

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lynparza 50 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg olapariba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bijela, neprozirna tvrda kapsula veličine 0, s oznakom "OLAPARIB 50 mg" i logom tvrtke AstraZeneca otisnutima crnom tintom.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lynparza je indicirana kao monoterapija za terapiju održavanja kod odraslih bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog epitelnog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma s mutacijom (germinativnom (engl. *germline*) i/ili somatskom) *BRCA* gena koje su ostvarile odgovor (potpun ili djelomičan) na kemoterapiju temeljenu na platini.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lynparza mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje karcinoma.

Prije početka liječenja lijekom Lynparza, kod bolesnica se mora potvrditi mutacija gena (germinativna ili u tumorskim stanicama) koji žene čini podložnima karcinomu dojke (*BRCA*). Status mutacije *BRCA* gena mora se odrediti u iskusnom laboratoriju primjenom validirane metode (vidjeti dio 5.1).

Podaci su ograničeni kod bolesnica s tumorima sa somatskom mutacijom *BRCA* gena (vidjeti dio 5.1).

Genetičko savjetovanje za bolesnice s *BRCA*-mutacijama treba biti provedeno prema lokalnim propisima.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Lynparza je 400 mg (osam kapsula) dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 800 mg.

Bolesnice bi trebale započeti liječenje lijekom Lynparza najkasnije 8 tjedana nakon završetka posljednje doze u sklopu protokola koji sadrži platinu.

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije osnovne bolesti. Ne postoje podaci o ponovnom liječenju lijekom Lynparza nakon idućeg relapsa (vidjeti dio 5.1).

#### *Važne razlike u doziranju Lynparza kapsula i Lynparza tableta*

Lynparza kapsule (50 mg) ne smiju se zamijeniti sa Lynparza tabletama (100 mg i 150 mg) na temelju sadržaja djelatne tvari iskazanog u miligramima zbog razlika u doziranju i bioraspoloživosti pojedine formulacije. Stoga se treba pridržavati specifičnih preporuka za doziranje svake formulacije.

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnica propusti dozu lijeka Lynparza, sljedeću uobičajenu dozu treba uzeti prema predviđenom rasporedu.

#### *Prilagodbe doze zbog nuspojava*

Liječenje se može privremeno prekinuti radi zbrinjavanja nuspojava poput mučnine, povraćanja, proljeva i anemije, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se smanjiti dozu na 200 mg dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg).

Ako je potrebno daljnje smanjenje doze, preporučuje se smanjenje na 100 mg dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg).

#### *Prilagodba doze zbog istodobne primjene inhibitora CYP3A*

Ne preporučuje se istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A te je potrebno razmotriti primjenu zamjenskih lijekova. Ako je istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A nužna, preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 150 mg primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg). Ako je neophodna istodobna primjena umjerenog inhibitora CYP3A, preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 200 mg primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kod starijih bolesnica. Klinički podaci o primjeni kod bolesnica u dobi od 75 i više godina su ograničeni.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Kod bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 31 do 50 ml/min) preporučena doza lijeka Lynparza je 300 mg dva puta na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 600 mg) (vidjeti dio 5.2).

Lynparza se može davati bolesnicama s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) bez prilagodbe doze.

Primjena lijeka Lynparza se ne preporučuje kod bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min) jer se sigurnost i farmakokinetika nisu ispitivale kod tih bolesnica. Lynparza se smije koristiti u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije samo ako korist nadmašuje mogući rizik, a tada treba pažljivo nadzirati bubrežnu funkciju bolesnice i mogući nastup nuspojava.

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Lynparza se može davati bolesnicama s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija A ili B) bez prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2). Primjena lijeka Lynparza se ne preporučuje kod bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija C) jer sigurnost i farmakokinetika nisu ispitivani kod tih bolesnica.

#### *Bolesnice koje nisu bijele rase*

Ograničeni su klinički podaci o primjeni kod bolesnica koje nisu bijele rase. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na etničko podrijetlo (vidjeti dio 5.2).

#### *Bolesnice s funkcionalnim statusom 2 do 4*

Ograničeni su klinički podaci o primjeni kod bolesnica s funkcionalnim statusom 2 do 4.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lynparza kod djece i adolescenata nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Lynparza je namijenjena za peroralnu primjenu.

Budući da hrana utječe na apsorpciju olapariba, bolesnice trebaju uzeti lijek Lynparza najmanje jedan sat nakon obroka te ne jesti po mogućnosti do 2 sata nakon toga.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje tijekom liječenja i mjesec dana nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Hematološka toksičnost

Kod bolesnica liječenih lijekom Lynparza prijavljena je hematološka toksičnost, uključujući kliničke dijagnoze i/ili laboratorijske nalaze koji upućuju na uglavnom blagu ili umjerenu (1. ili 2. stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju i limfopeniju. Bolesnice ne smiju započeti liječenje lijekom Lynparza dok se ne oporave od hematološke toksičnosti uzrokovane prethodnom terapijom za liječenje karcinoma (razine hemoglobina, trombocita i neutrofila  $\leq$  1. stupnja prema CTCAE kriterijima). Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku na početku liječenja, svaki mjesec tijekom prvih 12 mjeseci liječenja te periodički nakon toga, kako bi se nadzirale moguće klinički značajne promjene bilo kojeg parametra tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Ako se kod bolesnice razvije teška hematološka toksičnost ili ovisnost o transfuziji krvi, treba privremeno prekinuti liječenje lijekom Lynparza i napraviti odgovarajuće hematološke pretrage. Ako krvni parametri odstupaju od normalnih kliničkih vrijednosti i nakon 4 tjedna privremenog prekida primjene lijeka Lynparza, preporučuje se provesti analizu koštane srži i/ili citogenetsku analizu krvi.

#### Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

Incidencija mijelodisplastičnog sindroma/akutne mijeloične leukemije (MDS/AML) kod bolesnica koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza u kliničkim ispitivanjima, uključujući dugoročno praćenje preživljenja, iznosila je  $< 1,5\%$ , a većina događaja imala je smrtni ishod. Duljina terapije olaparibom u bolesnica u kojih se razvio MDS/AML varirala je od  $< 6$  mjeseci do  $> 2$  godine. Sve su bolesnice imale faktore koji su mogli pridonijeti razvoju MDS-a/AML-a, jer su prethodno primale kemoterapiju lijekovima koji sadrže platinu. Mnoge od njih primale su i druge lijekove i radioterapiju koji oštećuju DNK. U većini prijavljenih slučajeva radilo se o nositeljicama germinativne mutacije gena 1 ili 2 koji žene čini podložnima karcinomu dojke (*gBRCA1/2*). Neke su bolesnice u povijesti bolesti imale prethodni rak ili displaziju koštane srži. Ako se tijekom liječenja lijekom Lynparza potvrdi dijagnoza MDS-a i/ili AML-a, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Lynparza i primjereno liječiti bolesnicu.

### Pneumonitis

Kod < 1,0% bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima primale lijek Lynparza prijavljen je pneumonitis uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Prijavljeni slučajevi pneumonitisa nisu imali dosljedan klinički uzorak, a njegovu je dijagnozu otežavao niz predisponirajućih faktora (karcinom i/ili metastaze u plućima, podležuća plućna bolest, pušenje u anamnezi i/ili prethodna kemoterapija i radioterapija). Ako se kod bolesnica pojave novi ili pogoršaju postojeći dišni simptomi, poput dispneje, kašlja i vrućice, ili ako se primijete nepravilnosti na radiološkoj snimci prsišta, treba privremeno prekinuti liječenje lijekom Lynparza i odmah započeti pretrage. Potvrdi li se pneumonitis, liječenje lijekom Lynparza treba obustaviti, a bolesnicu primjereno liječiti.

### Embriofetalna toksičnost

S obzirom na mehanizam djelovanja (inhibicija poli (ADP-riboza) polimeraze [PARP]), Lynparza može naškoditi plodu ako se primjenjuje kod trudnica. Neklinička istraživanja na štakorima pokazala su da olaparib štetno utječe na preživljenje embrija/fetusa te inducira značajne malformacije ploda pri izloženostima manjima od onih očekivanih kod primjene preporučene doze za ljude od 400 mg dvaput na dan.

### Trudnoća/kontracepcija

Lynparza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće a žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.6).

### Interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lynparza sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A nužna, dozu lijeka Lynparza potrebno je smanjiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lynparza sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A. U slučaju da je bolesnici koja već prima lijek Lynparza potrebno liječenje snažnim ili umjerenim induktorom CYP3A, propisivač mora biti svjestan da djelotvornost lijeka Lynparza može biti značajno smanjena (vidjeti dio 4.5).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

Klinička ispitivanja olapariba u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje karcinoma, uključujući lijekove koji oštećuju DNK, ukazuju na jačanje i produljenje mijelosupresivne toksičnosti. Preporučena doza lijeka Lynparza u monoterapiji nije prikladna za kombinaciju s mijelosupresivnim lijekovima za liječenje karcinoma.

Kombinacija olapariba s cjepivima ili imunosupresivnim lijekovima nije ispitivana. Stoga je pri istodobnoj primjeni tih lijekova s lijekom Lynparza potreban oprez i pažljiv nadzor bolesnika.

### Farmakokinetičke interakcije

#### *Učinak drugih lijekova na olaparib*

CYP3A4/5 su izoenzimi pretežno odgovorni za metabolički klirens olapariba.

Kliničko ispitivanje za procjenu utjecaja itrakonazola, poznatog inhibitora CYP3A, pokazalo je da je istodobna primjena s olaparibom povećala srednju vrijednost  $C_{max}$  olapariba za 42% (90% CI: 33 - 52%) i srednju vrijednost AUC za 170% (90% CI: 144 - 197%). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Lynparza i poznatih snažnih (npr. itrakonazol, telitromicin, klaritromicin, inhibitori proteaze pojačani ritonavinom ili kobicistatom, boceprevir, telaprevir) ili umjerenih (npr. eritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitora tog izoenzima (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CPY3A nužna, dozu lijeka Lynparza potrebno je smanjiti. Preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 150 mg primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg) sa snažnim inhibitorom CYP3A ili na 200 mg

primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg) s umjerenim inhibitorom CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Također se ne preporučuje konzumirati sok od grejpa tijekom terapije lijekom Lynparza jer je on inhibitor CYP3A.

Kliničko ispitivanje za ocjenu učinka rifampicina, poznatog induktora CYP3A, pokazalo je da je istodobna primjena s olaparibom smanjila srednju vrijednost  $C_{max}$  olapariba za 71% (90% CI: 76 - 67%) i srednju vrijednost AUC za 87% (90% CI: 89 - 84%). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Lynparza i poznatih snažnih induktora ovog izoenzima (npr. fenitoina, rifampicina, rifapentina, karbamazepina, nevirapina, fenobarbitala i gospine trave), zbog mogućnosti da djelotvornost lijeka Lynparza bude značajno smanjena. Opseg učinka umjerenih do snažnih induktora (npr. efavirenz, rifabutin) na izloženost olaparibu nije ustanovljen, stoga se ne preporučuje ni istodobna primjena lijeka Lynparza s tim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

#### *Učinak olapariba na druge lijekove*

Olaparib inhibira CYP3A4 *in vitro* i predviđa se da je slabi inhibitor CYP3A *in vivo*. Stoga je potreban oprez kada se osjetljivi supstrati CYP3A ili supstrati s uskim terapijskim rasponom (npr. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergot alkaloidi, fentanil, pimozid, sirolimus, takrolimus i kvetiapin) primjenjuju u kombinaciji sa olaparibom. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u kojih se olaparib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A s uskim terapijskim rasponom.

Indukcija CYP1A2, 2B6 i 3A4 pokazana je *in vitro*, od čega je najvjerojatnija indukcija CYP2B6 u klinički značajnom razmjeru. Također se ne može isključiti potencijal olapariba za indukciju CYP2C9, CYP2C19 i P-gp. Stoga, istodobna primjena olapariba mogla bi smanjiti izloženost supstratima tih metaboličkih enzima i prijenosnog proteina. Djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena pri istodobnoj primjeni s olaparibom (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.6).

*In vitro*, olaparib inhibira efluksni prijenosnik P-gp ( $IC_{50} = 76 \mu M$ ), stoga se ne može isključiti mogućnost da olaparib može uzrokovati klinički značajne interakcije sa supstratima P-gp-a (npr. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin i kolhicin). U bolesnika koji istodobno primaju ovakvu vrstu lijekova preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje.

*In vitro*, olaparib se pokazao inhibitorom za BRCP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 i MATE2K. Ne može se isključiti mogućnost da bi olaparib mogao povećati izloženost supstratima BRCP-a (npr. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinima i valsartanu), OCT1 (npr. metforminu), OCT2 (npr. serumskom kreatininu), OAT3 (npr. furosemidu i metotreksatu), MATE1 (npr. metforminu) i MATE2K (npr. metforminu). Osobito je važan oprez kada se olaparib primjenjuje u kombinaciji s bilo kojim statinom.

