1 randomiseerimine: 196 olapariib ja 99 platseebo) ja kellel esines ravivastus (CR või PR) pärast platinat sisaldava keemiaravi lõpetamist.

Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid saanud kaks või enam platiinat sisaldavat raviskeemi ja kelle haigus oli retsidiiveerunud > 6 kuud pärast eelviimase platiinat sisaldava keemiaravi lõppu. Patsiendid ei tohtinud olla saanud varasemat ravi olapariibi või muu PARP inhibiitoriga. Patsiendid võisid olla varasemalt saanud bevatsizumabi, välja arvatud raviskeemis vahetult enne randomiseerimist.

Kõigil patsientidel oli diagnoositud *gBRCA1/2m* uuringu alguses. *BRCA1/2* mutatsioonidega patsiendid tuvastati kas iduliini mutatsiooni testimisega verest uuringukeskuses kasutatava või Myriad tsentraalse testimisega või kasvajaproovist uuringukeskuses kasutatava testiga. Randomiseeritud patsientidest 4,7%-l (14/295) avastati *BRCA1/2* geenide osas suuri ümberkorraldusi.

Üldiselt olid olapariibi ja platseeborühmade vahel demograafilised ja põhinäitajad hästi tasakaalus. Mõlemas rühmas oli vanuse mediaan 56 aastat. Munasarjavähk oli kõige esmane vähitüüp > 80% patsientidest. Histoloogiliselt oli kõige levinum koetüüp seroosne (> 90%), endometrioidset koetüüpi tuvastati 6% patsientidest. Olapariibi rühmas said 55% patsientidest ainult 2 ja 45% 3 või enam eelnevat ravirida. Platseebo rühmas said 61% patsientidest ainult 2 ja 39% patsientidest 3 või enam eelnevat ravirida. Enamikel patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 (81%), andmed patsientide kohta üldseisundi hinnanguga 2 kuni 4 puuduvad. Patsientidest 60%-l oli platiinavaba intervall > 12 kuud ja 40%-l > 6...12 kuud. Patsientidest 47% esines täielik ja 53% osaline vastus viimasele platiina põhisele keemiaravile. Olapariibi ja platseebo rühma patsientidest vastavalt 17% ja 20% raviti eelnevalt bevatsizumabiga.

Esmane tulemusnäitaja oli PFS, mis määrati uurija hinnangul, kasutades RECIST versiooni 1.1. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS2; OS, TDT, TFST, TSST ja HRQoL.

Uuring vastas oma esmasele eesmärgile, näidates kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist uurija hinnatud olapariibi PFS-is platseeboga võrreldes HR 0,30 (95% CI 0,22...0,41; $p < 0,0001$; mediaan 19,1 kuud olapariibi puhul vs. 5,5 kuud platseebo puhul). Uurija hinnatud PFS-i toetas PFS-i pimendatud sõltumatu tsentraalne radioloogiline hindamine (HR 0,25; 95% CI 0,18...0,35; $p < 0,0001$; mediaan 30,2 kuud olapariibi puhul ja 5,5 kuud platseebo puhul). 2. aasta möödumisel jäi 43% olapariibiga ravitud patsientidest progressioonivabaks võrreldes ainult 15%-ga platseeboga ravitud patsientide hulgas.

Kokkuvõtte SOLO2 uuringu olulistest efektiivsuse tulemustest *gBRCA1/2m* PSR-i munasarjavähiga patsientidel on esitatud tabelis 3 ja joonisel 3.

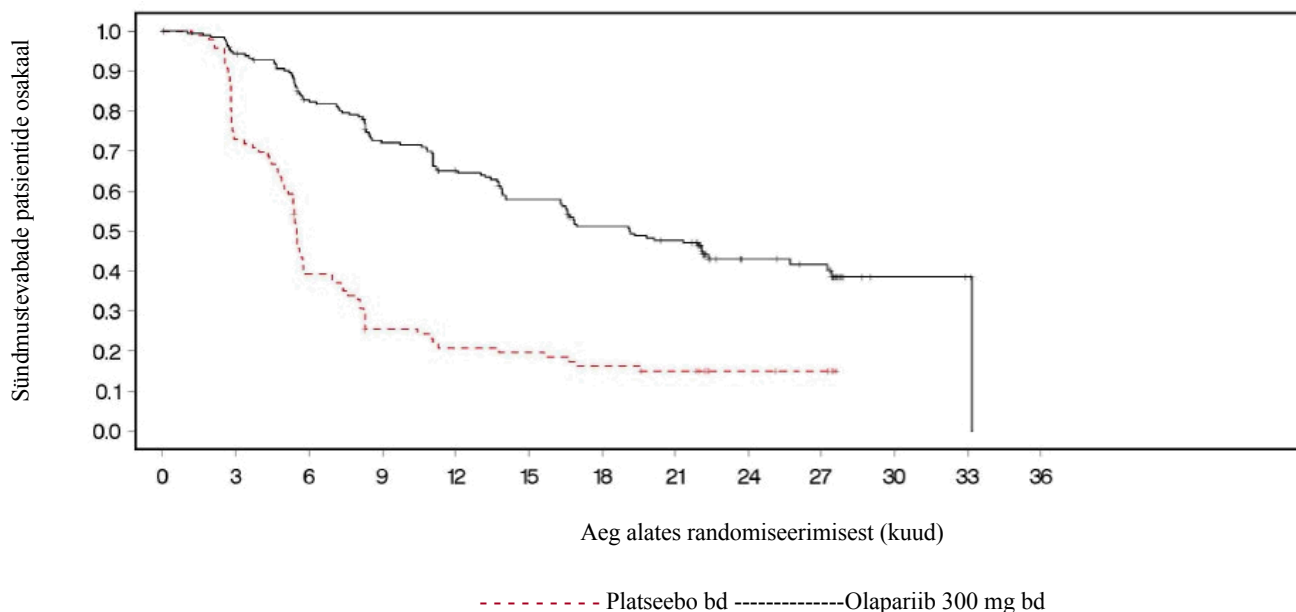
Tabel 3. SOLO2 uuringu oluliste efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte *gBRCA1/2m* PSR-i munasarjavähiga patsientidel

| | Olapariib 300 mg tablett bd | Platseebo |
|--|-----------------------------|-----------------|
| PFS (63% küpsus) | | |
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 107 : 196 (55) | 80 : 99 (81) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | 19,1 (16,3...25,7) | 5,5 (5,2...5,8) |
| HR (95% CI) ^a | 0,30 (0,22...0,41) | |
| P väärtus (2-poolne) | $p < 0,0001$ | |

^a HR = riskitiheduse suhe. Väärtus < 1 eelistab olapariibi. Analüüsi läbiviimiseks kasutati Coxi proportsionaalsete riskide mudelit, kus teguriteks olid vastus eelnevale platiinapõhisele keemiaravile (CR või PR) ja aeg haiguse progresseerumiseni (> 6...12 kuud ja > 12 kuud) eelviimase platiinapõhise keemiaravi järgselt.

bd: kaks korda ööpäevas; PFS: progressioonivaba elulemus; CI: usaldusintervall

Joonis 3. SOLO2: PFS-i Kaplan-Meieri kõver patsientidel *gBRCA1/2m* PSR-i munasarjavähiga (63% küpsus – uurija hinnang)



Riskiga patsientide arv:

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

bd: kaks korda ööpäevas; PFS: progressioonivaba elulemus

Teised tulemusnäitajad TFST ja PFS2 näitasid olapariibi rühmas püsivat ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga (tabel 4).

Tabel 4. SOLO2 uuringu oluliste efektiivsuse tulemuste kokkuvõte *gBRCA1/2m* PSR-i munasarjavähiga patsientidel

| | Olapariib 300 mg tablett bd | Platseebo |
|--|-----------------------------|--------------------|
| TFST (58% küpsus) | | |
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 92:196 (47) | 79:99 (80) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | 27,9 (22,6-NR) | 7,1 (6,3...8,3) |
| HR (95% CI) a | 0,28 (0,21...0,38) | |
| P väärtus* (2-poolne) | p<0,0001 | |
| PFS2 (40% küpsus) | | |
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 70:196 (36) | 49:99 (50) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | NR (24,1-NR) | 18,4 (15,4...22,8) |
| HR (95% CI) a | 0,50 (0,34...0,72) | |
| P väärtus (2-poolne) | p=0,0002 | |

* Ei ole kontrollitud mitmesuse suhtes.

a HR = riskitiheduste suhe. Väärtus < 1 eelistab olapariibi. Analüüsi läbiviimiseks kasutati Coxi proportsionaalsete riskide mudelit, kus teguriteks olid vastus eelnevale platinapõhisele keemiaravile (CR või PR) ja aeg haiguse progresseerumiseni (> 6...12 kuud ja > 12 kuud) eelviimase platinapõhise keemiaravi järgselt.

bd kaks korda ööpäevas; NR: ei saavutatud; CI: usaldusintervall; PFS2: aeg randomiseerimisest kuni teise progresseerumiseni või surmani; TFST: aeg randomiseerimisest kuni esimese järgneva ravi alguse või surmani.

Patsientide hulgas, kellel oli tegemist mõõdetava haigusega (mõõdetavad haiguskolded uuringu alguses), saavutati objektiivne ravivastuse määr 41%-l Lynparza rühmas võrreldes 17%-ga platseeborühmas. Lynparzaga ravitud patsientidest, kellel leiti uuringusse kaasamisel haigustunnused (mõõdetavad või

mittemõõdetavad kolded uuringu alguses), esines 15%-l täielik ravivastus võrreldes 9,1%-ga platseebot saanud patsientidest.

PFS analüüsimise ajal oli raviperioodi mediaan olapariibi rühmas 19,4 kuud ja platseeborühmas 5,6 kuud. Enamik patsientidest jäi olapariibi 300 mg kaks korda ööpäevas algannuse juurde. Annustamise katkestuste, annuse vähendamiste ja ravi peatamise esinemissagedus kõrvaltoimete tõttu oli vastavalt 45,1%, 25,1% ja 10,8%. Annustamise katkestused esinesid kõige sagedamini esimese 3 ravikuu ja annuste vähendamised esimese 3...6 ravikuu jooksul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis põhjustasid annustamise katkestamist või annuste vähendamist, olid aneemia, iiveldus ja oksendamine.