#### *Kombinacija s anastrozolom, letrozolom i tamoksifenom*

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se ocijenila kombinacija olapariba a anastrozolom, letrozolom ili tamoksifenom. Nije zapažena značajna interakcija s anastrozolom ili letrozolom dok je tamoksifen smanjio izloženost olaparibu za 27%. Klinička značajnost ovog učinka je nepoznata. Olaparib ne utječe na farmakokinetiku tamoksifena.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Lynparza i ne smiju biti trudne na početku liječenja. Test za trudnoću treba provesti kod svih žena reproduktivne dobi prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.4). Budući da se ne može isključiti mogućnost da olaparib može smanjiti izloženost supstratima CYP2C9 putem indukcije enzima, učinkovitost nekih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena ako se primjenjuju istodobno sa olaparibom. Stoga, tijekom liječenja treba razmotriti dodatne ne-hormonske metode kontracepcije te redovito provođenje testova trudnoće (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost uključujući ozbiljne teratogene učinke i učinke na embriofetalno preživljavanje kod štakora pri razinama sistemske izloženosti ženki manjima od onih koje se postižu kod ljudi nakon primjene terapijskih doza (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o primjeni olapariba u trudnica, međutim, na temelju načina djelovanja olapariba Lynparza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza. (Za više informacija o kontracepciji i testiranju na trudnoću vidjeti prethodni odlomak 'Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod žena'.)

### Dojenje

Ne postoje ispitivanja na životinjama o izlučivanju olapariba u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuju li se olaparib ili njegovi metaboliti u ljudskom mlijeku. Lynparza je kontraindicirana tijekom dojenja i još mjesec dana nakon uzimanja posljednje doze, s obzirom na farmakološka svojstva lijeka (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju na plodnost. U istraživanjima na životinjama nisu zabilježeni učinci na začecje, ali primijećeni su štetni učinci na preživljenje embrija/fetusa (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lynparza ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnice koje uzimaju lijek Lynparza mogu iskusiti umor, asteniju ili omaglicu. Bolesnice koji primijete te simptome trebaju biti oprezne dok upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Monoterapija lijekom Lynparza povezuje se s nuspojavama uglavnom blage ili umjerene težine (1. ili 2. stupnja prema CTCAE kriterijima), koje u načelu ne zahtijevaju prekid liječenja. Najčešće prijavljene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale bolesnice koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza ( $\geq 10\%$ ) bile su mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, umor, glavobolja, disgeuzija, smanjen tek, omaglica i anemija.

### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 1248 bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima primale monoterapiju lijekom Lynparza u preporučenoj dozi za terapijsku indikaciju.

Sljedeće su nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale bolesnice koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza i za koje je poznata izloženost lijeku. Nuspojave su navedene u Tablici 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i zatim prema razini MedDRA preporučenih pojmova. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navode se u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost pojave nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	
	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE kriterijima	Učestalost nuspojava 3. i višeg stupnja prema CTCAE kriterijima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<b>vrlo često</b> anemija <sup>a</sup> <b>često</b> neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>manje često</b> limfopenija	<b>vrlo često</b> anemija <sup>a</sup> <b>često</b> neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>manje često</b> limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<b>često</b> osip <sup>a</sup> <b>manje često</b> preosjetljivost <sup>a</sup> , dermatitis <sup>a</sup>	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	<b>vrlo često</b> smanjen tek	<b>manje često</b> smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	<b>vrlo često</b> omaglica, glavobolja, disgeuzija	<b>manje često</b> omaglica, glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<b>vrlo često</b> kašalj <sup>a</sup>	<b>manje često</b> kašalj <sup>a</sup>
Poremećaji probavnog sustava	<b>vrlo često</b> povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija <b>često</b> stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena	<b>često</b> povraćanje, proljev, mučnina <b>manje često</b> stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<b>vrlo često</b> umor (uključujući asteniju)	<b>često</b> umor (uključujući asteniju)
Pretrage	<b>često</b> povišene razine kreatinina u krvi <b>manje često</b> povećanje prosječnog volumena eritrocita <sup>b</sup>	<b>manje često</b> povećanje razine kreatinina u krvi

<sup>a</sup> Anemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: anemija, snižena razina hemoglobina, smanjen broj crvenih krvnih stanica, eritropenija i snižena razina hematokrita; Neutropenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: neutropenija, granulocitopenija, smanjen broj granulocita i smanjen broj neutrofila, febrilna neutropenija, neutropenijska infekcija i neutropenijska sepsa; Trombocitopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: trombocitopenija, smanjen broj trombocita, smanjena proizvodnja trombocita i smanjen trombokrit; Leukopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj bijelih krvnih stanica; Kašalj uključuje sljedeće preporučene pojmove: kašalj i produktivni kašalj; Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, ekfolijacijski osip i generalizirani eritem; Preosjetljivost uključuje sljedeće preporučene pojmove: preosjetljivost i preosjetljivost na lijek.



Dermatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: dermatitis, alergijski dermatitis i ekfolijacijski dermatitis.

<sup>b</sup> Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza povećanja početnog prosječnog volumena eritrocita do vrijednosti iznad gornje granice normale (GGN), a ne na incidenciju prijavljenih nuspojava.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Hematološka toksičnost*

Anemija i druge hematološke toksičnosti obično su niskog stupnja (1. ili 2. stupnja prema CTCAE kriterijima), ali prijavljeni su i događaji  $\geq 3$ . stupnja prema CTCAE kriterijima. Najčešća nuspojava  $\geq 3$ . stupnja prema CTCAE kriterijima prijavljena u kliničkim ispitivanjima bila je anemija. Medijan vremena do prve pojave anemije bio je otprilike 4 tjedna (otprilike 7 tjedana za CTCAE stupanj  $\geq 3$ ). Zbrinjavanje anemije obuhvaćalo je privremeni prekid doziranja i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2), i gdje je bilo potrebno transfuzije krvi. U ispitivanju 19, incidencija anemije je bila 22,8% (CTCAE stupanj  $\geq 3$  u 7,4%), a incidencija privremenog prekida doziranja je bila 2,9%, smanjenja doze zbog anemije 3,7%, a trajnog prekida terapije 0%; 10,3% bolesnica liječenih olaparibom trebalo je jednu ili više transfuzija krvi tijekom liječenja. Dokazana je povezanost između izloženosti olaparibu i odgovora u vidu pada razine hemoglobina. U kliničkim ispitivanjima lijeka Lynparza, incidencija promjene (smanjenja) početne vrijednosti do  $\geq 2$ . stupnja prema CTCAE kriterijima iznosila je 20% za hemoglobin, 15% za apsolutni broj neutrofila, 5% za trombocite, 30% za limfocite i 20% za leukocite (svi % su približne vrijednosti).

Incidencija povećanja prosječnog volumena eritrocita od malog ili normalnog na početku ispitivanja do iznad GGN-a iznosila je približno 55%. Vrijednosti su se naizgled vratile u normalu nakon prekida liječenja, bez ikakvih vidljivih kliničkih posljedica.

Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku na početku liječenja, svaki mjesec tijekom prvih 12 mjeseci liječenja te periodički nakon toga, kako bi se nadzirale moguće klinički značajne promjene bilo kojeg parametra tijekom liječenja koje bi mogle zahtijevati privremeni prekid primjene, smanjenje doze i/ili daljnje liječenje (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### *Ostali laboratorijski nalazi*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Lynparza incidencija promjene (povećanja) početne vrijednosti kreatinina u krvi do  $\geq 2$ . stupnja prema CTCAE kriterijima iznosila približno 15%. Podaci iz dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja ukazali su na medijan porasta početne vrijednosti za do 23%, koji je bio postojan tijekom vremena, a vratio se na početnu vrijednost nakon prekida liječenja, bez primjetnih kliničkih posljedica. Početne vrijednosti kreatinina kod 90% bolesnica bile su 0. stupnja prema CTCAE kriterijima, dok su kod njih 10% bile 1. stupnja prema CTCAE kriterijima.

#### *Mučnina i povraćanje*

Mučnina je obično prijavljena vrlo rano te je kod većine bolesnica prvi put nastupila u prvom mjesecu liječenja lijekom Lynparza. Povraćanje je također prijavljeno rano, a kod većine je bolesnica prvi put nastupilo unutar prva dva mjeseca liječenja lijekom Lynparza. Kod većine su se bolesnica i mučnina i povraćanje javljali intermitentno te su se mogli zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze i/ili antiemeticima. Profilaksa antiemeticima nije potrebna.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnica.

### Druge posebne populacije

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod starijih bolesnica (u dobi od  $\geq 75$  godina) i bolesnica koje nisu bijele rase.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni simptomi predoziranja i nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja lijekom Lynparza. U slučaju predoziranja, liječnici se trebaju pridržavati općih suportivnih mjera i liječiti bolesnicu simptomatski.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX46

##### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Olaparib je snažan inhibitor enzima humane poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP-1, PARP-2, i PARP-3) te se pokazalo da inhibira rast odabranih tumorskih staničnih linija *in vitro* i rast tumora *in vivo* kada se koristi u monoterapiji ili u kombinaciji s utvrđenim kemoterapijama.

PARP je neophodan za učinkovit popravak jednolančanih lomova DNK, a važan aspekt popravka potaknutog djelovanjem PARP-a iziskuje da se nakon modifikacije kromatina PARP samostalno modificira i odvoji od DNK kako bi olakšao pristup enzimima koji popravljaju DNK izrezivanjem oštećene baze (engl. *base excision repair*, BER). Nakon što se olaparib veže za aktivno mjesto PARP-a spojenog za DNK, on sprječava odvajanje PARP-a i drži ga pričvršćenim za DNK te tako onemogućuje popravak. U replicirajućim stanicama to uzrokuje dvolančane lomove DNK (engl. *double-strand breaks*, DSB) kada replikacijske vilice naiđu na PARP-DNK aduktom. U normalnim se stanicama ti dvolančani lomovi DNK učinkovito popravljaju homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair*, HRR), za koju su neophodni funkcionalni geni *BRCA1* i 2. Ako ne postoji funkcionalni gen *BRCA1* ili 2, dvolančani lomovi DNK ne mogu se popraviti homolognom rekombinacijom. Umjesto toga se aktiviraju drugi putovi kod kojih često dolazi do pogrešaka, poput povezivanja nehomolognih krajeva (engl. *non-homologous end joining*, NHEJ), što povećava genomsku nestabilnost. Nakon nekoliko replikacijskih ciklusa, genomsku nestabilnost može poprimiti neodržive razmjere i dovesti do smrti karcinomske stanice, jer su karcinomske stanice visoko opterećene oštećenjem DNK u odnosu na normalne stanice.

U *in vivo* modelima s deficijentnim *BRCA* genom, olaparib primijenjen nakon liječenja platinom usporio je progresiju tumora i produljio ukupno preživljenje u usporedbi s liječenjem samo platinom.

##### Detekcija mutacije *BRCA* gena

Bolesnice ispunjavaju uvjete za liječenje lijekom Lynparza ako imaju potvrđenu ili suspektnu štetnu mutaciju *BRCA* gena (tj. mutaciju koja onemogućuje normalnu gensku funkciju) ili germinativnu ili u tumorskim stanicama (određuje se uz pomoć primjereno validiranog testa).

##### Klinička djelotvornost

Sigurnost i djelotvornost olapariba kao terapije održavanja u liječenju recidiva na platinu osjetljivog seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, uključujući karcinom jajovoda ili primarni peritonealni karcinom, nakon liječenja s dva ili više protokola koja su uključivala platinu, ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II (Ispitivanje 19). U ispitivanju se uspoređivala djelotvornost terapije održavanja olaparibom koji se uzimao do progresije bolesti i nikakve terapije održavanja kod 265 bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog karcinoma jajnika (136 bolesnica primalo je olaparib, a njih 129 placebo) koje su postigle odgovor (potpun odgovor [engl. *complete response*, CR] ili djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR]), potvrđen prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora [engl. *Response*

*Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST] i/ili prema kriterijima za određivanje razine CA-125 definiranim od strane organizacije GCG [engl. *Gynecologic Cancer InterGroup*] (smanjenje razine CA-125 za najmanje 50% u odnosu na posljednji uzorak prikupljen prije liječenja, potvrđeno 28 dana kasnije), nakon završetka dviju ili više prethodnih kemoterapija koje su uključivale platinu. Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.0 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR), koja se definirala kao potvrđen CR/PR + SB (stabilna bolest), kvalitetu života vezanu uz zdravlje (engl. *health related quality of life*, HRQoL) i simptome povezane s bolešću. Provedene su i eksploracijske analize vremena do prve sljedeće terapije ili smrti (engl. *time to first subsequent therapy or death*, TFST) i vremena do druge sljedeće terapije ili smrti (engl. *second subsequent therapy or death*, TSST - približna vrijednost PFS2).

U ispitivanje su bile uključene samo bolesnice s recidivom karcinoma djelomično osjetljivog na platinu (interval bez platine od 6 do 12 mjeseci) i bolesnice s recidivom karcinoma osjetljivog na platinu (interval bez platine > 12 mjeseci) koje su ostvarile odgovor nakon završetka posljednje kemoterapije utemeljene na platinu. Bolesnice prethodno nisu smjele biti liječene olaparibom niti drugim inhibitorom PARP-a. Bolesnice su mogle ranije biti liječene bevacizumabom, osim u protokolu primijenjenom neposredno prije randomizacije. Ponovno liječenje olaparibom nije bilo dopušteno nakon progresije na olaparibu.

Bolesnice su bile randomizirane za sudjelovanje u ispitivanju 40 dana (medijan) nakon završetka posljednje kemoterapije platinom. U prosjeku su prethodno primile 3 kemoterapijska protokola (raspon: 2-11) i 2,6 kemoterapija koje su sadržavale platinu (raspon: 2-8). Interval bez platine iznosio je >12 mjeseci u 60% i >6-12 mjeseci u 40% bolesnica. Odgovor na prethodnu kemoterapiju platinom bio je potpun u 45% i djelomičan u 55% bolesnica. U skupinama liječenim olaparibom i placebo, 6% i 5% bolesnica prethodno su primile bevacizumab.

Bolesnice u skupini liječenoj olaparibom nastavile su primati liječenje dulje od onih u skupini koja je primala placebo. Ukupno su 32 (23,5%) bolesnice u skupini liječenoj olaparibom primale liječenje tijekom  $\geq 2$  godine, dok je isto zabilježeno u 5 (3,9%) bolesnica u skupini koja je primala placebo. Ukupno je 18 (13,2%) bolesnica u skupini liječenoj olaparibom primalo liječenje tijekom  $\geq 5$  godina, dok je isto zabilježeno u 1 (0,8%) bolesnice u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanje je postiglo primarni cilj i pokazalo statistički značajno i klinički važno poboljšanje PFS-a uz olaparib u odnosu na placebo u ukupnoj populaciji, uz omjer rizika (HR) od 0,35 (95% CI 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; medijan: 8,4 mjeseca uz olaparib naspram 4,8 mjeseci uz placebo). U trenutku završne analize (datum prestanka prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.) omjer hazarda za OS pri zrelosti podataka od 79% za olaparib u odnosu na placebo iznosio je 0,73 (95% CI: 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [nije postignuta unaprijed specificirana razina značajnosti od  $< 0,0095$ ]; medijan: 29,8 mjeseci uz olaparib naspram 27,8 mjeseci uz placebo).

Unaprijed planirana analiza podskupina prema statusu mutacije *BRCA* gena pokazala je da su bolesnice oboljele od karcinoma jajnika s mutacijom *BRCA* gena ( $n=136$ ; 51,3%) činile podskupinu koja je imala najveću kliničku korist od monoterapije održavanja olaparibom. Za uključivanje nije bio potreban dokaz o mutaciji *BRCA1/2* gena (status *BRCA* mutacije za neke bolesnice određen je retrospektivno). Za 10 bolesnica u skupini liječenoj olaparibom i 10 bolesnica u skupini koje su primile placebo zaključeno je da su imale somatske *BRCA1/2* mutacije. Nije postojala strategija za višestruko testiranje u analizama podskupina.

U bolesnica s mutacijom *BRCA* gena ( $n=136$ ) zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a, TFST-a i TSST-a. Medijan produljenja PFS-a kod bolesnica liječenih olaparibom iznosio je 6,9 mjeseci u odnosu na placebo (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31;  $p < 0,00001$ ; medijan od 11,2 mjeseca naspram 4,3 mjeseca). Ispitivačeva procjena PFS-a bila je u skladu sa zaslijepljenom neovisnom centraliziranom radiološkom procjenom PFS-a. U trenutku završne analize (datum prestanka prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.) vrijeme od randomizacije do početka prve sljedeće terapije ili smrti (TFST) bilo je 9,4 mjeseca dulje kod bolesnica liječenih olaparibom (HR 0,33; 95% CI 0,22–

0,49;  $p < 0,00001$ ; medijan od 15,6 mjeseci naspram 6,2 mjeseca). Vrijeme od randomizacije do početka druge sljedeće terapije ili smrti (TFST) bilo je 6,1 mjesec dulje kod bolesnica liječenih olaparibom (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64;  $p = 0,00003$ ; medijan od 21,4 mjeseca naspram 15,3 mjeseca). Omjer hazarda za olaparib u odnosu na placebo za sekundarnu mjeru ishoda (OS) iznosio je 0,62 (95% CI 0,42-0,93;  $p = 0,02140$ ; medijan od 34,9 mjeseci naspram 30,2 mjeseca) (Tablica 2). U skupini liječenoj olaparibom 28,4% bolesnica nastavilo je liječenje tijekom  $\geq 2$  godine, dok se njih 14,9% liječilo  $\geq 5$  godina. U skupini koja je primala placebo 8,1% bolesnica nastavilo je liječenje tijekom  $\geq 2$  godine, dok se njih 1,6% liječilo  $\geq 5$  godina. Unutar populacije bolesnica s mutacijom *BRCA* gena, stopa kontrole bolesti u 24. tjednu iznosila je 57% u skupini liječenoj olaparibom i 24% u onoj koja je primala placebo.

Nisu primijećene statistički značajne razlike između olapariba i placeba s obzirom na simptome koje su prijavljivale bolesnice i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (HRQoL), koje su mjerene na temelju stopa poboljšanja i pogoršanja prema FACT/NCCN indeksu za ocjenu simptoma karcinoma jajnika (engl. *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index*, FOSI), indeksa za ocjenu ishoda ispitivanja (engl. *Trial Outcome Index*, TOI) i ukupnog rezultata na upitniku za funkcionalnu procjenu terapije za rak jajnika (engl. *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian*, FACT-O).

Ključni rezultati za djelotvornost iz Ispitivanja 19 kod bolesnica s mutacijom *BRCA* gena prikazani su u Tablici 2 te na Slikama 1 i 2.

Tablica 2 Sažetak ključnih rezultata za djelotvornost kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika s mutacijom *BRCA* gena iz Ispitivanja 19

<b>PFS (završni datum prikupljanja podataka: 30. lipnja 2010.)</b>	<b>N (dogadjaji/bolesnice) (%)</b>	<b>Medijan PFS-a (mjeseci)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>p-vrijednost* (dvostrana)</b>
olaparib 400 mg dvaput na dan	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
placebo	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST- približna vrijednost PFS2 (završni datum prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.)</b>	<b>N</b>	<b>Medijan TSST-a (mjeseci)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>p-vrijednost* (dvostrana)</b>
olaparib 400 mg dvaput na dan	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
placebo	56/62 (90)	15,3			
<b>Privremeni OS (zrelost podataka: 73%) (završni datum prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.)</b>	<b>N</b>	<b>Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% CI</b>	<b>p-vrijednost* (dvostrana)</b>
olaparib 400 mg dvaput na dan	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

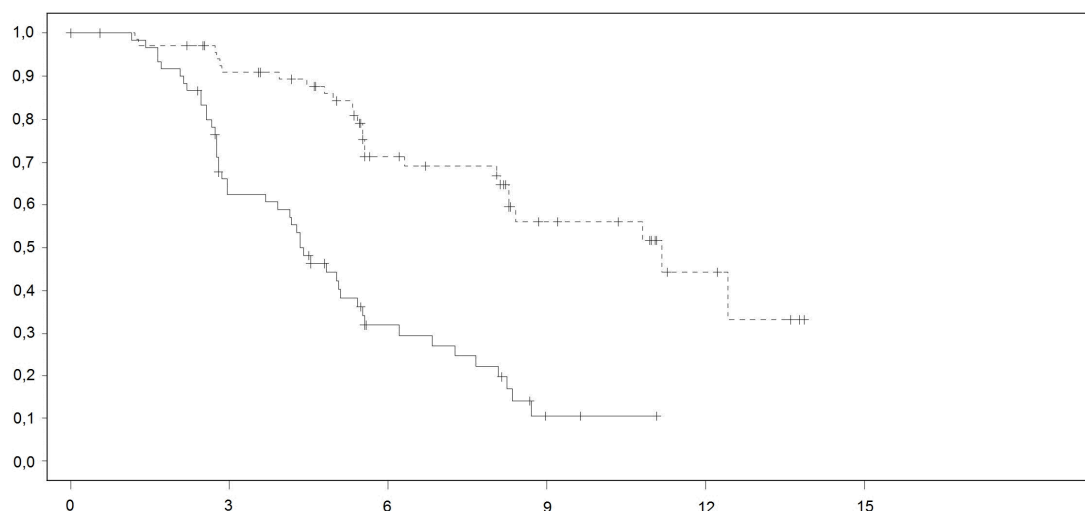
\*Nije postojala strategija za višestruko testiranje u analizama podskupina.

<sup>a</sup> HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda. Vrijednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je provedena uz primjenu Coxova modela proporcionalnog hazarda s faktorima za liječenje, etničko podrijetlo, osjetljivost na platinu i odgovor na posljednju terapiju platinom.

<sup>b</sup> Približno jedna četvrtina bolesnica u podskupini s mutacijom *BRCA* gena koja je uzimala placebo (14/62; 22,6%) naknadno je primila inhibitor PARP-a.

N=broj događaja/broj randomiziranih bolesnica; OS=ukupno preživljenje; PFS=preživljenje bez progresije bolesti; CI=interval pouzdanosti; TSST=vrijeme od randomizacije do početka druge sljedeće terapije ili smrti.

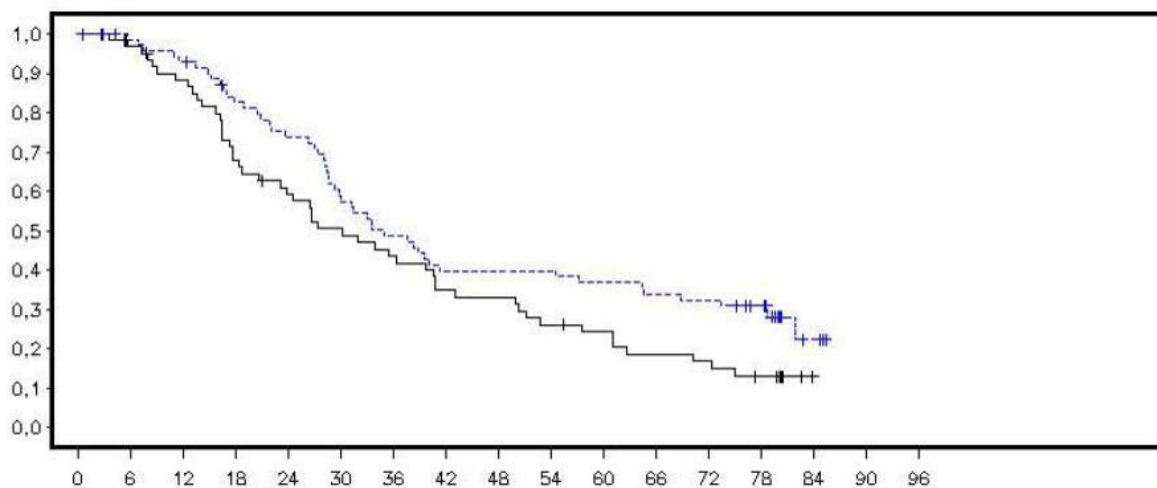
Slika 1 Ispitivanje 19: Kaplan-Meierov dijagram za PFS kod bolesnica s mutacijom BRCA gena (prema ocjeni ispitivača, uz zrelost podataka od 52%)



mjeseci	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

----olaparib 400 mg dvaput na dan, \_\_\_\_placebo, x-os=vrijeme od randomizacije u mjesecima, y-os = PFS (preživljenje bez progresije bolesti), n-olaparib= broj bolesnika pod rizikom-olaparib, n-placebo=broj bolesnika pod rizikom-placebo

Slika 2 Ispitivanje 19: Kaplan-Meierov dijagram za OS kod bolesnica s mutacijom BRCA gena (zrelost podataka: 73%)



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

----olaparib 400 mg dvaput na dan, \_\_\_\_placebo, x-os=vrijeme od randomizacije u mjesecima, y-os= OS (ukupno preživljenje), n-olaparib= broj bolesnika pod rizikom-olaparib, n-placebo=broj bolesnika pod rizikom-placebo

U ispitivanju 19, kod 20 bolesnica je nađena somatska tumorska *BRCA* mutacija (mutacija u tumoru ali divlji tip germinativno). Ograničeni podaci za te bolesnice sa somatskom *BRCA* mutacijom u tumoru pokazuju da je kod manjeg broja bolesnica na olaparibu, u usporedbi s placebom, prijavljen događaj progresije ili smrtni ishod (Tablica 3).

Tablica 3 Sažetak preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: populacija sa somatskom *BRCA* mutacijom u ispitivanju 19

	<b>N događaji/bolesnice (%)</b>
<b>PFS</b>	
olaparib 400 mg dvaput dnevno	3/10 (30%)
placebo	8/10 (80%)
<b>OS</b>	
olaparib 400 mg dvaput dnevno	6/10 (60%)
placebo	8/10 (80%)

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lynparza u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu jajnika (osim rabdomiosarkoma i tumora zametnih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetiku olapariba u dozi od 400 mg dvaput na dan u obliku kapsula karakteriziraju prividan plazmatski klirens od ~8,6 l/h, prividan volumen distribucije od ~167 l terminalni poluvijek od 11,9 sati.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene olapariba u obliku kapsula, apsorpcija je brza, a vršne koncentracije u plazmi obično se postižu 1 do 3 sata nakon primjene doze. Nakon primjene višekratnih doza nije primijećena značajna kumulacija, a izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se unutar ~3 do 4 dana.