Olapariibi ja platseebo ravirühmade vahel ei esinenud PRO (*patient-reported outcome*, PRO) osas erinevusi hinnatuna TOI või FACT-O muutuste alusel võrreldes uuringu algusega.

Uuring 19 (D0810C00019)

Olapariibi ohutust ja efektiivsust plaatinatundliku retsidiveerunud (PSR) munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga patsientide säilitusravis pärast kaht või enamat plaatinat sisaldavat raviskeemi uuriti ulatuslikus II faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (Uuring 19). Uuring hindas Lynparza kapslitega säilitusravi [400 mg (8 × 50 mg kapslid) kaks korda ööpäevas] efektiivsust manustamisel kuni progresseerumiseni võrreldes platseeboraviga 265 patsiendil (136 olapariib ja 129 platseebo), kellel esines madalalt diferentseerunud seroosne PSR-i munasarjavähk ja kellel esines ravivastus (CR või PR) pärast plaatinat sisaldava keemiaravi lõpetamist. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnangul põhinev PFS RECIST 1.0 kriteeriume kasutades. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS, haiguse kontrolli määr (*disease control rate*, DCR) määratletuna kui kinnitatud CR/PR + SD (stabiilne haigus), HRQoL ja haigusega seotud sümptomid. Samuti tehti TFST ja TSST uurimuslikud analüüsid.

Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus oli retsidiveerunud > 6 kuud pärast eelviimase plaatinapõhise keemiaravi lõppu. Uuringusse kaasamine ei nõudnud tõendeid *BRCA1/2* mutatsiooni kohta (osadel patsientidel määrati *BRCA* mutatsiooni staatus tagasiulatuvalt). Patsiendid ei tohtinud olla saanud varasemat ravi olapariibi või muu PARP inhibiitoriga. Patsiendid võisid olla saanud varasemalt bevatsizumabi, välja arvatud raviskeemis vahetult enne randomiseerimist. Kordu ravi olapariibiga ei olnud lubatud kui haigus progresseerus olapariibiga ravimise ajal.

BRCA1/2 mutatsioonidega patsiendid tuvastati kas verest idulliini mutatsiooni määramisega uuringukeskuses kasutatava testiga või Myriad tsentraalse testimisega või kasvajaaproovi testiga, mille viis läbi Foundation Medicine. Randomiseeritud patsientidest tuvastati 7,4% (10/136) *BRCA1/2* geenides suuri ümberkorraldusi.

Üldiselt olid olapariibi ja platseeborühmade vahel demograafilised ja põhinäitajad hästi tasakaalus. Mõlemas ravirühmas oli vanuse mediaan 59 aastat. Munasarjavähk oli kõige esmane vähitüüp 86% patsientidest. Olapariibi rühmas 44% patsientidest said ainult 2 ja 56% 3 või enam eelnevat ravirida. Platseebo rühmas 49% patsientidest said ainult 2 ja 51% patsientidest 3 või enam eelnevat ravirida. Enamikel patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 (77%), andmed patsientide kohta üldseisundi hinnanguga 2 kuni 4 puuduvad. Patsientidest 60%-l oli plaatinavaba intervall > 12 kuud ja 40%-l 6...12 kuud. Patsientidest 45% esines täielik ja 55% osaline vastus plaatina põhisele keemiaravile. Olapariibi ja platseebo rühma patsientidest vastavalt 6% ja 5% raviti eelnevalt bevatsizumabiga.

Uuring vastas oma esmasele eesmärgile, näidates statistiliselt ja kliiniliselt olulist olapariibi PFS-i paranemist üldpopulatsioonis võrreldes platseeboga riskitiheduste suhtega (HR) 0,35 (95% CI 0,25...0,49; p<0,00001; mediaan 8,4 kuud olapariibi puhul vs. 4,8 kuud platseebo puhul). Lõplikus andmete analüüsis (andmete lõppkuupäev (*data cut off*, DCO) 9. mai 2016) oli OS-i küpsusega 79% olapariibi ja platseebot võrdlev riskitiheduste suhe 0,73 (95% CI 0,55...0,95; p = 0,02138 (ei vastanud eelnevalt määratud olulisuse tasemele <0,0095); mediaan 29,8 kuud olapariibi puhul versus 27,8 kuud platseebo puhul). Olapariibiga ravitud rühmas jäi 23,5% (n=32/136) patsientidest ravile ≥ 2 aasta võrreldes 3,9%-ga (n=5/128) patsientidest, kes said platseebot. Kuigi patsientide arv oli piiratud, jäi olapariibiga ravitud rühma patsientidest 13,2% (18/136) ravile ≥ 5 aasta võrreldes 0,8%-ga (n=1/128) patsientidest platseebo rühmast.

Eelnevalt plaanitud alarühmade analüüs tuvastas *BRCA1/2* mutatsiooniga munasarjavähiga patsiendid (n = 136; 51,3%; sealhulgas 20 patsienti, kellel tuvastati somaatiline *BRCA1/2* mutatsioon) alarühmana, kes said suurimat kliinilist kasu säilitusravist olapariibi monoterapiaga. Kliiniliselt olulist kasu täheldati samuti patsientidel, kellel olid *BRCA1/2* metsikut tüüpi / ebaselge tähtsusega variandid (*wild-type/variants of uncertain significance, BRCA1/2wt/VUS*), kuigi see kasu oli väiksem. Alarühmade analüüside jaoks puudus strateegia mitmekordseks testimiseks.

Kokkuvõtte olulistest efektiivsuse tulemustest *BRCA1/2* mutatsiooniga ja *BRCA1/2wt / VUS* PSR-i munasarjavähiga patsientidel uuringus 19 on esitatud tabelis 4 ja kõikidel patsientidel tabelis 5 ning joonisel 4.

Tabel 5. Kokkuvõtte olulistest efektiivsuse tulemustest kõigil patsientidel ning *BRCA1/2* mutatsiooniga ja *BRCA1/2 wt / VUS* PSR-i munasarjavähiga patsientidel Uuringus 19

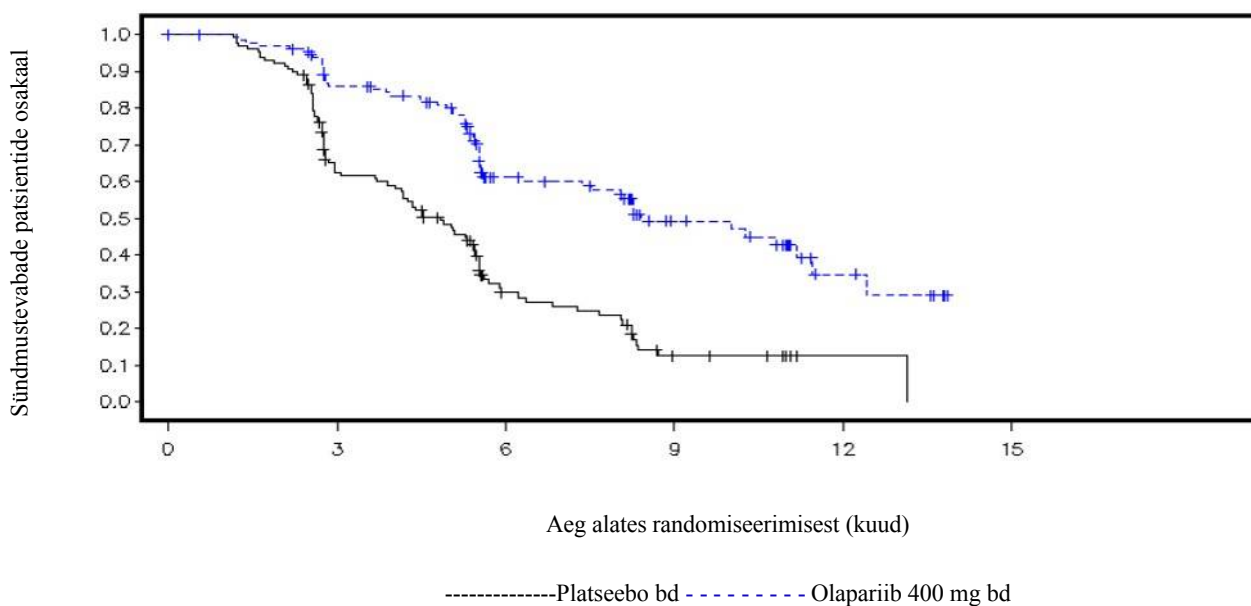
| | Kõik patsiendid ^a | | <i>BRCA1/2</i> mutatsiooniga | | <i>BRCA1/2wt/VUS</i> | |
|--|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo |
| PFS – DCO 30. juuni 2010 | | | | | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 60 : 136 (44) | 94 : 129 (73) | 26 : 74 (35) | 46 : 62 (74) | 32 : 57 (56) | 44 : 61 (72) |
| Aja mediaan (kuud) (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) ^b | 0,35 (0,25...0,49) | | 0,18 (0,10...0,31) | | 0,54 (0,34...0,85) | |
| P väärtus (2-poolne) | p < 0,00001 | | p < 0,00001 | | p = 0,00745 | |

^a Kõik patsiendid hõlmab järgmisi alarühmi: *BRCA1/2* mutatsiooniga, *BRCA1/2wt/VUS*-i ja *BRCA1/2* staatus ei ole teada (11 patsienti teadmata staatusega, neid tabelis eraldi alagrupina ei näidata).

^b HR = riskitiheduste suhe. Väärtus < 1 eelistab olapariibi. Analüüsi läbiviimiseks kasutati Coxi proportsionaalsete riskide mudelit, kus teguriteks olid ravi, etniline päritolu, plaatinatundlikkus ja vastus viimasele plaatinaravile.

bd: kaks korda ööpäevas; PFS progressioonivaba elulemus; DCO andmete lõppkuupäev; CI: usaldusintervall; NR: ei saavutanud

Joonis 4. Uuring 19: PFS-i Kaplan-Meieri kõver FAS-is (58% küpsus – uurija hinnang), DCO 30. juuni 2010



Riskiga patsientide arv:

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|---|---|---------------------|
| 136 | 106 | 53 | 24 | 7 | 0 | Olapariib 400 mg bd |
| 129 | 72 | 24 | 7 | 1 | 0 | Platseebo |

bd: kaks korda ööpäevas; DCO: andmete lõppkuupäev; FAS: täielik analüüsikomplekt; PFS: progressioonivaba elulemus

Kokkuvõtte olulistest efektiivsuse tulemustest *BRCAl/2* mutatsiooniga ja *BRCAl/2wt* / VUS PSR-i munasarjavähiga patsientidel Uuringus 19 on esitatud tabelis 6 ja kõikidel patsientidel tabelis 6 ning joonisel 5.

Tabel 6. Kokkuvõtte olulistest efektiivsuse tulemustest kõikidel patsientidel ning *BRCAl/2* mutatsiooniga ja *BRCAl/2wt* / VUS PSR-i munasarjavähiga patsientidel Uuringus 19

| | Kõik patsiendid ^a | | <i>BRCAl/2</i> mutatsiooniga | | <i>BRCAl/2wt/VUS</i> | |
|--|------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|
| | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo | Olapariib 400 mg kapsel bd | Platseebo |
| OS - DCO 09. mai 2016 | | | | | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 98 : 136 (72) | 112 : 129 (87) | 49 : 74 (66) | 50 : 62 (81) ^c | 45 : 57 (79) | 57 : 61 (93) |
| Aja mediaan (kuud) (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) ^b | 0,73 (0,55...0,95) | | 0,62 (0,42...0,93) | | 0,84 (0,57...1,25) | |
| P väärtus* (2-poolne) | p = 0,02138 | | p = 0,02140 | | p = 0,39749 | |
| TFST – DCO 09. mai 2016 | | | | | | |
| Sündmuste arv: patsientide koguarv (%) | 106 : 136 (78) | 124 : 128 (97) | 55 : 74 (74) | 59 : 62 (95) | 47 : 57 (83) | 60 : 61 (98) |
| Aja mediaan (kuud) (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) ^b | 0,39 (0,30...0,52) | | 0,33 (0,22...0,49) | | 0,45 (0,30...0,66) | |
| P väärtus* (2-poolne) | p < 0,00001 | | p < 0,00001 | | p = 0,00006 | |

* Alarühmade analüüside või kõigi patsientide TFST ja TSST jaoks puudus strateegia mitmekordseks testimiseks.

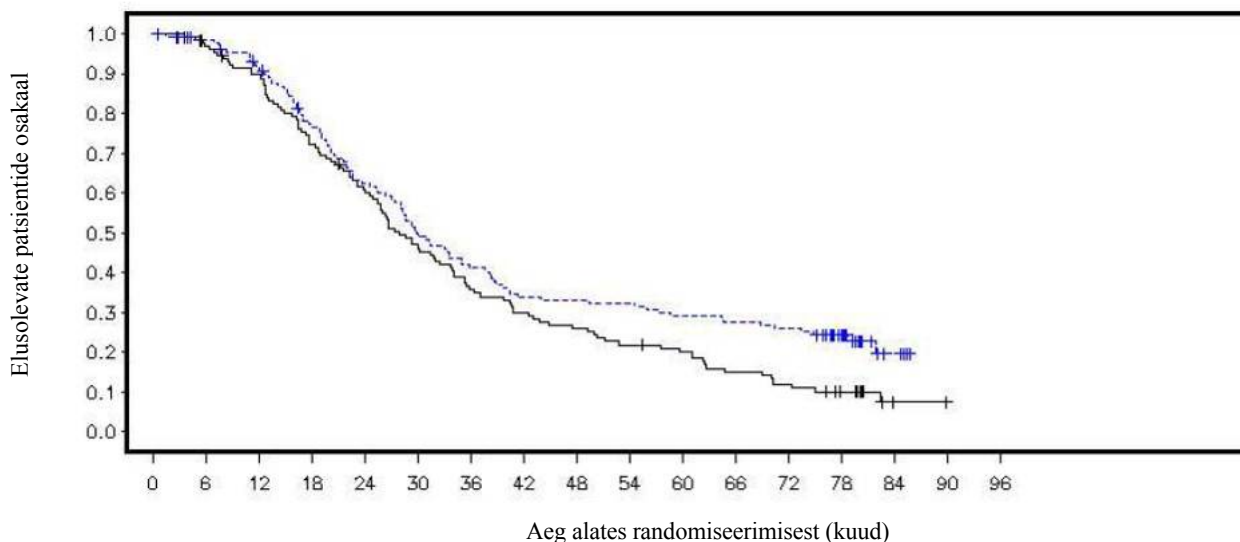
^a Kõik patsiendid hõlmab järgmisi alarühmi: *BRCAl/2* mutatsiooniga, *BRCAl/2wt/VUS*-i ja *BRCAl/2* staatus ei ole teada (11 patsienti teadmata staatusega, neid tabelis eraldi alagrupina ei näidata).

^b HR = riskitiheduste suhe. Väärtus < 1 eelistab olapariibi. Analüüsi läbiviimiseks kasutati Coxi proportsionaalsete riskide mudelit, kus teguriteks olid ravi, etniline päritolu, plaaatitudlikkus ja vastus viimasele plaaatinaravile.

^c Ligikaudu neljandik platseeboga ravitud patsientidest *BRCAl* mutatsiooniga alarühmas (14/62; 22,6%) sai järgnevalt PARP inhibiitorit.

bd: kaks korda ööpäevas; OS: üldine elulemus; DCO andmete lõppkuupäev; CI: usaldusintervall; TFST: aeg randomiseerimisest kuni esimese järgneva ravi alguse või surmani.

Joonis 5. Uuring 19: OS-i Kaplan-Meieri kõver FAS-is (79% küpsus), DCO 9. mai 2016



-----Placebo bd - - - - - Olapariib 400 mg bd
 Riskiga patsientide arv:

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

Olapariib 400 mg bd
 Platseebo

bd: kaks korda ööpäevas; DCO: andmete lõppkuupäev; FAS: täielik analüüsikomplekt; OS: üldine elulemus

PFS analüüsi hetkel oli olapariibi raviperioodi mediaan 8 kuud ja platseebol 4 kuud. Enamik patsientidest jäi olapariibi 400 mg kaks korda ööpäevas algannuse juurde. Annustamise katkestuste, annuse vähendamiste ja ravi peatamise esinemissagedus kõrvaltoimete tõttu oli vastavalt 34,6%, 25,7% ja 5,9%. Annustamise katkestused ja annuste vähendamised esinesid kõige sagedamini esimese 3 ravikuu jooksul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustasid annustamise katkestamist või annuste vähendamist, olid iiveldus, aneemia, oksendamine, neutroopenia ja kurnatus. Aneemiat esines kõrvaltoimena 22,8% (CTCAE raskusastmega ≥ 3 7,4%).

Olulisi erinevusi ei täheldatud ravirühmade vahel patsientide endi teatatud tulemuste (*patient-reported outcome*, PRO) osas mõõdetuna TOI või FACT-O andmetel paranemise või halvenemise määraga.

gBRCA1/2 mutatsiooniga HER-2 suhtes negatiivne metastaatiline rinnavähk OlympiAD (uuring D0819C00003)

III faasi randomiseeritud avatud kontrollrühmaga uuringus (OlympiAD) hinnati olapariibi ohutust ja efektiivsust gBRCA1/2 mutatsiooniga HER-2 suhtes negatiivse metastaatilise rinnavähiga patsientidel. Selles uuringus manustati 302 patsiendile, kellel oli dokumenteeritud gBRCA haigusseoseline või tõenäoliselt haigusseoseline mutatsioon, 2:1 randomiseeritult Lynparzat (300 mg [2 x 150 mg tabletid] kaks korda ööpäevas) või arsti valitud keemiaravi (kapetsitabiin 42%, eribuliin 35%, või vinorelbiin 17%) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. BRCA1/2 mutatsioonidega patsiendid tuvastati iduliini rakkude testimisega verest, kasutades kohalikku testi või Myriad tsentraalset testimist. Patsiendid stratifitseeriti järgnevatel alustel: saanud eelnevat keemiaravi metastaatilise rinnavähi vastu (jah / ei), hormoonretseptori (HR) suhtes positiivne vs kolmiknegatiivne (TNBC), eelnev rinnavähi vastane plaatina ravi (jah / ei). Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hinnati pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaatamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) abil, kasutades RECIST 1.1 hindamiskriteeriumeid. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid PSF2, üldine elulemus (*overall survival*, OS), objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja tervisega seotud elukvaliteet (*health-related quality of life*, HRQoL).

Patsiendid pidid olema saanud eelnevalt ravi antratsükliiniga, kui see ei olnud vastunäidustatud ja taksaaniga, kas (neo)adjuvant- või metastaatilise haiguse ravina. Patsiendid, kelle haigus oli HR+ (ER-i või PgR-i suhtes positiivne), pidid olema saanud vähemalt ühte endokriinravi kuuri (adjuvant- või metaastaatilise haiguse

ravina), mille jooksul haigus progresseerus, või neil pidi esinema haigus, mille vastu nende raviarst ei pidanud endokriinravi sobivaks. Eelnev metastaatilise rinnavähi ravi plaatinaga oli lubatud juhul, kui plaatinaravi ajal puudusid märgid haiguse progresseerumisest ja (neo)adjuvantravina juhul, kui viimane annus saadi vähemalt 12 kuud enne randomiseerimist. Patsiendid ei tohtinud olla varem saanud ravi PARP inhibiitoritega, sh olapariibiga.

Olapariibi ja kontrollrühmade vahel olid nii demograafilised kui ka esialgsed näitajad üldiselt hästi tasakaalus (vt tabel 7).