Istodobna primjena s hranom usporila je brzinu apsorpcije olapariba ( $t_{max}$  je nastupio 2 sata kasnije) i marginalno povećala njezin opseg (AUC se povećao za približno 20%). Zbog toga se preporuča da bolesnice uzimaju lijek Lynparza najmanje jedan sat nakon obroka, te ne jedu po mogućnosti do 2 sata nakon toga (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

*In vitro* vezivanje za proteine pri klinički relevantnim koncentracijama od 10 µg/ml iznosi približno 82%.

Vezivanje olapariba za proteine u plazmi ljudi *in vitro* ovisilo je o dozi; vezani udio iznosio je približno 91% pri koncentraciji od 1 µg/ml, a smanjio se na 82% pri 10 µg/ml te 70% pri 40 µg/ml. Udio olapariba vezanog za albumin u otopinama pročišćenih proteina iznosio je približno 56% i nije ovisio o koncentracijama olapariba. U istom je testu udio vezan za alfa-1-kiseli glikoprotein pri koncentraciji od 10 µg/ml iznosio 29%, uz trend smanjenog vezivanja pri višim koncentracijama.

### Biotransformacija

Pokazalo se da su *in vitro* CYP3A4/5 glavni enzimi odgovorni za metabolizam olapariba (vidjeti dio 4.5).

Nakon peroralne primjene  $^{14}\text{C}$ -olapariba bolesnicama, olaparib je u neizmijenjenu obliku činio glavninu cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi (70%) te je bio glavna komponentna pronađena i u mokraći (15% doze) i u fecesu (6% doze). Metabolizam olapariba je opsežan. Glavnina metabolizma mogla se pripisati oksidacijskim reakcijama, nakon kojih je određen broj novonastalih komponenti prošao kroz glukuronidnu ili sulfatnu konjugaciju. U plazmi, mokraći odnosno fecesu pronađeno je čak do 20, 37 odnosno 20 metabolita, a većina njih činila je < 1% primijenjene doze. Piperazin-3-ol otvorena prstena i dva mono-oksigenirana metabolita (svaki ~10%) bili su glavne cirkulirajuće komponente, a jedan od dvaju mono-oksigeniranih metabolita bio je i glavni metabolit pronađen u izlučevinama (6% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 5% u fecesu).

*In vitro* je olaparib neznatno inhibirao ili nije inhibirao UGT2B7 ni CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 2E1 pa se ne očekuje da bi mogao djelovati kao klinički značajan i o vremenu ovisan inhibitor nekoga od tih CYP enzima. Olaparib je inhibirao UGT1A1 *in vitro*, ali PBPk (engl. *physiologically based pharmacokinetic*) simulacije pokazuju da to nije klinički važno. *In vitro* je olaparib supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a, ali nije vjerojatno da je to klinički značajno (vidjeti dio 4.5).

*In vitro* podaci pokazuju i da olaparib nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ili MRP2, i da nije inhibitor OATP1B3, OAT1 ili MRP2.

#### Eliminacija

Nakon jednokratne doze  $^{14}\text{C}$ -olapariba, ~86% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je unutar 7-dnevnog razdoblja prikupljanja uzoraka, pri čemu je ~44% radioaktivnosti pronađeno u mokraći, a ~42% u fecesu. Većina materijala izlučena je u obliku metabolita.

#### Posebne populacije

Dob, tjelesna težina i rasa bolesnice (uključujući bijelu rasu i japansko podrijetlo) nisu bile značajne kovarijante u populacijskim farmakokinetičkim analizama.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Kod bolesnica s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min), AUC se povećao za 24% i  $C_{\max}$  za 15% u usporedbi s bolesnicama s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnica s blagim oštećenjem bubrežne funkcije prilagodba doze lijeka Lynparza nije potrebna.

U bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min), AUC se povećao za 44% i  $C_{\max}$  za 26% u usporedbi s bolesnicama s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.2).

Nema podataka o primjeni kod bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 30 ml/min).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Kod bolesnica s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija A), AUC se povećao za 15% i  $C_{\max}$  za 13%, a kod bolesnica s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija B), AUC se povećao za 8% i  $C_{\max}$  se smanjio za 13% u usporedbi s bolesnicama s normalnom jetrenom funkcijom. Kod bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije prilagodba doze lijeka Lynparza nije potrebna (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o primjeni kod bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija C).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika olapariba u pedijatrijskih bolesnica.



### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Genotoksičnost

Olaparib nije pokazao mutageni potencijal, ali je bio klastogen u stanicama sisavaca *in vitro*. Nakon peroralne primjene u štakora, olaparib je inducirao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži. Ta je klastogenost u skladu s poznatom farmakologijom olapariba te ukazuje na potencijalnu genotoksičnost kod ljudi.

#### Toksičnost ponovljenih doza

U istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima u trajanju do 6 mjeseci, svakodnevne peroralne doze olapariba dobro su se podnosile. Glavni primarni ciljni organ za toksičnost kod obje je vrste bila koštana srž, a primijećene su i s time povezane promjene hematoloških parametara u perifernoj krvi. Te su se promjene povukle unutar 4 tjedna nakon prestanka primjene. Kod štakora su primijećeni i minimalni degenerativni učinci na probavni sustav. Ti su nalazi primijećeni kod izloženosti manjih od kliničkih. Ispitivanja na stanicama ljudske koštane srži također su pokazala da direktna izloženost olaparibu može uzrokovati toksičnost na stanice koštane srži u *ex vivo* testovima.

#### Reproduktivna toksičnost

U istraživanju plodnosti ženki štakora, u kojem se lijek primjenjivao do implantacije, nije bilo utjecaja na sposobnost parenja i stopu graviditeta unatoč tomu što je kod nekih životinja primijećeno produljenje estrusnih ciklusa. Međutim, zabilježeno je blago smanjenje preživljenja embrija/fetusa.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja na štakorima, i kod doza koje nisu izazvale značajnu toksičnost majke, olaparib je smanjio preživljenje embrija/fetusa i tjelesnu težinu ploda te je uzrokovao abnormalnosti u razvoju ploda, uključujući velike malformacije očiju (npr. anoftalmija, mikroftalmija), malformacije kralježaka/rebra, te malformacije unutarnjih organa i kostura.

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti olapariba.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule

makrogol[32]glicerollaurat

#### Ovojnica kapsule

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
gelan guma (E418)  
kalijev acetat

#### Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Svaka kapsula koja je bila zamrznuta mora se odbaciti.

Lynparza kapsule mogu se čuvati do 3 mjeseca na temperaturi ispod 30°C. Nakon tog razdoblja, kapsule se moraju odbaciti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastična HDPE boca sa sigurnosnim čepom za djecu, koja sadrži 112 tvrdih kapsula. Pakiranje od 448 kapsula (4 boce sa 112 kapsula).

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2014.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lynparza 100 mg filmom obložene tablete

Lynparza 150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Lynparza 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg olapariba.

### Lynparza 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg olapariba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Lynparza 100 mg filmom obložene tablete

Žuta do tamnožuta, ovalna, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom ‘OP100’ s jedne strane i bez oznaka s druge strane.

### Lynparza 150 mg filmom obložene tablete

Zelena do sivozelena, ovalna, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom ‘OP150’ s jedne strane i bez oznaka s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lynparza je indicirana kao monoterapija za terapiju održavanja kod odraslih bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog epitelnog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma koje su ostvarile odgovor (potpun ili djelomičan) na kemoterapiju temeljenu na platini.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lynparza mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje karcinoma.

#### Doziranje

Lynparza je dostupna u obliku tableta od 100 mg i 150 mg.

Preporučena doza lijeka Lynparza je 300 mg (dvije tablete od 150 mg) dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 600 mg. Tableta od 100 mg dostupna je za smanjivanje doze.

Bolesnice bi trebale započeti liječenje lijekom Lynparza najkasnije 8 tjedana nakon završetka posljednje doze u sklopu protokola koji sadrži platinu.

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije osnovne bolesti. Ne postoje podaci o ponovnom liječenju lijekom Lynparza nakon idućeg relapsa (vidjeti dio 5.1).

#### *Međusobna nezamjenjivost Lynparza tableta i Lynparza kapsula*

Lynparza tablete (100 mg i 150 mg) ne smiju se zamijeniti sa Lynparza kapsulama (50 mg) na temelju sadržaja djelatne tvari iskazanog u miligramima zbog razlika u doziranju i bioraspoloživosti pojedine formulacije. Stoga se treba pridržavati specifičnih preporuka za doziranje svake formulacije.

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnica propusti dozu lijeka Lynparza, sljedeću uobičajenu dozu treba uzeti prema predviđenom rasporedu.

#### *Prilagodbe doze zbog nuspojava*

Liječenje se može privremeno prekinuti radi zbrinjavanja nuspojava poput mučnine, povraćanja, proljeva i anemije, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se smanjiti dozu na 250 mg (jedna tableta od 150 mg i jedna tableta od 100 mg) dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 500 mg).

Ako je potrebno daljnje smanjenje doze, preporučuje se smanjenje na 200 mg (dvije tablete od 100 mg) dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg).

#### *Prilagodba doze zbog istodobne primjene inhibitora CYP3A*

Ne preporučuje se istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A te je potrebno razmotriti primjenu zamjenskih lijekova. Ako je istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A nužna, preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 100 mg (jedna tableta od 100 mg) primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg). Ako je neophodna istodobna primjena umjerenog inhibitora CYP3A, preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 150 mg (jedna tableta od 150 mg) primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kod starijih bolesnica. Klinički podaci o primjeni kod bolesnica u dobi od 75 i više godina su ograničeni.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Kod bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 31 do 50 ml/min) preporučena doza lijeka Lynparza je 200 mg (dvije tablete od 100 mg) dva puta na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg) (vidjeti dio 5.2).

Lynparza se može davati bolesnicama s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) bez prilagodbe doze.

Primjena lijeka Lynparza se ne preporučuje kod bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min) jer se sigurnost i farmakokinetika nisu ispitivale kod tih bolesnica. Lynparza se smije koristiti u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije samo ako korist nadmašuje mogući rizik, a tada treba pažljivo nadzirati bubrežnu funkciju bolesnice i mogući nastup nuspojava.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Lynparza se može davati bolesnicama s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija A ili B) bez prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2). Primjena lijeka Lynparza se ne preporučuje kod bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija C) jer sigurnost i farmakokinetika nisu ispitivani kod tih bolesnica.

#### *Bolesnice koje nisu bijele rase*

Ograničeni su klinički podaci o primjeni kod bolesnica koje nisu bijele rase. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na etničko podrijetlo (vidjeti dio 5.2).

#### *Bolesnice s općim funkcionalnim statusom 2 do 4*

Ograničeni su klinički podaci o primjeni kod bolesnica s funkcionalnim statusom 2 do 4.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lynparza kod djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Lynparza je namijenjena za peroralnu primjenu.

Lynparza tablete treba progutati cijele te se ne smiju žvakati, drobiti, rastapati ni lomiti. Lynparza tablete mogu se uzimati bez obzira na obroke.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje tijekom liječenja i mjesec dana nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Hematološka toksičnost

Kod bolesnica liječenih lijekom Lynparza prijavljena je hematološka toksičnost, uključujući kliničke dijagnoze i/ili laboratorijske nalaze koji upućuju na uglavnom blagu ili umjerenu (1. ili 2. stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) anemiju, neutropeniju, trombocitopeniju i limfopeniju. Bolesnice ne smiju započeti liječenje lijekom Lynparza dok se ne oporave od hematološke toksičnosti uzrokovane prethodnom terapijom za liječenje karcinoma (razine hemoglobina, trombocita i neutrofila  $\leq$  1. stupnja prema CTCAE kriterijima). Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku na početku liječenja, svaki mjesec tijekom prvih 12 mjeseci liječenja te periodički nakon toga, kako bi se nadzirale moguće klinički značajne promjene bilo kojeg parametra tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Ako se kod bolesnice razvije teška hematološka toksičnost ili ovisnost o transfuziji krvi, treba privremeno prekinuti liječenje lijekom Lynparza i napraviti odgovarajuće hematološke pretrage. Ako krvni parametri odstupaju od normalnih kliničkih vrijednosti i nakon 4 tjedna privremenog prekida primjene lijeka Lynparza, preporučuje se provesti analizu koštane srži i/ili citogenetsku analizu krvi.

#### Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

Incidencija mijelodisplastičnog sindroma/akutne mijeloične leukemije (MDS/AML) kod bolesnica koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza u kliničkim ispitivanjima, uključujući dugoročno praćenje preživljenja, iznosila je  $< 1,5\%$ , a većina događaja imala je smrtni ishod. Duljina terapije olaparibom u bolesnica u kojih se razvio MDS/AML varirala je od  $< 6$  mjeseci do  $> 2$  godine; podaci s duljom izloženošću su ograničeni. Sve su bolesnice imale faktore koji su mogli pridonijeti razvoju MDS-a/AML-a, jer su prethodno primale kemoterapiju lijekovima koji sadrže platinu. Mnoge od njih primale su i druge lijekove i radioterapiju koji oštećuju DNK. U većini prijavljenih slučajeva radilo se o nositeljicama germinativne (engl. *germline*) mutacije gena 1 ili 2 koji žene čini podložnima

karcinomu dojke (*gBRCA1/2*). Neke su bolesnice u povijesti bolesti imale prethodni rak ili displaziju koštane srži. Ako se tijekom liječenja lijekom Lynparza potvrdi dijagnoza MDS-a i/ili AML-a, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Lynparza i primjereno liječiti bolesnicu.