Tabel 7 OlympiAD uuringu patsientide demograafilised ja esialgsed näitajad

| | Olapariib 300 mg bd n=205 | Kemoterapia n=97 |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Vanus - aastad (mediaan) | 44 | 45 |
| Sugu (%) | | |
| Naine | 200 (98) | 95 (98) |
| Mees | 5 (2) | 2 (2) |
| Rass (%) | | |
| Valge | 134 (65) | 63 (65) |
| Asiaat | 66 (33) | 28 (29) |
| Teised | 5 (2) | 6 (6) |
| ECOG sooritusvõime (%) | | |
| 0 | 148 (72) | 62 (64) |
| 1 | 57 (28) | 35 (36) |
| Üldine haiguse klassifikatsioon | | |
| Metastaatiline | 205 (100) | 97 (100) |
| Lokaalselt levinud | 0 | 0 |
| Esmane metastaatiline rinnavähk (%) | 26 (13) | 12 (12) |
| Hormoonretseptor-staatus (%) | | |
| HR+ | 103 (50) | 49 (51) |
| TNBC | 102 (50) | 48 (49) |
| gBRCA mutatsiooni tüüp (%) | | |
| gBRCA1 | 117 (57) | 51 (53) |
| gBRCA2 | 84 (41) | 46 (47) |
| gBRCA1 ja gBRCA2 | 4 (2) | 0 |
| ≥2 Metastaatilist piirkonda (%) | 159 (78) | 72 (74) |
| Metastaaside paiknemine (%) | | |
| Luukude | 16 (8) | 6 (6) |
| Muud | 189 (92) | 91 (94) |
| Mõõdetav haigus (%) | 167 (82) | 66 (68) |
| Progresseeruv haigus randomiseerimise ajal (%) | 159 (78) | 73 (75) |
| Tuumori diferentseerumise aste diagnoosimisel | | |
| Kõrgelt diferentseerunud (G1) | 5 (2) | 2 (2) |
| Mõõdukalt diferentseerunud (G2) | 52 (25) | 23 (24) |

| | | |
|--|------------|---------|
| Madalalt diferentseerunud (G3) | 108 (53) | 55 (57) |
| Diferentseerumisastmeta (G4) | 4 (2) | 0 |
| Diferentseerumisaste määramata (GX) | 27 (13) | 15 (16) |
| Puudub | 9 (4) | 2 (2) |
| Metastaatilise rinnavähi eelnevate keemiaravi kuuride arv (%) | | |
| 0 | 68 (33) | 31 (32) |
| 1 | 80 (39) | 42 (43) |
| 2 | 57 (28) | 24 (25) |
| Eelnev plaatinol põhinev ravi (%) | | |
| (neo)adjuvantravis | 15 (7) | 7 (7) |
| metastaatilise haiguse korral | 43 (21) | 14 (14) |
| (neo)adjuvant-ja metastaatilise haiguse korral | 3 (1) | 1 (1) |
| Eelnev ravi antratsükliiniga | | |
| (neo)adjuvantravis | 169 (82) | 76 (78) |
| metastaatilise haiguse korral | 41 (20) | 16 (17) |
| Eelnev ravi taksaaniga | | |
| (neo)adjuvantravis | 146 (71) | 66 (68) |
| metastaatilise haiguse korral | 107 (52) | 41 (42) |
| Eelnev ravi antratsükliiniga ja taksaaniga | | |
| | 204 (99,5) | 96 (99) |

Ravirühmas ja kontrollrühmas olevatest patsientidest vastavalt 0,5% ja 8% raviti järgnevalt PARP inhibiitoritega; patsientidest vastavalt 29% ja 42% said järgnevalt plaatinol ravi.

Olapariibiga ravitud patsientidel täheldati võrreldes kontrollrühma patsientidega progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) statistiliselt olulist paranemist, mis oli efektiivsuse esmaseks näitajaks (vt tabel 8 ja joonis 6).

Tabel 8 Kokkuvõtte olulistest efektiivsuse tulemustest *gBRCA1/2* mutatsiooniga HER-2 suhtes negatiivse metastaatilise rinnavähiga patsientidel uuringus OlympiAD

| | Olapariib 300 mg bd | Kemoteraapia |
|---|---------------------|------------------|
| PFS (77% küpsus) – DCO 09. detsember 2016 | | |
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 163 : 205 (80) | 71 : 97 (73) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | 7,0 (5,7...8,3) | 4,2 (2,8...4,3) |
| HR (95% CI) | 0,58 (0,43...0,80) | |
| P väärtus (2-poolne) ^a | P = 0,0009 | |
| PFS2 (65% küpsus) – DCO 25. september 2017^b | | |
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 130 : 205 (63) | 65 : 97 (67) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | 12,8 (10,9...14,3) | 9,4 (7,4...10,3) |
| HR (95% CI) | 0,55 (0,39...0,77) | |
| P väärtus (2-poolne) ^a | P = 0,0005 | |
| OS (64% küpsus) – DCO 25. september 2017 | | |

| | | |
|--|---------------------------------|--------------------|
| Sündmuste arv: Patsientide koguarv (%) | 130 : 205 (63) | 62 : 97 (64) |
| Aja mediaan (kuud) (95% CI) | 19,3 (17,2...21,6) ^c | 17,1 (13,9...21,9) |
| HR (95% CI) | 0,90 (0,66...1,23) | |
| P väärtus (2-poolne) ^a | P = 0,5131 | |

Kinnitatud ORR – DCO 09. detsember 2016

| | | |
|--|---------------------------|--------------|
| Objektiivse ravivastusega patsientide arv: mõõdetava haigusega patsientide koguarv (%) | 87: 167 (52) ^d | 15 : 66 (23) |
| 95% CI | 44,2...59,9 | 13,3...34,7 |

DOR – DCO 09. Detsember 2016

| | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|
| Mediaan, kuud (95% CI) | 6,9 (4,2, 10,2) | 7,9 (4,5, 12,2) |
|------------------------|-----------------|-----------------|

^a Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

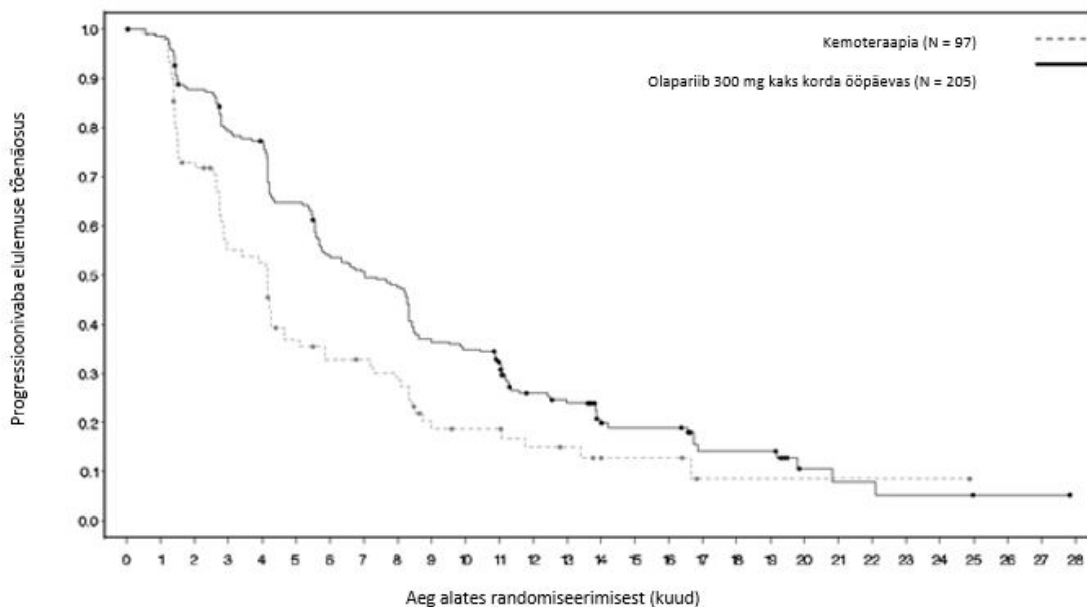
^b *post hoc* analüüs.

^c Järelkontrolli mediaanaeg tsenseeritud patsientidel oli 25,3 kuud olapariibi puhul ja 26,3 kuud võrdlusravimi puhul.

^d Kinnitatud ravivastus (BICR järgi) tähendas CR/PR dokumenteeritud vastust, mis kinnitati korduva kuvamisega vähemalt 4 nädalat pärast esmase vastuse tuvastamise visiiti. Olapariibi ravirühmas oli 8%-l mõõdetava haigusega patsientidest täielik ravivastus võrreldes 1,5% -ga patsientidest, kes olid võrdlusrühmas; 74/167 (44%) olapariibi ravirühma patsientidest oli osaline ravivastus võrreldes 14/66 (21%) kemoteeraapia ravirühmaga. TNBC patsientide alarühmas oli kinnitatud ORR 48% (41/86) olapariibi rühmas ja 12% (4/33) võrdlusravimi rühmas. HR+ patsientide alarühmas oli kinnitatud ORR 57% (46/81) olapariibi rühmas ja 33% (11/33) võrdlusravimi rühmas.

bd kaks korda ööpäevas; CI usaldusintervall; DOR ravivastuse kestvus; DCO andmete lõppkuupäev; HR riskitiheduste suhe; HR+ hormoonretseptor positiivne; ORR objektiivse ravivastuse määr; OS üldelulemus; PFS: progressioonivaba elulemus; PFS2 aeg teise progresseerumise või surmani; TNBC kolmiknegatiivne rinnavähk.

Joonis 6 OlympiAD: *gBRCA1/2* mutatsiooniga HER2 suhtes negatiivse metastaatilise rinnavähiga patsientide BICR PFS-i Kaplan-Meier'i graafik (77% küpsus) DCO 09. detsember 2016



Riskiga patsientide arv

Olapariib 300 mg kaks korda ööpäevas

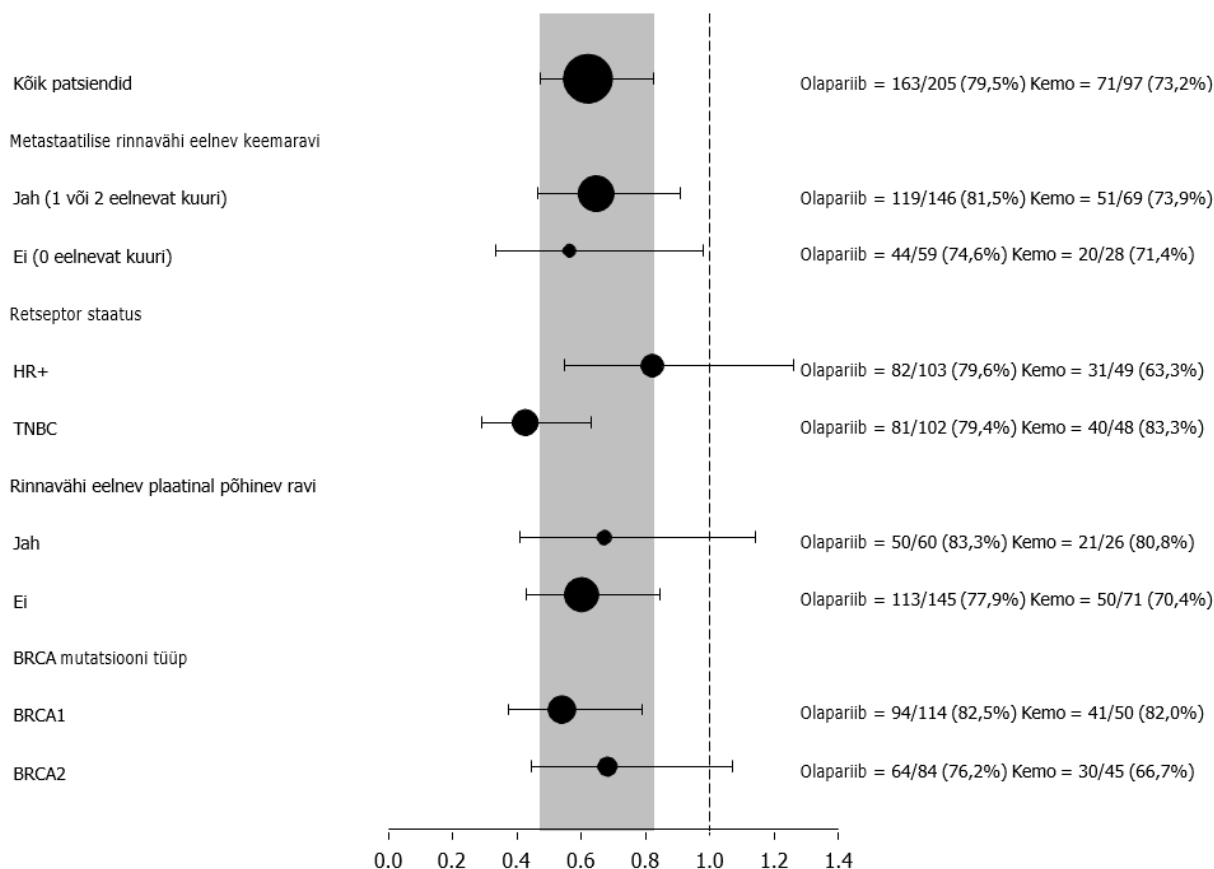
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Kemoteeraapia

97 88 83 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Kõigis eelnevalt määratletud patsientide alarühmades täheldati ühtseid tulemusi (vt joonis 7). Alarühma analüüs näitas olapariibi progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) eeliseid võrreldes võrdlusravimiga TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29...0,63, n = 152) ja HR + (HR 0,82; 95% CI: 0,55...1,26, n = 150) patsientide alarühmas.

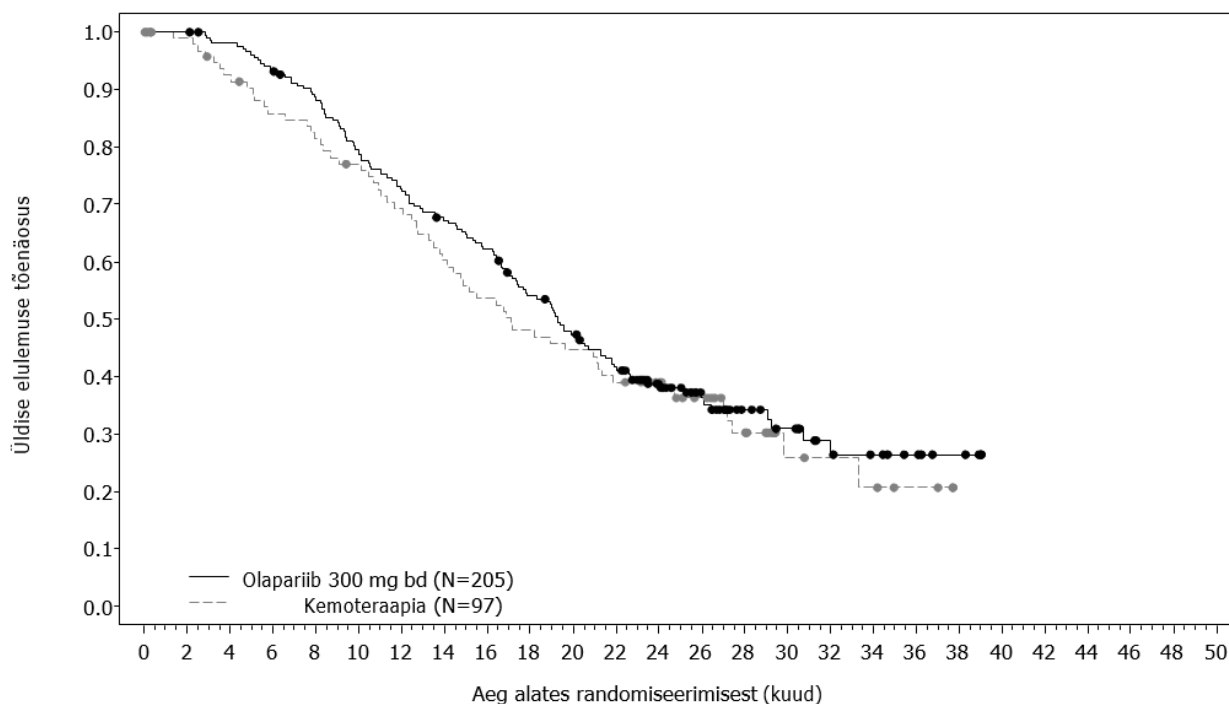
Joonis 7 Eelnevalt kindlaks määratletud patsientide progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) (BICR) blobogramm alarühmade kaupa



Post hoc analüüsil, mis viidi läbi patsientide alarühmade hulgas, kellel ei tekkinud kemoterapia (v.a plaatinapõhine keemiaravi) foonil progressiooni, oli PFS-i mediaan olapariibi rühmas (n = 22) 8,3 kuud (95% CI 3,1...16,7) ja kemoterapia rühmas (n = 16) 2,8 kuud (95% CI 1,4...4,2), HR väärtusega 0,54 (95% CI 0,24...1,23). Tõhususe hindamiseks selles alarühmas oli patsientide hulk siiski liiga väike.

Randomiseeriti seitse meespatsienti (5 olapariibi ja 2 võrdlusravimi rühmas). PFS-i analüüsi hetkel oli ühel olapariibi rühma patsiendil kinnitatud osaline ravivastus kestusega 9,7 kuud. Võrdlusravimi rühmas kinnitatud vastuseid ei olnud.

Joonis 8 OlympiAD: *gBRCA1/2* mutatsiooniga HER2 suhtes negatiivse metastaatilise rinnavähiga patsientide Kaplan-Meier'i üldise elulemuse (*overall survival*, OS) graafik (64% küpsus) DCO 25. september 2017



Riskiga patsientide arv:

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

Nende patsientide OS-i analüüs, kes ei saanud metastaatilise rinnavähi vastu eelnevat keemiaravi, näitas soodsat toimet HR väärtusega 0,45 (95% CI 0,27...0,77), samas kui edasiste kemoterapia liinide puhul ületas HR väärtuse 1.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Lynparzaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarjakartsinoomi (välja arvatud rabdomüosarkoom ja iduliini rakkude kasvaja) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Olapariibi tablettide annuse 300 mg farmakokineetikat iseloomustab näiv plasma kliirens ~7 l/h, näiv jaotusruumala ~158 l ja terminaalne poolväärtusaeg 15 tundi. Korduval annustamisel täheldati AUC akumuleerumise koefitsienti 1,8 ja farmakokineetika tundus olevat vähesel määral ajast sõltuv.

Imendumine

Pärast olapariibi tablettide ravimvormi suukaudset manustamist (2×150 mg) on imendumine kiire ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse tüüpiliselt 1,5 tundi pärast annustamist.

Manustamine koos toiduga aeglustas olapariibi imendumise kiirust (t_{max} lükkus edasi 2,5 tundi ja C_{max} vähenes ligikaudu 21%), kuid ei mõjutanud oluliselt imendumise ulatust (AUC suurenes 8%). Sellest lähtuvalt võib Lynparzat võtta sõltumatult söögiagadest (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 82% 10 µg/ml juures, mis on ligikaudu C_{max} .

In vitro oli olapariibi plasmavalkudega seonduvus annusest sõltuv; seondunud fraktsioon oli ligikaudu 91% 1 µg/ml juures, vähenedes 82%-ni 10 µg/ml juures ja 70%-ni 40 µg/ml-i juures. Puhastatud valkude lahustes seondus olapariibi fraktsioon albumiiniga ligikaudu 56% ulatuses, mis ei sõltunud olapariibi kontsentratsioonidest. Sama analüüsi kasutades seondus fraktsioon alfa-1 happelise glükoproteiiniga 29% ulatuses 10 µg/ml juures koos trendiga seondumise vähenemiseks suurematel kontsentratsioonidel.

Biotransformatsioon

In vitro on näidatud, et olapariibi metabolismi eest vastutavad peamiselt CYP3A4/5 ensüümid (vt lõik 4.5).

Pärast ¹⁴C-olapariibi suukaudset manustamist naispatsientidele langes muutumata olapariibi arvele suurem osa plasmas ringlevast radioaktiivsusest (70%) ning see oli peamine uriinis ja väljaheites (vastavalt 15% ja 6% annusest) leitud komponent. Olapariib metaboliseerub ulatuslikult. Suurem osa metabolismist oli omistatav oksüdatsioonireaktsioonidele, kusjuures hulk toodetud komponente läbis järgneva glükuronid- või sulfaatkonjugatsiooni. Plasmas, uriinis ja väljaheites avastati vastavalt kuni 20, 37 ja 20 metaboliiti, millest enamik esindas < 1% manustatud ravimist. Peamised ringlevad komponendid olid avatud tsükliga piperasiin-3-ool ühend ja kaks monooksüdeeritud metaboliiti (igäüks umbes 10%), kusjuures üks neist monooksüdeeritud metaboliitidest oli ka peamine metaboliit ekskreetides (uriini ja väljaheite radioaktiivsusest vastavalt 6% ja 5%).