#### Pneumonitis

Kod < 1,0% bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima primale lijek Lynparza prijavljen je pneumonitis uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Prijavljeni slučajevi pneumonitisa nisu imali dosljedan klinički uzorak, a njegovu je dijagnozu otežavao niz predisponirajućih faktora (karcinom i/ili metastaze u plućima, podležeća plućna bolest, pušenje u anamnezi i/ili prethodna kemoterapija i radioterapija). Ako se kod bolesnica pojave novi ili pogoršaju postojeći dišni simptomi, poput dispneje, kašlja i vrućice, ili ako se primijete nepravilnosti na radiološkoj snimci prsišta, treba privremeno prekinuti liječenje lijekom Lynparza i odmah započeti pretrage. Potvrdi li se pneumonitis, liječenje lijekom Lynparza treba obustaviti, a bolesnicu primjereno liječiti.

#### Embriofetalna toksičnost

S obzirom na mehanizam djelovanja (inhibicija poli (ADP-riboza) polimeraze [PARP]), Lynparza može naškoditi plodu ako se primjenjuje kod trudnica. Neklinička istraživanja na štakorima pokazala su da olaparib štetno utječe na preživljenje embrija/fetusa te inducira značajne malformacije ploda pri izloženostima manjima od onih očekivanih kod primjene preporučene doze za ljude od 300 mg dvaput na dan.

#### Trudnoća/kontracepcija

Lynparza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, a žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.6).

#### Interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lynparza sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A nužna, dozu lijeka Lynparza potrebno je smanjiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lynparza sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A. U slučaju da je bolesnici koja već prima lijek Lynparza potrebno liječenje snažnim ili umjerenim induktorom CYP3A, propisivač mora biti svjestan da djelotvornost lijeka Lynparza može biti značajno smanjena (vidjeti dio 4.5).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

Klinička ispitivanja olapariba u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje karcinoma, uključujući lijekove koji oštećuju DNK, ukazuju na jačanje i produljenje mijelosupresivne toksičnosti. Preporučena doza lijeka Lynparza u monoterapiji nije prikladna za kombinaciju s mijelosupresivnim lijekovima za liječenje karcinoma.

Kombinacija olapariba s cjepivima ili imunosupresivnim lijekovima nije ispitivana. Stoga je pri istodobnoj primjeni tih lijekova s lijekom Lynparza potreban oprez i pažljiv nadzor bolesnika.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Učinak drugih lijekova na olaparib*

CYP3A4/5 su izoenzimi pretežno odgovorni za metabolički klirens olapariba.

Kliničko ispitivanje za procjenu utjecaja itrakonazola, poznatog inhibitora CYP3A, pokazalo je da je istodobna primjena s olaparibom povećala srednju vrijednost  $C_{max}$  olapariba za 42% (90% CI: 33 - 52%) i srednju vrijednost AUC za 170% (90% CI: 144 - 197%). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Lynparza i poznatih snažnih (npr. itrakonazol, telitromicin, klaritromicin, inhibitori proteaze pojačani ritonavirovom ili kobicistatom, boceprevir, telaprevir) ili umjerenih (npr.

eritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitora tog izoenzima (vidjeti dio 4.4). Ako je istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A nužna, dozu lijeka Lynparza potrebno je smanjiti. Preporučuje se smanjenje doze lijeka Lynparza na 100 mg primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg) sa snažnim inhibitorom CYP3A ili na 150 mg primijenjenih dvaput dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg) s umjerenim inhibitorom CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Također se ne preporučuje konzumirati sok od grejpa tijekom terapije lijekom Lynparza jer je on inhibitor CYP3A.

Kliničko ispitivanje za ocjenu učinka rifampicina, poznatog induktora CYP3A, pokazalo je da je istodobna primjena s olaparibom smanjila srednju vrijednost  $C_{max}$  olapariba za 71% (90% CI: 76 - 67%) i srednju vrijednost AUC za 87% (90% CI: 89 - 84%). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Lynparza i poznatih snažnih induktora ovog izoenzima (npr. fenitoina, rifampicina, rifapentina, karbamazepina, nevirapina, fenobarbitala i gospine trave), zbog mogućnosti da djelotvornost lijeka Lynparza bude značajno smanjena. Opseg učinka umjerenih do snažnih induktora (npr. efavirenz, rifabutin) na izloženost olaparibu nije ustanovljen, stoga se ne preporučuje ni istodobna primjena lijeka Lynparza s tim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

#### *Učinak olapariba na druge lijekove*

Olaparib inhibira CYP3A4 *in vitro*, i predviđa se da je slabi inhibitor CYP3A *in vivo*. Stoga je potreban oprez kada se osjetljivi supstrati CYP3A ili supstrati s uskim terapijskim rasponom (npr. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergot alkaloidi, fentanil, pimozid, sirolimus, takrolimus i kvetiapin) primjenjuju u kombinaciji sa olaparibom. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u kojih se olaparib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A s uskim terapijskim rasponom.

Indukcija CYP1A2, 2B6 i 3A4 pokazana je *in vitro*, od čega je najvjerojatnija indukcija CYP2B6 u klinički značajnom razmjeru. Također se ne može isključiti potencijal olapariba za indukciju CYP2C9, CYP2C19 i P-gp-a također se ne može se isključiti. Stoga, istodobna primjena olapariba mogla bi smanjiti izloženost supstratima tih metaboličkih enzima i transportnih proteina. Djelotvornost nekih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena pri istodobnoj primjeni s olaparibom (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.6).

*In vitro*, olaparib inhibira efluksni prijenosnik P-gp ( $IC_{50} = 76\mu M$ ), stoga se ne može isključiti mogućnost da olaparib može uzrokovati klinički značajne interakcije sa supstratima P-gp-a (npr. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin, i kolhicin). U bolesnika koje istodobno primaju ovakvu vrstu lijekova preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje.

*In vitro* olaparib se pokazao inhibitorom za BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 i MATE2K. Ne može se isključiti mogućnost da bi olaparib mogao povećati izloženost supstratima BCRP-a (npr. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinima i valsartanu), OCT1 (npr. metforminu), OCT2 (npr. serumskom kreatininu), OAT3 (npr. furosemidu i metotreksatu), MATE1 (npr. metforminu) i MATE2K (npr. metforminu). Osobito je važan oprez kada se olaparib primjenjuje u kombinaciji s bilo kojim statinom.

#### *Kombinacija s anastrozolom, letrozolom i tamoksifenom*

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se ocijenila kombinacija olapariba s anastrozolom, letrozolom ili tamoksifenom. Nije zapažena značajna interakcija s anastrozolom ili letrozolom dok je tamoksifen smanjio izloženost olaparibu za 27%. Klinička značajnost ovog učinka je nepoznata. Olaparib ne utječe na farmakokinetiku tamoksifena.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Lynparza i ne smiju biti trudne na početku liječenja. Test za trudnoću treba provesti kod svih žena reproduktivne dobi prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.4). Budući da se ne može isključiti mogućnost da olaparib može smanjiti izloženost supstratima CYP2C9 putem indukcije

enzima, učinkovitost nekih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena ako se primjenjuju istodobno sa olaparibom. Stoga, tijekom liječenja treba razmotriti dodatne ne-hormonske metode kontracepcije te redovito provođenje testova trudnoće (vidjeti dio 4.5).

#### Trudnoća

Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost uključujući ozbiljne teratogene učinke i učinke na embriofetalno preživljavanje kod štakora pri razinama sistemske izloženosti ženki manjima od onih koje se postižu kod ljudi nakon primjene terapijskih doza (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o primjeni olapariba u trudnica, međutim, na temelju načina djelovanja olapariba Lynparza se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još mjesec dana nakon primanja posljednje doze lijeka Lynparza. (Za više informacija o kontracepciji i testiranju na trudnoću vidjeti prethodni odlomak 'Žene reproduktivne dobi/kontracepcija kod žena'.)

#### Dojenje

Ne postoje ispitivanja na životinjama o izlučivanju olapariba u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuju li se olaparib ili njegovi metaboliti u ljudskom mlijeku. Lynparza je kontraindicirana tijekom dojenja i još mjesec dana nakon uzimanja posljednje doze, s obzirom na farmakološka svojstva lijeka (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju na plodnost. U istraživanjima na životinjama nisu zabilježeni učinci na začecje, ali primijećeni su štetni učinci na preživljenje embrija/fetusa (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lynparza ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnice koje uzimaju lijek Lynparza mogu iskusiti umor, asteniju ili omaglicu. Bolesnice koji primijete te simptome trebaju biti oprezne dok upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Monoterapija lijekom Lynparza povezuje se s nuspojavama uglavnom blage ili umjerene težine (1. ili 2. stupnja prema CTCAE kriterijima), koje u načelu ne zahtijevaju prekid liječenja. Najčešće prijavljene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale bolesnice koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza ( $\geq 10\%$ ) bile su mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, umor, glavobolja, disgeuzija, smanjen tek, omaglica i anemija.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 1248 bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima primale monoterapiju lijekom Lynparza u preporučenoj dozi za terapijsku indikaciju.

Sljedeće su nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale bolesnice koje su primale monoterapiju lijekom Lynparza i za koje je poznata izloženost lijeku. Nuspojave su navedene u Tablici 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i zatim prema MedDRA preporučenim pojmovima. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navode se u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost pojave nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).



Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	
	Učestalost nuspojava svih stupnjeva prema CTCAE kriterijima	Učestalost nuspojava 3. i višeg stupnja prema CTCAE kriterijima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<b>vrlo često</b> anemija <sup>a</sup> <b>često</b> neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>manje često</b> limfopenija	<b>vrlo često</b> anemija <sup>a</sup> <b>često</b> neutropenija <sup>a</sup> , trombocitopenija <sup>a</sup> , leukopenija <sup>a</sup> <b>manje često</b> limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<b>često</b> osip <sup>a</sup> <b>manje često</b> preosjetljivost <sup>a</sup> , dermatitis <sup>a</sup>	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<b>vrlo često</b> smanjen tek	<b>manje često</b> smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	<b>vrlo često</b> omaglica, glavobolja, disgeuzija	<b>manje često</b> omaglica, glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<b>vrlo često</b> kašalj <sup>a</sup>	<b>manje često</b> kašalj <sup>a</sup>
Poremećaji probavnog sustava	<b>vrlo često</b> povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija <b>često</b> stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena	<b>često</b> povraćanje, proljev, mučnina <b>manje često</b> stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<b>vrlo često</b> umor (uključujući asteniju)	<b>često</b> umor (uključujući asteniju)
Pretrage	<b>često</b> povišene razine kreatinina u krvi <b>manje često</b> povećanje prosječnog volumena eritrocita <sup>b</sup>	<b>manje često</b> povećanje razine kreatinina u krvi

<sup>a</sup> Anemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: anemija, snižena razina hemoglobina, smanjen broj crvenih krvnih stanica, eritropenija i snižena razina hematokrita; Neutropenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: neutropenija, granulocitopenija, smanjen broj granulocita i smanjen broj neutrofila, febrilna neutropenija, neutropenijska infekcija i neutropenijska sepsa; Trombocitopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: trombocitopenija, smanjen broj trombocita, smanjena proizvodnja trombocita i smanjen trombokrit; Leukopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj bijelih krvnih stanica; Kašalj uključuje sljedeće preporučene pojmove: kašalj i produktivni kašalj; Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, ekfolijacijski osip i generalizirani eritem; Preosjetljivost uključuje sljedeće preporučene pojmove: preosjetljivost i preosjetljivost na lijek.

Dermatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: dermatitis, alergijski dermatitis i ekfolijacijski dermatitis.

- <sup>b</sup> Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza povećanja početnog prosječnog volumena eritrocita do vrijednosti iznad gornje granice normale (GGN), a ne na incidenciju prijavljenih nuspojava.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Hematološka toksičnost*

Anemija i druge hematološke toksičnosti obično su niskog stupnja (1. ili 2. stupnja prema CTCAE kriterijima), ali prijavljeni su i događaji  $\geq 3$ . stupnja prema CTCAE kriterijima. Najčešća nuspojava  $\geq 3$ . stupnja prema CTCAE kriterijima prijavljena u kliničkim ispitivanjima bila je anemija. Medijan vremena do prve pojave anemije bio je otprilike 4 tjedna (otprilike 7 tjedana za CTCAE stupanj  $\geq 3$ ). Zbrinjavanje anemije obuhvaćalo je privremeni prekid doziranja i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2), i gdje je bilo potrebno transfuzije krvi. U ispitivanju SOLO2, incidencija anemije je bila 43,6% (CTCAE stupanj  $\geq 3$  u 19,5%), a incidencija privremenog prekida doziranja je bila 16,9%, smanjenja doze 8,2% i trajnog prekida doziranja 3,1%; 17,9% bolesnica liječenih olaparibom trebalo je jednu ili više transfuzija krvi. Dokazana je povezanost između izloženosti olaparibu i odgovora u vidu pada razine hemoglobina. U kliničkim ispitivanjima lijeka Lynparza, incidencija promjene (smanjenja) početne vrijednosti do  $\geq 2$ . stupnja prema CTCAE kriterijima iznosila je 20% za hemoglobin, 15% za apsolutni broj neutrofila, 5% za trombocite, 30% za limfocite i 20% za leukocite (svi % su približne vrijednosti).