In vitro inhibeeris olapariib vähe või ei inhibeerinud üldse UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 või CYP isoensüüme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 ning eeldatavalt ei ole see neist ühegi CYP ensüümi kliiniliselt oluline ajast sõltuv inhibiitor. Olapariib inhibeeris UGT1A1 *in vitro*, füsioloogilise farmakokineetika simulatsioonid viitavad siiski, et sellel ei ole kliinilist tähtsust. *In vitro* on olapariib väljavoolutransporterit P-gp substraat, kuid sellel ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust (vt lõik 4.5).

In vitro andmed näitavad samuti, et olapariib ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP või MRP2 substraat ega OATP1B3, OAT1 või MRP2 inhibiitor.

Eritumine

Pärast ¹⁴C-olapariibi ühekordset annust leiti ~86% annustatud radioaktiivsusest 7-päevase kogumisperioodi jooksul, ~44% uriinist ja ~42% väljaheitest. Enamik ainet eritus metaboliitidena.

Patsientide erirühmad

Populatsioonipõhistes farmakokineetika analüüsides ei olnud patsiendi vanus, sugu, kehamass või rass (sealhulgas euroopiidsed ja jaapani patsiendid) olulised ühismuutujad.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min) suurenes AUC 24% ja C_{max} 15% võrra võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Lynparza annust ei ole kerge neerukahjustusega patsientidel vaja kohandada.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) suurenes AUC 44% ja C_{max} 26% võrra võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel soovitatakse Lynparza annust kohandada (vt lõik 4.2).

Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigustega patsientide (kreatiniini kliirens <30 ml/min) kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) suurenes AUC 15% ja C_{max} 13% võrra ning mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) suurenes AUC 8% ja C_{max} vähenes 13% võrra normaalse maksatalitlusega patsientidega võrreldes. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Lynparza annust kohandada (vt lõik 4.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide (Child-Pugh klass C) kohta.

Lapsed

Lastel ei ole olapariibi farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Olapariib ei näidanud mutageenset potentsiaali, kuid oli klastogeenne imetajate rakkudes *in vitro*. Suukaudsel manustamisel rottidele indutseeris olapariib luuüdis mikrotoomasid. See klastogeensus on olapariibi teadaoleva farmakoloogiaga kooskõlas ja viitab potentsiaalsele genotoksilisusele inimesel.

Korduvtoksilisus

Rottide ja koertega läbi viidud kuni 6-kuulistes korduvtoksilisuse uuringutes taluti olapariibi igapäevaseid suukaudseid annuseid hästi. Mõlemal liigil oli toksilisuse tähtsaim sihtorgan luuüdi koos sellega seotud muutustega perifeersetes hematoloogilistes parameetrites. Need muutused olid pöörduvad 4 nädala jooksul pärast annustamise lõppu. Rottidel täheldati samuti minimaalseid degeneratiivseid mõjusid seedetraktile. Need leiud esinesid ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui kliiniliselt esinevad ekspositsioonid. Inimese luuüdi rakke kasutanud uuringud näitasid samuti, et otsene kokkupuude olapariibiga võib *ex vivo* analüüsides põhjustada toksilisust luuüdi rakkudele.

Reproduktiivtoksilisus

Emasloomade fertiilsusuuringus, mille käigus rottidele manustati ravimit kuni implantatsioonini, ei mõjutanud see paaritumiskäitumist ja tiinestumise sagedust, kuigi mõnel loomal täheldati pikenenud östrust. Siiski esines embrüofetaalse elulemuse kerge lühenemine.

Rottidega läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringutes põhjustas olapariib embrüofetaalse elulemuse lühenemist, loote kehakaalu langust ja loote arengu hälbeid, sealhulgas raskeid silmade väärendeid (nt anoftalmia, mikroftalmia), selgroolülide/roiete väärendeid ning vistseraalseid ja skeleti hälbeid annuste juures, mis ei tekitanud emasloomal olulist toksilisust.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole olapariibiga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kopovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mannitool
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid E172 (ainult 150 mg tabletid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/Alu mitteperforeeritud blistrid, mis sisaldavad 8 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused:

56 õhukese polümeerikattega tabletti (7 blistrit).

Multipakk, mis sisaldab 112 (2 pakki, kummaski 56) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| Kirjeldus | Kuupäev |
|--|------------|
| PAES: Olapariibi efektiivsuse edasiseks kinnitamiseks plaatinatundliku retsidiveerunud BRCA mutatsiooniga madalalt diferentseerunud seroosse | Juuni 2020 |

| | |
|--|----------------|
| <p>munasarjavähiga patsientidel peab müügiloa hoidja esitama III faasi randomiseeritud topeltpimedat platseeboga kontrollitud mitme keskusega uuringu D0816C00002 tulemused.</p> <p>Kliinilise uuringu raport tuleb esitada:</p> | |
| <p>PAES: Olapariibi efektiivsuse edasiseks määratlemiseks plaatinatundliku retsidiveerunud somaatilise BRCA mutatsiooniga madalalt diferentseerunud munasarjavähi patsientidel peab müügiloa hoidja läbi viima IV faasi avatud, ühe haruga mitterandomiseeritud mitme keskusega uuringu retsidiveerunud plaatinatundliku sensitivse munasarjavähiga patsientidel, kel on täielik või osaline vastus plaatinat põhinevale keemiaravile ning kel on idurakuliini või somaatiline BRCA mutatsioon(id) ning edastama selle uuringu tulemused.</p> <p>Kliinilise uuringu raport tuleb esitada:</p> | Juuni 2020 |
| <p>PAES: Olapariibi säilitusravi efektiivsuse edasiseks määratlemiseks plaatinatundliku retsidiveerunud (PSR) mitte-iduliini BRCA mutatsiooniga madalalt diferentseerunud munasarjavähiga patsientidel ja prediktiivsete biomarkerite hindamiseks antud patsientide grupis, tuleb müügiloa hoidjal esitada IIIB faasi, üheharulise, avatud, mitmekeskuselise uuringu D0816C00020 (OPINION) andmed, milles hinnatakse säilitusravi tulemusi PSR mitte-iduliini BRCA mutatsiooniga munasarjavähiga patsientidel, kellel saavutati täielik või osaline ravivastus plaatina põhise keemiaraviga.</p> <p>Kliinilise uuringu raport tuleb esitada:</p> | Juuni 2021 |
| <p>PAES: Olapariibi säilitusravi efektiivsuse edasiseks kinnitamiseks pärast esimese rea plaatina sisaldavat keemiaravi BRCA mutatsiooniga madalalt diferentseerunud seroosse munasarjavähiga patsientidel, peab müügiloa hoidja esitama III faasi randomiseeritud topeltpimedat platseeboga kontrollitud uuringu D0818C00001 (SOLO1) ajakohase PFS2, ajakohase OS ja OS lõplikud tulemused.</p> <p>Kliinilise uuringu raport tuleb esitada:</p> | Detsember 2023 |

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 50 mg kõvakapslid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

448 kapslit (4 purki 112 kapsliga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza tablettidele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lynparza 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PURK/ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 50 mg kõvakapslid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel
112 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza tablettidele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKI VÄLISKARP - sisaldab sinist karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Multipakk: 112 (2 pakki, kummaski 56) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKI VÄLISKARP - sisaldab sinist karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Multipakk: 112 (2 pakki, kummaski 56) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SISEMINE PAPPKARP – ilma sinise karbita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
56 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipaki komponent, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SISEMINE PAPPKARP – ilma sinise karbita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
olaparibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg olapariibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
56 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipaki komponent, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge minge üle Lynparza kapslitele ilma arsti korralduseta

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/959/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lynparza 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 100 mg tabletid
olaparibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lynparza 150 mg tabletid
olaparibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lynparza 50 mg kõvakapslid olapariib, (*olaparibum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lynparza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lynparza võtmist
3. Kuidas Lynparzat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lynparzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lynparza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Lynparza ja kuidas see toimib

Lynparza sisaldab toimeainena olapariibi. Olapariib kuulub ravimirühma, mida nimetatakse PARP inhibiitoriteks (polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraasi inhibiitoriteks).

PARP inhibiitorid võivad teatud geenide, mida nimetatakse BRCA (rinnavähigeen), mutatsioonidega (muutustega) patsientidel, kel on kõrgem risk teatud vähivormide arenguks, kutsuda esile vähirakkude surma läbi DNA parandamist abistava ensüümi blokeerimise.

Milleks Lynparzat kasutatakse

Lynparzat kasutatakse sellist tüüpi munasarjavähi raviks, mida nimetatakse „BRCA mutatsiooniga munasarjavähiks“. Ravimit kasutatakse pärast seda, kui vähkkasvajal on esinenud ravivastus eelnevale standardsele plaatina-põhisele keemiaravile. Selleks, et kindlaks teha, kas teil esineb BRCA mutatsiooniga vähk, tehakse vastav uuring.

2. Mida on vaja teada enne Lynparza võtmist

Ärge võtke Lynparzat:

- kui olete olapariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te imetate last (lisateavet vt lõik 2 allpool).

Ärge võtke Lynparzat, kui miski eeltoodust käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis enne Lynparza võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lynparza võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil leitakse analüüsid vererakkude vähesus. See võib olla punaliblede või, valgeliblede, või vereliistakute vähesus. Lisateabe saamiseks nende kõrvaltoimete kohta, sealhulgas tunnuste ja sümptomite kohta, mille osas peate tähelepanelik olema (nt palavik või infektsioon, verevalumid või verejooksud), vt lõik 4. Harva võivad need olla luuüdi raskemate häirete – müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või ägeda müeloidleukeemia (ÄML) – tunnused.
- kui teil tekivad või süvenevad sellised sümptomid nagu õhupuudus, kõha või kähisev hingamine. Väikesel arvil Lynparzat saanud patsientidel on täheldatud kopsukoe põletikku (pneumoniiti). Pneumoniit on raske haigus, mis võib sageli vajada haiglaravi.