Incidencija povećanja prosječnog volumena eritrocita od malog ili normalnog na početku ispitivanja do iznad GGN-a iznosila je približno 55%. Vrijednosti su se naizgled vratile u normalu nakon prekida liječenja, bez ikakvih vidljivih kliničkih posljedica.

Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku na početku liječenja, svaki mjesec tijekom prvih 12 mjeseci liječenja te periodički nakon toga, kako bi se nadzirale moguće klinički značajne promjene bilo kojeg parametra tijekom liječenja koje bi mogle zahtijevati privremeni prekid primjene, smanjenje doze i/ili daljnje liječenje (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### *Ostali laboratorijski nalazi*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Lynparza incidencija promjene (povećanja) početne vrijednosti kreatinina u krvi do  $\geq 2$ . stupnja prema CTCAE kriterijima iznosila približno 15%. Podaci iz dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja ukazali su na medijan porasta početne vrijednosti za do 23%, koji je bio postojan tijekom vremena, a vratio se na početnu vrijednost nakon prekida liječenja, bez primjetnih kliničkih posljedica. Početne vrijednosti kreatinina kod 90% bolesnica bile su 0. stupnja prema CTCAE kriterijima, dok su kod njih 10% bile 1. stupnja prema CTCAE kriterijima.

#### *Mučnina i povraćanje*

Mučnina je obično prijavljena vrlo rano te je kod većine bolesnica prvi put nastupila u prvom mjesecu liječenja lijekom Lynparza. Povraćanje je također prijavljeno rano, a kod većine je bolesnica prvi put nastupilo unutar prva dva mjeseca liječenja lijekom Lynparza. Kod većine su se bolesnica i mučnina i povraćanje javljali intermitentno te su se mogli zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze i/ili antiemeticima. Profilaksa antiemeticima nije potrebna.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnica.

### Druge posebne populacije

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod starijih bolesnica (u dobi od  $\geq 75$  godina) i bolesnica koje nisu bijele rase.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Iskustvo sa predoziranje olaparibom je ograničeno. U malom broju bolesnica koje su uzimale dnevnu dozu od do 900 mg olapariba tijekom 2 dana nisu zabilježene neočekivane nuspojave. Nisu utvrđeni simptomi predoziranja i nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja lijekom Lynparza. U slučaju predoziranja, liječnici se trebaju pridržavati općih suportivnih mjera i liječiti bolesnicu simptomatski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX46

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Olaparib je snažan inhibitor enzima humane poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP-1, PARP-2, i PARP-3) te se pokazalo da inhibira rast odabranih tumorskih staničnih linija *in vitro* i rast tumora *in vivo* kada se koristi u monoterapiji ili u kombinaciji s utvrđenim kemoterapijama.

PARP je neophodan za učinkovit popravak jednolančanih lomova DNK, a važan aspekt popravka potaknutog djelovanjem PARP-a iziskuje da se nakon modifikacije kromatina PARP samostalno modificira i odvoji od DNK kako bi olakšao pristup enzimima koji popravljaju DNK izrezivanjem oštećene baze (engl. *base excision repair*, BER). Nakon što se olaparib veže za aktivno mjesto PARP-a spojenog za DNK, on sprječava odvajanje PARP-a i drži ga pričvršćenim za DNK te tako onemogućuje popravak. U replicirajućim stanicama to uzrokuje i nastanak dvolančanih lomova DNK (engl. *double-strand breaks*, DSB) kada replikacijske vilice naiđu na PARP-DNK adukte. U normalnim se stanicama ti dvolančani lomovi DNK učinkovito popravljaju homolognom rekombinacijom (engl. *homologous recombination repair*, HRR). Kod karcinoma kod kojih nedostaju funkcionalne sastavnice potrebne za homolognu rekombinaciju, kao što su geni *BRCA1* ili *2*, dvolančani lomovi DNK ne mogu se pravilno ili učinkovito popraviti. Umjesto toga se aktiviraju drugi putevi kod kojih često dolazi do pogrešaka, poput klasičnog povezivanja nehomolognih krajeva (engl. *non-homologous end joining*, NHEJ), što povećava genomsku nestabilnost. Nakon nekoliko replikacijskih ciklusa, genomsku nestabilnost može poprimiti neodržive razmjere i dovesti do smrti karcinomske stanice, jer su karcinomske stanice već visoko opterećene oštećenjem DNK u odnosu na normalne stanice. Ako nema mutacija *BRCA1* ili *BRCA2*, popravak homolognom rekombinacijom mogu ometati i drugi mehanizmi, iako uzročna aberacija i penetrantnost nisu potpuno razjašnjeni. Nepostojanje potpuno funkcionalnog puta kojim se odvija popravak homolognom rekombinacijom jedna je od ključnih odrednica osjetljivosti na platinu kod karcinoma jajnika i drugih karcinoma.

U *in vivo* modelima s deficijentnim *BRCA1/2* genom, olaparib primijenjen nakon liječenja platinom usporio je progresiju tumora i produljio ukupno preživljenje u usporedbi s liječenjem samo platinom koje je bilo u korelaciji s razdobljem terapije održavanja olaparibom.

#### Detekcija mutacije *BRCA1/2* gena

Ako je ustanovljena mutacija gena *BRCA1/2*, potrebno ju je provesti u iskusnom laboratoriju uz pomoć primjereno validiranog testa.

Genetsko savjetovanje za bolesnike testirane na mutacije gena podložnosti karcinomu dojke1/2 (*BRCA1/2*) potrebno je provesti u skladu s lokalnim pravilima.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Ispitivanje SOLO2 (D0816C00002)*

Sigurnost i djelotvornost olapariba kao terapije održavanja u liječenju recidiva na platinu osjetljivog karcinoma jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma u bolesnica s germinativnom mutacijom *BRCA1/2* gena ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (SOLO2). U ispitivanju se uspoređivala djelotvornost terapije održavanja lijekom Lynparza (300 mg [2 tablete od 150 mg] dvaput na dan), koja se primjenjivala do progresije bolesti, u odnosu na placebo kod 295 bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog ili endometrioidnog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti (randomizacija u omjeru 2:1 – 196 za olaparib i 99 za placebo) koje su ostvarile odgovor (potpun odgovor [engl. *complete response*, CR] ili djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR]) nakon završetka kemoterapije utemeljene na platini.

Bolesnice koje su primile dva ili više protokola utemeljenih na platini, te kod kojih je recidiv bolesti nastupio > 6 mjeseci nakon završetka prethodne kemoterapije utemeljene na platini uključene su u ispitivanje. Bolesnice prethodno nisu smjele biti liječene olaparibom ni drugim inhibitorom PARP-a. Bolesnice su mogle ranije biti liječene bevacizumabom, osim u protokolu primijenjenom neposredno prije randomizacije.

Sve bolesnice imale su potvrdu germinativne mutacije *BRCA1/2* gena na početku liječenja. Bolesnice s mutacijama *BRCA1/2* gena utvrđene su krvnim testom na germinativne mutacije pomoću lokalnog testa ili testom Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*<sup>®</sup> ili testiranjem tumorskog uzorka lokalnim testom. Velika preslagivanja u *BRCA1/2* genima zabilježena su u 4.7% (14/295) randomiziranih bolesnica.

Demografske karakteristike, i karakteristike na početku liječenja općenito su bile uravnotežene između skupine na olaparibu i skupine na placebo. Medijan godina u obje skupine bio je 56. Karcinom jajnika bio je primarni tumor u > 80% bolesnica. Najčešći histološki tip je bio serozni (> 90%), endometrioidni je zabilježen u 6% bolesnika. U skupini liječenoj olaparibom 55% bolesnica primile su prethodno samo 2 linije liječenja, dok je 45% prethodno primilo 3 ili više linije liječenja. U skupini sa placebo 61% bolesnica prethodno je primilo samo 2 linije liječenja, dok je 39% prethodno primilo 3 ili više linija liječenja. Većina bolesnica bilo je s ECOG funkcionalnim statusom 0 (81%). Interval bez platine bio je >12 mjeseci u 60% i >6-12 mjeseci u 40% bolesnica. Odgovor na prethodnu kemoterapiju platinom bio je potpun u 47% i djelomičan u 53% bolesnica. U skupinama liječenim olaparibom i placebo, 17% i 20% bolesnica prethodno su primile bevacizumab.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su vrijeme od randomizacije do druge progresije ili smrti (PFS2); ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), vrijeme od randomizacije do prekida liječenja ili smrti (engl. *time from randomisation to discontinuation of treatment or death*, TDT), vrijeme od randomizacije do prve sljedeće terapije za karcinom ili smrti (engl. *time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*, TFST), vrijeme od randomizacije do početka druge sljedeće terapije za karcinom ili smrti (engl. *time from randomisation to start of second subsequent anti-cancer therapy or death*, TSST) i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (engl. *health related quality of life*, HRQoL).

Ispitivanje je postiglo primarni cilj i pokazalo klinički važno i statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni ispitivača kod primjene olapariba u odnosu na placebo, uz omjer hazarda (HR) od 0,30 (95% CI: 0,22-0,41; p<0,0001; medijan: 19,1 mjesec uz olaparib naspram 5,5 mjeseci uz placebo). Ispitivačevu ocjenu PFS-a poduprla je zaslijepljena neovisna centralizirana radiološka procjena PFS-a (HR: 0,25; 95% CI: 0,18-0,35; p<0,0001; medijan: 30,2 mjeseca uz olaparib naspram 5,5 mjeseci uz placebo). Nakon 2 godine bolest nije progredirala kod 43% bolesnica liječenih olaparibom u usporedbi sa samo 15% onih koje su primale placebo.

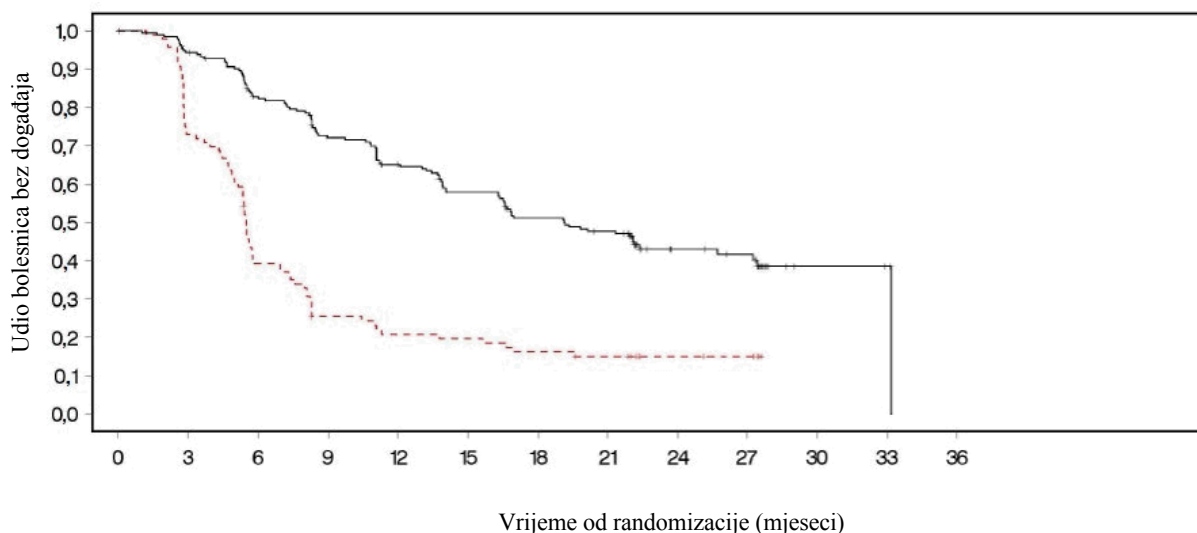
Sažetak mjere ishoda primarnog cilja kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *gBRCA1/2* u ispitivanju SOLO2 prikazan je u Tablici 2 i na Slici 1.

Tablica 2 Sažetak mjere ishoda primarnog cilja kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *gBRCA1/2m* u ispitivanju SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta dvaput na dan	Placebo
<b>PFS (zrelost podataka: 63%)</b>		
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P-vrijednost (dvostrana)	p<0,0001	

<sup>a</sup> HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda. Vrijednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je provedena uz primjenu log-rank testa stratificiranog prema odgovoru na prethodnu kemoterapiju platinom (CR ili PR) i vremenu do progresije bolesti (>6-12 mjeseci i > 12 mjeseci) nakon prethodne kemoterapije utemeljene na platini. PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti

Slika 1 SOLO2: Kaplan-Meierov dijagram za PFS kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *gBRCA1/2m* (zrelost podataka: 63% – ocjena ispitivača)



----- Placebo dvaput na dan .....Olaparib 300 mg dvaput na dan

Broj bolesnica pod rizikom:

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

PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Sekundarne mjere ishoda TFST i PFS2 pokazale su kontinuirano i statistički značajno poboljšanje za olaparib u usporedbi sa placebo (Tablica 3).