Kui te arvate, et miski ülaltoodust võib teie kohta käia, pidage enne ravi Lynparzaga või selle ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Testid ja kontrolluuringud

Enne ravi Lynparzaga ja selle ajal kontrollib arst teie verd.

Teile tehakse veretestid:

- enne ravi
- igal kuul esimese ravivaasta jooksul
- pärast esimest ravivaastat regulaarsete intervallide järel, mida otsustab teie arst.

Kui teie vererakkude arv langeb madalale, võite te vajada vereülekannet (teile manustatakse doonorilt saadud verd või veretooteid).

Muud ravimid ja Lynparza

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid. See on tingitud asjaolust, et Lynparza võib muuta mõne teise ravimi toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid muuta Lynparza toimet.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või kavatsete kasutada mõnda järgmistest ravimitest:

- mis tahes teisi vähivastaseid ravimeid
- immuunsüsteemi pärssivat vaktsiini või ravimit, sest teid võib olla vaja hoolikalt jälgida
- itrakonasool, flukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitorid, botsepreviir, telapreviir, nevirapiin, efavirens – kasutatakse viirusinfektsioonide, sealhulgas HIV raviks
- rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi (TBC) raviks
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal – kasutatakse rahustina või krambihogude ja epilepsia raviks
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid ravimeid, mida kasutatakse peamiselt depressiooni raviks
- digoksiin, diltiaseem, furosemiid, verapamiil, valsartaan – kasutatakse südamehaiguste või kõrge vererõhu raviks
- bosentaan – kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks
- statiinid, nt simvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin – kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks
- dabigatraan – kasutatakse vere vedeldamiseks
- gliibenklamiid, metformiin, repagliniid – kasutatakse diabeedi raviks
- tungaltera alkaloidid – kasutatakse migreenide ja peavalude raviks
- fentanüül – kasutatakse vähivalu raviks
- pimosiid, kvetiapiin – kasutatakse vaimsete häirete raviks
- tsisapriid – kasutatakse maohäirete raviks
- kolhitsiin – kasutatakse podagra raviks
- tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus – kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks
- metotreksaat – kasutatakse vähi, reumatoidartriidi ja psoriaasi raviks

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda eelnimetatud ravimit. Selles nimekirjas olevad ravimid ei pruugi olla ainukesed, mis võivad mõjutada Lynparza toimet.

Lynparza koos joogiga

Ärge jooge ravi ajal Lynparzaga greibimahla. See võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedusest hoidumine, rasedus ja imetamine

- Ärge võtke Lynparzat, kui te olete rase või arvate end olevat rase, kuna see võib kahjustada sündimata last.
- Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi te rasestuda. Kui te olete seksuaalvahekorras, peate te selle ravimi kasutamise ajal ja 1 kuu pärast Lynparza viimase annuse saamist kasutama kahte tõhusat rasestumisvastast vahendit. Ei ole teada, kas Lynparza võib mõjutada mõnede hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Palun rääkige oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, teie arst võib teile soovitada lisaks mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.
- Enne ravi alustamist Lynparzaga, ravi ajal regulaarsete intervallide järel ja 1 kuu pärast Lynparza viimase annuse võtmist peate tegema rasedustesti. Kui te rasestute selle ajavahemiku jooksul, peate sellest otsekohe arstile rääkima.
- Ei ole teada, kas Lynparza eritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal Lynparzaga ja 1 kuu vältel pärast Lynparza viimase annuse võtmist. Rääkige oma arstiga, kui plaanite imetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lynparza võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui te tunnete Lynparza kasutamise ajal pearinglust, nõrkust või väsimust, siis ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Lynparzat kasutada

Teie arst kirjutab teile välja Lynparza **kapslid**. Palun pidage silmas, et Lynparza on saadaval ka 100 mg ja 150 mg **tablettide** kujul.

- Lynparza kapslite ja tablettide annused ei ole samad.
- Kui te võtate vale annuse või tableti kapsli asemel, ei pruugi Lynparza korralikult mõjuda või võib tekitada rohkem kõrvaltoimeid.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kuidas võtta

- Võtke üks Lynparza annus (8 kapslit) suu kaudu koos veega üks kord hommikul ja üks kord õhtul.
- Võtke Lynparzat vähemalt üks tund pärast sööki. Ärge sööge 2 tundi pärast Lynparza võtmist.

Kui palju võtta

- Teie arst ütleb teile, kui mitu kapslit Lynparzat võtta. On oluline, et võtate sisse kogu soovitatava ööpäevase annuse ja jätkate kasutamist teie arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiste järgi.
- Tavaline soovitatav annus on 8 kapslit (400 mg) suu kaudu kaks korda ööpäevas (kokku 16 kapslit iga päev).

Teie arst võib määrata teistsuguse annuse, kui:

- teil on probleeme neerudega. Teil palutakse võtta 6 kapslit (300 mg) kaks korda ööpäevas – kokku 12 kapslit iga päev;
- te võtate teatud ravimeid, mis võivad mõjutada Lynparza toimet (vt lõik 2);
- teil esineb Lynparza võtmise ajal kõrvaltoimeid (vt lõik 4). Teie arst võib annust vähendada või ravi katkestada, kas lühiajaliselt või lõplikult.

Kui te võtate Lynparzat rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Lynparzat rohkem kui oma tavapärase annuse, siis pöörduge otsekohe arsti poole või minge lähimasse haiglasse.

Kui te unustate Lynparzat võtta

Kui te olete unustanud Lynparzat võtta, siis võtke oma järgmine tavapärane annus selleks ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kahte annust samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui märkate endal mõnda järgmistest sümptomitest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- õhupuudus, tugev väsimus, naha kahvatus või kiire pulsisagedus – need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) sümptomid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (nt nõgestõbi ehk urtikaaria, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus, mis on ülitundlikkusreaktsioonidele iseloomulikud tunnused ja sümptomid).

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- halb enesetunne (iiveldus)
- haige olek (oksendamine)
- väsimus või nõrkus
- seedehäired või kõrvetised (düspepsia)
- valu mao piirkonnas roiete all (ülakõhuvalu)
- isutus
- peavalu
- maitsehäired (düsgeusia)
- pearinglus
- kõha
- hingeldus
- kõhulahtisus – kui see muutub tõsiseks, rääkige kohe oma arstile.

Väga sagedased kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia) – te võite märgata järgmisi sümptomeid:
 - verevalumite tekkimine või pikema kestusega veritsemine enese vigastamisel
- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia või neutropeenia), mis võib nõrgendada teie võimet võidelda infektsioonidega ja võib olla seotud palavikuga.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- lööve või sügelev lööve tursunud punetaval nahal (dermatiit)
- suu limaskesta põletik (stomatiit)

Sagedased kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- vere valgeliblede vähesus (lümfopeenia), mis võib nõrgendada teie võimet võidelda infektsioonidega ja võib olla seotud palavikuga
- vere kreatiniinisalduse suurenemine – see test tehakse, et kontrollida teie neerude tööd

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsid:

- vere punaliblede keskmise mahu suurenemine (pole seotud ühegi sümptomiga).

Teie arst võtab teilt vereanalüüsi esimese ravivaasta igal kuul ja pärast seda regulaarsete ajavahemike tagant. Teie arst annab teile teada, kui teie vereanalüüsis esineb ravi vajavaid muutusi.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lynparzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast 'EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Visake külmunud Lynparza kapslid ära.

Lynparza kapsleid võib vajadusel hoida kuni 3 kuud külmkapist (kuni 30°C) väljas. Pärast seda perioodi visake ära kasutamata jäänud kapslid. Soovitav on kirja panna kapslite külmkapist väljavõtmise ja kuupäev, misjärel nad tuleb ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lynparza sisaldab

Toimeaine on olapariib. Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg olapariibi.

Teised koostisosad (abiained) on:

- kapsli sisu: lauroülmakrogoolglütseriidid.
- kapsli kest: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), gellaankummi (E418), naatriumatsetaat.
- trükitint: šellak, must raudoksiid (E172).

Kuidas Lynparza välja näeb ja pakendi sisu

Lynparza on valge, läbipaistmatu kõvakapsel, millele on musta tindiga märgitud „OLAPARIB 50 mg“ ja AstraZeneca logo.

Lynparza on HDPE plastpurgis, mis sisaldab 112 kõvakapslit. Üks pakend sisaldab 448 kapslit (4 purki 112 kapsliga).

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid olapariib, (*olaparibum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lynparza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lynparza võtmist
3. Kuidas Lynparzat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lynparzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lynparza ja milleks seda kasutatakse Mis ravim on Lynparza ja kuidas see toimib

Lynparza sisaldab toimeainet olapariibi. Olapariib on teatud tüüpi vähiravim, mida nimetatakse PARP (polü[adenosiindifosfaatriboos]polümeraasi) inhibiitoriks.

PARP inhibiitorid võivad hävitada vähirakke, mis ei suuda korralikult parandada DNA kahjustusi. Neid spetsiifilisi vähirakke saab tuvastada:

- ravivastuse alusel platinapõhisele keemiaravile või
- otsides vigaseid DNA reparatsioonigeene, nagu *BRCA* (*BReast CAncer*, rinnavähk) geenid.

Milleks Lynparzat kasutatakse

Lynparzat kasutatakse, et ravida:

- **teatud tüüpi munasarjavähki (*BRCA* mutatsiooniga), mis on reageerinud esmasele standardsele platinapõhisele keemiaravile.**
 - testi abil tuvastatakse, kas teil esineb *BRCA* mutatsiooniga munasarjavähk.
- **taastekkinud (retsidiveerunud) munasarjavähki.** Lynparzat saab kasutada pärast seda, kui vähk on reageerinud eelnevale standardsele platinapõhisele keemiaravile.
- **teatud tüüpi (*BRCA* mutatsiooniga HER-2 suhtes negatiivne) rinnavähki, mis on levinud väljapoole esialgse kasvaja piiridest.** Te peate olema saanud keemiaravi kas enne või pärast vähi levimist.
 - testi abil tuvastatakse, kas teil esineb *BRCA* mutatsiooniga rinnavähk.

2. Mida on vaja teada enne Lynparza võtmist

Ärge võtke Lynparzat:

- kui olete olapariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te imetate (vt lisateavet lõik 2).

Ärge võtke Lynparzat, kui miski eeltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Lynparza võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lynparza võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil leitakse analüüsides vererakkude vähesus. See võib olla punaliblede või valgeliblede või vereliistakute vähesus. Lisateabe saamiseks nende kõrvaltoimete kohta vt lõik 4. See hõlmab nähte ja sümptomeid, mille osas peate tähelepanelik olema (näiteks palavik või infektsioon, verevalumid või verejooksud). Harvadel juhtudel võivad need olla luuüdi raskemate häirete, näiteks müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või ägeda müeloidleukeemia (ÄML), nähtudeks;
- kui teil tekivad või süvenevad sellised sümptomid nagu õhupuudus, kõha või vilistav hingamine. Väike arv Lynparzaga ravitud patsientidest teatas kopsukoe põletikust (pneumoniit). Pneumoniit on raske seisund, mis võib sageli vajada haiglaravi.

Kui te arvate, et miski eeltoodust kehtib teie kohta, pidage enne ravi Lynparzaga või ravi ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Analüüsid ja kontrolluuringud

Teie arst kontrollib teie verd enne ravi ja ravi ajal Lynparzaga.

Teile tehakse vereanalüüs:

- enne ravi;
- kord kuus esimese ravიაasta jooksul;
- teie arsti määratud regulaarsete intervallide järel pärast esimest ravიაastat.

Kui teie vererakkude arv väheneb üleliia, võib vajalikuks osutuda vereülekanne (teile manustatakse doonorilt saadud verd või veretooteid).

Muud ravimid ja Lynparza

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita hangitud ravimeid ja taimseid ravimeid. See on vajalik, sest Lynparza võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Lynparza toimet.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või plaanite võtta mõnda järgnevatest ravimitest:

- kõik muud vähivastased ravimid;
- immuunsüsteemi pärssivat vaktsiini või ravimit, sest vajalik võib olla teie hoolikas jälgimine;
- itrakonasool, flukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide korral;
- telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitorid, botsepreviir, telapreviir, nevirapiin, efavirens – kasutatakse viirusinfektsioonide, sealhulgas HIV raviks;
- rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi (TB) raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal – kasutatakse rahustina või hoogude (krampide) ja epilepsia raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid – kasutatakse peamiselt depressiooni raviks;

- digoksiin, diltiaseem, furosemiid, verapamiil, valsartaan – kasutatakse südamehaiguste või kõrge vererõhu raviks;
- bosentaan – kasutatakse pulmonaalarteri hüpertensiooni raviks;
- statiinid, näiteks simvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin – kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks;
- dabigatraan – kasutatakse vere vedeldamiseks;
- glibenklamiid, metformiin, repagliniid – kasutatakse diabeedi raviks;
- tungaltera alkaloidid – kasutatakse migreeni ja peavalude raviks;
- fentanüül – kasutatakse vähivalu raviks;
- pimosiid, kvetiapiin – kasutatakse vaimse tervise probleemide raviks;
- tsisapriid – kasutatakse maoprobleemide raviks;
- kolhitsiin – kasutatakse podagra raviks;
- tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus – kasutatakse immuunsüsteemi allasurumiseks;
- metotreksaat – kasutatakse vähi, reumatoidartriidi ja psoriaasi raviks.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate mõnda eelmainitud ravimit või mingit muud ravimit. Siin loetletud ravimid ei pruugi olla ainukesed, mis võivad Lynparzat mõjutada.

Lynparza koos joogiga

Ärge jooge ravi ajal Lynparzaga greibimahla. See võib mõjutada ravimi toimimist.

Rasedus ja imetamine

Naissoost patsiendid

- Ärge võtke Lynparzat, kui te olete rase või võite rasestuda. See võib kahjustada sündimata last.
- Te ei tohi selle ravimi kasutamise ajal rasestuda. Kui te olete seksuaalvahekorras, peate te selle ravimi võtmise ajal ja 1 kuu jooksul pärast Lynparza viimase annuse võtmist kasutama kahte tõhusat rasestumisvastast meetodit. Ei ole teada, kas Lynparza võib mõjutada mõne hormonaalse rasestumisvastase vahendi efektiivsust. Palun rääkige oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, teie arst võib soovitada mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi lisamist.
- Peate tegema rasedustesti enne ravi alustamist Lynparzaga, regulaarselt ravi ajal ja 1 kuu möödudes pärast viimase Lynparza annuse võtmist. Kui te rasestute sellel ajal, peate sellest kohe oma arstile rääkima.
- Ei ole teada, kas Lynparza eritub rinnapiima. Ärge imetage Lynparza võtmise ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimase Lynparza annuse võtmist. Rääkige oma arstiga, kui plaanite imetada.

Meessoost patsiendid

- Te peate kasutama kondoomi Lynparza võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, seda isegi juhul, kui teie naissoost partner on rase. Ei ole teada, kas Lynparza kandub edasi seemnevedelikku.
- Ka teie naissoost partner peab kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit.
- Lynparza võtmise ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist ei tohi te annetada spermat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lynparza võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui te tunnete Lynparza kasutamise ajal pearinglust, nõrkust või väsimust, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid

Teave selle ravimi teiste koostisosade kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg või 150 mg tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Lynparzat võtta

Teie arst on teile välja kirjutanud Lynparza **õhukese polümeerikattega tabletid**. Pange tähele, et Lynparza on samuti kättesaadav 50 mg **kapslitena**.

- Lynparza tablettide ja kapslite annused ei ole samad.
- Vale annuse või tableti asemel kapsli võtmine võib põhjustada Lynparza vale toimimist või rohkem kõrvaltoimeid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake Lynparza tabletid alla tervelt koos toiduga või ilma.
- Võtke Lynparzat üks kord hommikul ja üks kord õhtul.
- Ärge närige, purustage, lahustage ega jagage tablette, sest see võib mõjutada kiirust, millega ravim teie organismi jõuab.

Kui palju ravimit võtta

- Teie arst ütleb teile, kui palju Lynparza tablette te peate võtma. On tähtis, et võtaksite iga päev kogu soovitatud annuse. Jätkake ravimi võtmist niikaua, kuni teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile öelnud.
- Tavaline soovitatav annus on 300 mg (2 × 150 mg tablett) kaks korda ööpäevas – kokku 4 tabletti iga päev.

Teie arst võib määrata erineva annuse, kui:

- teil on neeruprobleemid. Teil palutakse võtta 200 mg (2 × 100 mg tablett) kaks korda ööpäevas – kokku 4 tabletti iga päev;
- kui te võtate teatud ravimeid, mis võivad mõjutada Lynparzat (vt lõik 2);
- kui teil esinevad teatud kõrvaltoimed Lynparza võtmise ajal (vt lõik 4). Teie arst võib vähendada teie annust või lõpetada ravi kas lühikeseks ajaks või püsivalt.

Kui te võtate Lynparzat rohkem kui ette nähtud

Kui võtate rohkem Lynparzat, kui on teie tavaline annus, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga.

Kui te unustate Lynparzat võtta

Kui te unustate Lynparzat võtta, võtke oma järgmine tavapärane annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge oma arstile kohe, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- õhupuudustunne, tugev väsimustunne, kahvatu nahk või kiire südametöö – need võivad olla punaste vereliblede arvu vähenemise (aneemia) sümptomid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (nt nõgeslööve, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus, mis on ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid).

Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- haige tunne (iiveldus)
- haige olek (oksendamine)
- väsimus- või nõrkustunne
- seedehäired või kõrvetised (düspepsia)
- kõhuvalu roietealuses piirkonnas (ülakõhuvalu)
- isukaotus
- peavalu
- maitsemuutused (düsgeusia)
- pearinglus
- köha
- hingeldus
- kõhulahtisus – kui see muutub raskeks, teatage sellest kohe oma arstile.

Väga sagedased kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia) – te võite märgata järgmisi sümptomeid:
 - verevalumite tekkimine või pikema kestusega veritsemine enese vigastamisel
- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia või neutropeenia), mis võib nõrgendada teie võimet võidelda infektsioonidega ja võib olla seotud palavikuga.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- lööve või sügelev lööve turses, punetaval nahal (dermatiit),
- haavandid suus (stomatiit),

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad olla näha vereanalüüsides:

- väike vere valgeliblede arv (lümfopeenia), mis võib nõrgendada teie võimet võidelda infektsioonidega ja võib olla seotud palavikuga;
- vere kreatiniinisalduse suurenemine – seda testi kasutatakse teie neerude töö kontrollimiseks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad olla näha vereanalüüsides:

- vere punaliblede keskmise mahu suurenemine (ei ole seotud mingite sümptomitega).

Teie arst teeb teile vereanalüüsi kord kuus esimese raviaasta jooksul ja pärast seda regulaarsete ajavahemike järel. Teie arst räägib teile, kui teie vereanalüüsis on mingeid muutusi, mis võivad nõuda ravi.

Kui te märkate mingeid kõrvaltoimeid, mida selles infolehes ei ole nimetatud, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lynparzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Säilitada originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lynparza sisaldab

Toimeaine on olapariib.

- Üks Lynparza 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg olapariibi.
- Üks Lynparza 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg olapariibi.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: kopovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, mannitool, naatriumstearüülfumaraat.
- Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 400, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172) (ainult 150 mg tabletid).

Vt lõik 2 „Teave selle ravimi teiste koostisosade kohta“.

Kuidas Lynparza välja näeb ja pakendi sisu

Lynparza 100 mg tabletid on kollased kuni tumekollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on märgitud „OP100“ ja teine külg on sile.

Lynparza 150 mg tabletid on rohelised kuni rohekashallid ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on märgitud „OP150“ ja teine külg on sile.

Lynparza tarnitakse pakendites, mis sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti (7 blistrit, igäühes 8 tabletti), või multipakkides, mis sisaldavad 112 (2 pakki, mõlemas 56) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE
KOHTA**

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.