Tablica 3 Sažetak ključnih mjera ishoda sekundanog cilja za bolesnice s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *gBRCA1/2m* u ispitivanju SOLO2

	<b>Olaparib 300 mg tableta dvaput na dan</b>	<b>Placebo</b>
<b>TFST (zrelost podataka: 58 %)</b>		
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	27,9 (22,6-ND)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
P-vrijednost* (dvostrana)	p<0,0001	
<b>PFS2 (zrelost podataka: ~40%)</b>		
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	ND (24,1-ND)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P-vrijednost (dvostrana)	p=0,0002	

\* Nije kontrolirana za višestrukost

<sup>a</sup> HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda. Vrijednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je provedena uz primjenu log-rank testa stratificiranog prema odgovoru na prethodnu kemoterapiju platinom (CR ili PR) i vremenu do progresije bolesti (>6-12 mjeseci i > 12 mjeseci) nakon prethodne kemoterapije utemeljene na platini. ND = nije dosegnuto; CI = interval pouzdanosti; PFS2 = vrijeme od randomizacije do druge progresije; TFST = vrijeme od randomizacije do početka prve sljedeće terapije ili smrti.

Među bolesnicama koje su ušle u ispitivanje s mjerljivom bolešću (ciljne lezije na početku ispitivanja), u skupini liječenoj lijekom Lynparza postignuta je stopa objektivnog odgovora od 41% naspram 17% u skupini koja je primala placebo. Među bolesnicama liječenima lijekom Lynparza koje su ušle u ispitivanje s dokazima bolesti (ciljne ili druge lezije na početku ispitivanja), potpun odgovor postiglo je njih 15,0%, dok je isto zabilježeno u 9,1% bolesnica koje su primale placebo.

U vrijeme analize PFS-a, medijan trajanja liječenja bio je 19,4 mjeseca za olaparib i 5,6 mjeseci za placebo. Većina bolesnica nastavila je liječenje početnom dozom od 300 mg olapariba dvaput na dan. Incidencija privremenog prekida doziranja bila je 45,1%, smanjenja doziranja 25,1% i prekida doziranja zbog pojava nuspojava 10,8%. Privremeni prekidi doziranja pojavili su se najčešće u prva tri mjeseca a smanjenje doziranja u prva 3-6 mjeseci liječenja. Najčešće nuspojave koje su dovela do privremenog prekida liječenja ili do smanjenja doziranja su anemija, mučnina i povraćanje.

Podaci o ishodu kojeg su prijavile bolesnice (eng. *Patient-reported outcome, PRO*) pokazuju da nema razlike između bolesnica liječenih olaparibom u usporedbi sa placebo, što je ocjenjivano promjenom početne vrijednosti indeksa za ocjenu ishoda ispitivanja (engl. *Trial Outcome Index, TOI*) i početnog rezultata upitnika za funkcionalnu procjenu terapije za rak jajnika (engl. *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian, FACT-O*).

#### *Ispitivanje 19 (D0810C00019)*

Sigurnost i djelotvornost olapariba kao terapije održavanja u liječenju recidiva na platinu osjetljivog karcinoma jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma nakon liječenja s dva ili više protokola baziranih na platini ispitivani su u velikom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolirana ispitivanju faze II (ispitivanje 19). U ispitivanju se uspoređivala djelotvornost Lynparza kapsula kao terapije održavanja (400 mg [8 kapsula od 50 mg] dvaput na dan), koja se uzimala do progresije bolesti, u odnosu na placebo kod 265 bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti (136 bolesnica primalo je olaparib, a 129 placebo) koje su ostvarile odgovor (CR ili PR) nakon završetka kemoterapije koja je sadržavala platinu. Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.0 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su OS, stopu kontrole bolesti (engl. *disease control rate, DCR*), koja se definirala kao potvrđen CR/PR + SB (stabilna bolest), HRQoL i simptome povezane s bolešću. Provedene su i eksploracijske analize TFST-a i TSST-a.

Bolesnice kod kojih je recidiv bolesti nastupio > 6 mjeseci nakon završetka prethodnog liječenja kemoterapije utemeljene na platini uključene su u ispitivanje. Za uključivanje nije bio potreban dokaz o mutaciji *BRCA1/2* gena (*BRCA* status za neke bolesnice je određen retrospektivno). Bolesnice prethodno nisu smjele biti liječene olaparibom ni drugim inhibitorom PARP-a. Bolesnice su mogle ranije biti liječene bevacizumabom, osim u protokolu primijenjenom neposredno prije randomizacije. Kod progresije poslije liječenja olaparibom, ponovno liječenje olaparibom nije bilo dopušteno.

Bolesnice s mutacijama *BRCA1/2* gena identificirane su krvnim testom na germinativne mutacije pomoću lokalnog testa ili testa Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*<sup>®</sup> ili testiranjem tumorskog uzorka pomoću koji je provodio kompanija Foundation Medicine. Velika preslagivanja u *BRCA1/2* genima zabilježene su u 7,4% (10/136) randomiziranih bolesnica.

Demografske karakteristike, i karakteristike na početku liječenja općenito su bile uravnotežene između skupine na olaparibu i skupine na placebo. Medijan dobi u obje skupine bio je 59 godina. Karcinom jajnika bio je primarni tumor u 86% bolesnica. U skupini liječenoj olaparibom 44% bolesnica prethodno su primile samo 2 linije liječenja, dok je 56% prethodno primilo 3 ili više linije liječenja. U skupini sa placebo 49% bolesnica prethodno je primilo samo 2 linije liječenja, dok je 51% prethodno primilo 3 ili više linija liječenja. Većina bolesnica bila je s ECOG funkcionalnim statusom 0 (77%). Interval bez platine bio je >12 mjeseci u 60% i >6-12 mjeseci u 40% bolesnica. Odgovor na prethodnu kemoterapiju platinom bio je potpun u 45% i djelomičan u 55% bolesnica. U skupinama liječenim olaparibom i placebo, 6% i 5% bolesnica prethodno su primile bevacizumab.

Ispitivanje je postiglo primarni cilj i pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a kod primjene olapariba u odnosu na placebo u ukupnoj populaciji, uz HR od 0,35 (95% CI: 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; medijan: 8,4 mjeseca uz olaparib naspram 4,8 mjeseci uz placebo). U trenutku završne analize (datum prestanka prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.) pri zrelosti podataka od 79% omjer hazarda za OS za olaparib u odnosu na placebo iznosio je 0,73 (95% CI: 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [nije postignuta unaprijed specificirana razina značajnosti od  $< 0,0095$ ]; medijan: 29,8 mjeseci uz olaparib naspram 27,8 mjeseci uz placebo). U skupini liječenoj olaparibom, 23,5% ( $n = 32/136$ ) bolesnica nastavilo je liječenje tijekom  $\geq 2$  godine u usporedbi sa 3,9% ( $n = 5/128$ ) bolesnica koje su primale placebo. Iako je broj bolesnica ograničen, 13,2% ( $n = 18/136$ ) bolesnica u skupini liječenoj olaparibom nastavilo je liječenje tijekom  $\geq 5$  godina u usporedbi sa 0,8% ( $n = 1/128$ ) bolesnica koje su primale placebo.

Unaprijed planirana analiza podskupina pokazala je da su bolesnice oboljele od karcinoma jajnika s mutacijom *BRCA1/2* gena ( $n = 136$ ; 51,3%; uključujući 20 bolesnica kod kojih je pronađena somatska tumorska mutacija *BRCA1/2* gena) činile podskupinu koja je imala najveću kliničku korist od monoterapije održavanja olaparibom. Korist je također opažena u bolesnica sa *BRCA1/2* divljim tipom/varijante nepoznatog značaja (*eng. BRCA wild-type/variants of uncertain significance*, *BRCA1/2 wt/VUS*), iako u manjem opsegu. Nije postojala strategija za višestruko testiranje u analizama podskupina, pa su sve  $p$ -vrijednosti nominalne.

Sažetak mjere ishoda primarnog cilja kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *BRCA1/2* gena i sa *BRCA1/2 wt/VUS* u ispitivanju 19 prikazan je u Tablici 4, a za sve bolesnice iz ispitivanja 19 u Tablici 4 te na Slici 2.

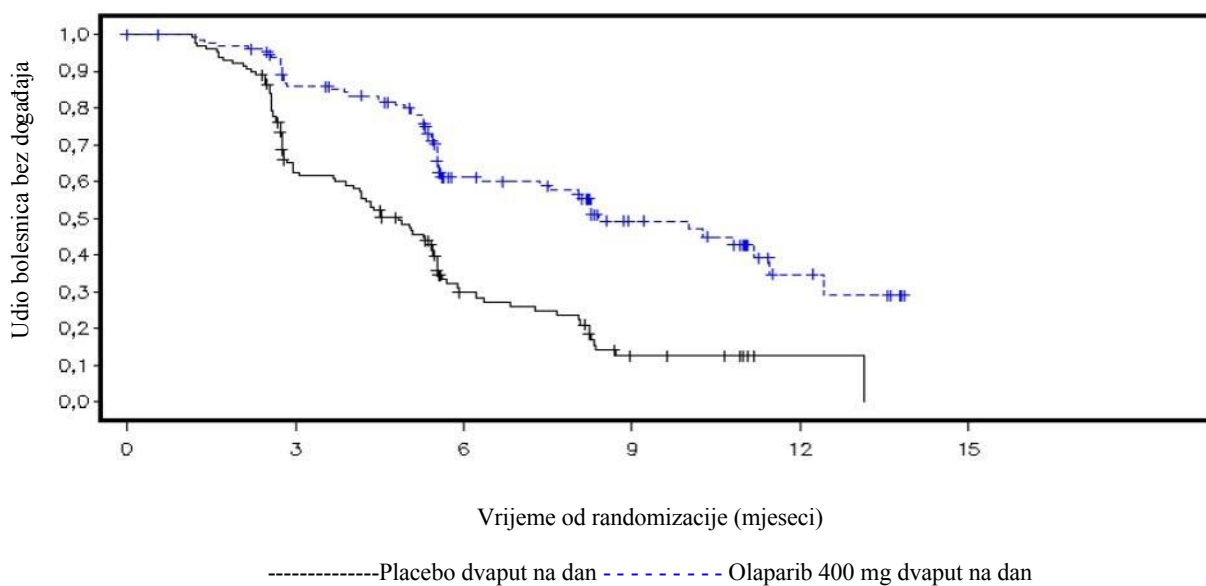
Tablica 4 Sažetak mjere ishoda primarnog cilja kod svih bolesnica i bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *BRCA1/2* gena i s *BRCA1/2 wt/VUS* u ispitivanju 19

	Sve bolesnice <sup>a</sup>		Bolesnice s mutacijom <i>BRCA1/2</i> gena		Bolesnice s <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo
<b>PFS – završni datum prikupljanja podataka: 30. lipnja 2010.</b>						
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-ND)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-vrijednost (dvostrana)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>a</sup> Skupina sve bolesnice se sastoji od sljedećih podskupina: bolesnice s mutacijom *BRCA1/2* gena, bolesnice s *BRCA1/2 wt/VUS* i bolesnice s nepoznatim *BRCA1/2* statusom (11 bolesnica kojima nije poznat status, nisu prikazane kao posebna podskupina u tablici).

<sup>b</sup> HR = omjer hazarda. Vrijednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je provedena uz primjenu Coxova modela proporcionalnog hazarda s faktorima za liječenje, etničko podrijetlo, osjetljivost na platinu i odgovor na posljednju terapiju platinom.  
PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti;

Slika 2 Ispitivanje 19: Kaplan-Meierov dijagram za PFS u FAS-u (zrelost podataka: 58% – ocjena ispitivača); završni datum prikupljanja podataka: 30. lipnja 2010.



Broj bolesnica pod rizikom:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg 2x na dan
129	72	24	7	1	0	Placebo

FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup podataka za analizu; PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Sažetak ključnih mjera ishoda sekundarnog cilja za bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *BRCA1/2* gena i sa *BRCA1/2 wt/VUS* u ispitivanju 19 prikazan je u Tablici 5 a za sve bolesnice u ispitivanju 19 u Tablici 5 i Slici 3.

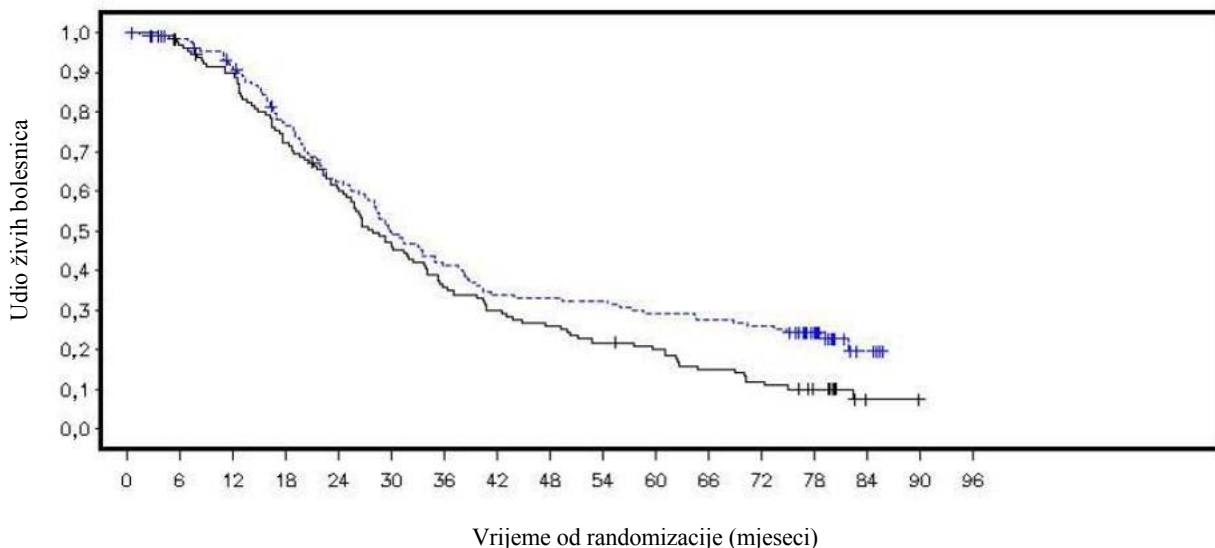


Tablica 5 Sažetak ključnih mjera ishoda sekundarnog cilja za sve bolesnice i za bolesnice sa recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika i mutacijom *BRCA1/2* gena i s *BRCA1/2 wt/VUS* u ispitivanju 19

	Sve bolesnice <sup>a</sup>		Bolesnice s mutacijom <i>BRCA1/2</i> gena		Bolesnice s <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo	Olaparib 400 mg kapsule dvaput na dan	Placebo
<b>OS – završni datum prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.</b>						
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-vrijednost* (dvostrana)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<b>TFST – završni datum prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.</b>						
Broj događaja: ukupan broj bolesnica (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Medijan vremena (mjeseci) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-vrijednost* (dvostrana)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

- \* Nije postojala strategija za višestruko testiranje za analize podskupina niti za TFST kod svih bolesnica.
- <sup>a</sup> Skupina sve bolesnice sastojala se od sljedećih podskupina: bolesnice s mutacijom *BRCA1/2* gena, bolesnice s s *BRCA1/2 wt/VUS* i bolesnica sa nepoznatim *BRCA1/2* statusom (11 bolesnica kojima nije poznat status, nisu prikazane kao posebna podskupina u tablici).
- <sup>b</sup> HR = omjer hazarda. Vrijednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je provedena uz primjenu Coxova modela proporcionalnog hazarda s faktorima za liječenje, etničko podrijetlo, osjetljivost na platinu i odgovor na posljednju terapiju platinom.
- <sup>c</sup> Približno jedna četvrtina bolesnica koje su uzimale placebo iz podskupine bolesnica s mutacijom *BRCA* gena (14/62; 22,6%) naknadno je primila inhibitor PARP-a.  
OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; TFST = vrijeme od randomizacije do početka prve sljedeće terapije ili smrti.

Slika 3 Ispitivanje 19: Kaplan-Meierov dijagram za OS u FAS-u (zrelost podataka: 79%); završni datum prikupljanja podataka: 9. svibnja 2016.



Broj bolesnica pod rizikom:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib 400 mg 2x na dan
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

FAS = potpuni skup podataka za analizu; OS = ukupno preživljenje

U vrijeme analize PFS-a medijan trajanja liječenja bio je 8 mjeseci za olaparib i 4 mjeseca za placebo. Većina bolesnica nastavila je liječenje početnom dozom od 400 mg olapariba dvaput na dan. Incidencija privremenog prekida doziranja bila je 34,6%, smanjenja doziranja 25,7% i prekida doziranja zbog pojava nuspojava 5,9%. Privremeni prekid doziranja i smanjenje doze pojavili su se najčešće u prva tri mjeseca. Najčešće nuspojave koje su dovela do privremenog prekida liječenja ili do smanjenja doziranja su mučnina, anemija, povraćanje, neutropenija i umor. Incidencija nuspojave anemije bio je 22,8% (stupanj  $\geq 3$  7,4%).

Podaci o ishodu kojeg su prijavile bolesnice (*eng. Patient-reported outcome, PRO*) pokazuju da nema razlike između bolesnica liječenih olaparibom u usporedbi sa placebo, što je ocjenjivano stopama poboljšanja i pogoršanja indeksa za ocjenu ishoda ispitivanja (TOI) i ukupnog rezultata na upitniku za funkcionalnu procjenu terapije za rak jajnika (FACT-O).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lynparza u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu jajnika (osim rabdomiosarkoma i tumora zametnih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetiku olapariba u obliku tableta u dozi od 300 mg karakteriziraju prividan plazmatski klirens od  $\sim 7$  l/h, prividan volumen distribucije od  $\sim 158$  l i terminalni poluvijek od 15 sati. Nakon primjene višestrukih doza primijećen je omjer kumulacije (AUC) od 1,8 dok je farmakokinetika u maloj mjeri bila ovisna o vremenu.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene olapariba u obliku tableta (2 x 150 mg), apsorpcija je brza, a medijan vršnih koncentracija u plazmi obično se postiže 1,5 sati nakon primjene doze.

Istodobna primjena s hranom usporila je brzinu apsorpcije olapariba ( $t_{max}$  je nastupio 2,5 sati kasnije, a  $C_{max}$  se smanjio za približno 21%), ali to nije značajno utjecalo na njezin opseg (AUC se povećao za 8%). Stoga se Lynparza može uzimati neovisno o hrani (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

*In vitro* vezivanje za proteine u plazmi pri koncentraciji od 10 µg/ml, koja približno odgovara  $C_{max}$ , iznosi približno 82%.

Vezivanje olapariba za proteine u plazmi ljudi *in vitro* ovisilo je o dozi; vezani udio iznosio je približno 91% pri koncentraciji od 1 µg/ml, a smanjio se na 82% pri 10 µg/ml te 70% pri 40 µg/ml. Udio olapariba vezanog za albumin u otopinama pročišćenih proteina iznosio je približno 56% i nije ovisio o koncentracijama olapariba. U istom je testu udio vezan za alfa-1-kiseli glikoprotein pri koncentraciji od 10 µg/ml iznosio 29%, uz trend smanjenog vezivanja pri višim koncentracijama.

### Biotransformacija

Pokazalo se da su *in vitro* CYP3A4/5 glavni enzimi odgovorni za metabolizam olapariba (vidjeti dio 4.5).

Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -olapariba bolesnicama, olaparib je u neizmijenjenu obliku činio glavninu cirkulirajuću radioaktivnost u plazmi (70%) te je bio glavna komponentna pronađena i u mokraći (15% doze) i u fecesu (6% doze). Metabolizam olapariba je opsežan. Glavnina metabolizma mogla se pripisati oksidacijskim reakcijama, nakon kojih je određen broj novonastalih komponenti prošao kroz glukuronidnu ili sulfatnu konjugaciju. U plazmi, mokraći odnosno fecesu pronađeno je čak do 20, 37 odnosno 20 metabolita, a većina njih činila je < 1% primijenjene doze. Piperazin-3-ol otvorena prstena i dva mono-oksigenirana metabolita (svaki ~10%) bili su glavne cirkulirajuće komponente, a jedan od dvaju mono-oksigeniranih metabolita bio je i glavni metabolit pronađen u izlučevinama (6% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 5% u fecesu).

*In vitro* je olaparib neznatno inhibirao ili nije inhibirao UGT2B7 ni CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 2E1 pa se ne očekuje da bi mogao djelovati kao klinički značajan i o vremenu ovisan inhibitor nekoga od tih CYP enzima. Olaparib je inhibirao UGT1A1 *in vitro*, ali PBPk (engl. *physiologically based pharmacokinetic*) simulacije pokazuju da to nije klinički važno. *In vitro* je olaparib supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a, međutim nije vjerojatno da je to klinički značajno (vidjeti dio 4.5).

*In vitro* podaci pokazuju i da olaparib nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ili MRP2, i da nije inhibitor OATP1B3, OAT1 ili MRP2.

### Eliminacija

Nakon jednokratne doze  $^{14}C$ -olapariba, ~86% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je unutar 7-dnevnog razdoblja prikupljanja uzoraka, pri čemu je ~44% radioaktivnosti pronađeno u mokraći, a ~42% u fecesu. Većina materijala izlučena je u obliku metabolita.

### Posebne populacije

Dob, tjelesna težina i rasa bolesnice (uključujući bijelu rasu i japansko podrijetlo) nisu bile značajne kovarijante u populacijskim farmakokinetičkim analizama.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Kod bolesnica s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min), AUC se povećao za 24% i  $C_{max}$  za 15% u usporedbi s bolesnicama s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnica s blagim oštećenjem bubrežne funkcije prilagodba doze lijeka Lynparza nije potrebna.

U bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min), AUC se povećao za 44% i  $C_{max}$  za 26% u usporedbi s bolesnicama s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnica s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze lijeka Lynparza (vidjeti dio 4.2).

Nema podataka o primjeni kod bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 30 ml/min).

#### Oštećenje jetrene funkcije

Kod bolesnica s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija A), AUC se povećao za 15% i  $C_{max}$  za 13% a u bolesnica sa umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija B), AUC se povećao za 8% i  $C_{max}$  se smanjio za 13% u usporedbi s bolesnicama s normalnom jetrenom funkcijom. Kod bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije prilagodba doze lijeka Lynparza nije potrebna (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o primjeni kod bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasifikacija C).

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika olapariba u pedijatrijskih bolesnica.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Genotoksičnost

Olaparib nije pokazao mutageni potencijal, ali je bio klastogen u stanicama sisavaca *in vitro*. Nakon peroralne primjene u štakora, olaparib je inducirao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži. Ta je klastogenost u skladu s poznatom farmakologijom olapariba te ukazuje na potencijalnu genotoksičnost kod ljudi.

#### Toksičnost ponovljenih doza

U istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima u trajanju do 6 mjeseci, svakodnevne peroralne doze olapariba dobro su se podnosile. Glavni primarni ciljni organ za toksičnost kod obje je vrste bila koštana srž, a primijećene su i s time povezane promjene hematoloških parametara u perifernoj krvi. Te su se promjene povukle unutar 4 tjedna nakon prestanka primjene. Kod štakora su primijećeni i minimalni degenerativni učinci na probavni sustav. Ti su nalazi primijećeni kod izloženosti manjih od kliničkih. Ispitivanja na stanicama ljudske koštane srži također su pokazala da direktna izloženost olaparibu može uzrokovati toksičnost na stanice koštane srži u *ex vivo* testovima.

#### Reproduktivna toksičnost

U istraživanju plodnosti ženki štakora, u kojem se lijek primjenjivao do implantacije, nije bilo utjecaja na sposobnost parenja i stopu graviditeta unatoč tomu što je kod nekih životinja primijećeno produljenje estrusnih ciklusa. Međutim, zabilježeno je blago smanjenje preživljenja embrija/fetusa.

U istraživanjima embriofetalnog razvoja na štakorima, i kod doza koje nisu izazvale značajnu toksičnost majke, olaparib je smanjio preživljenje embrija/fetusa i tjelesnu težinu ploda te je uzrokovao abnormalnosti u razvoju ploda, uključujući velike malformacije očiju (npr. anoftalmija, mikroftalmija), malformacije kralježaka/rebra, te malformacije unutarnjih organa i kostura.

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti olapariba.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kopovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
manitol  
natrijev stearilfumarat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza

makrogol 400

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crni (E172) (samo tablete od 150 mg)

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al neperforirani blister koji sadrži 8 filmom obloženih tableta.

Veličine pakiranja:

56 filmom obloženih tableta (7 blistera).

Višestruko pakiranje koje sadrži 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švedska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca UK Limited  
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Ujedinjeno  
Kraljevstvo

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### • Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

### • Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### • Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
PAES: Kako bi se dodatno potvrdila djelotvornost olapariba kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti s BRCA mutacijom, nositelj odobrenja treba predati rezultate ispitivanja D0816C00002, randomiziranog dvostruko slijepog, placebom kontroliranog, multicentričnog ispitivanja faze III.	
Izvješće kliničkog ispitivanja treba predati do:	lipnja 2020.
PAES: Kako bi se dodatno definirala djelotvornost olapariba kod bolesnica s	



<p>recidivom na platinu osjetljivog seroznog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti sa somatskom BRCA mutacijom, nositelj odobrenja treba provesti i predati rezultate, otvorenog, ne-randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze IV s jednom skupinom kod bolesnica s recidivom karcinoma jajnika osjetljivog na platinu koje u potpunosti ili djelomično odgovaraju na kemoterapiju temeljenu na platini, i koje imaju germinativne ili somatske BRCA mutacije s gubitkom funkcije.</p> <p>Izvešće kliničkog ispitivanja treba predati do:</p>	<p>rujna 2018.</p>
<p>PAES: Kako bi se dodatno definirala djelotvornost olapariba kod bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika visokog stupnja nediferenciranosti sa negerminativnom mutacijom <i>BRCA</i> gena, u uvjetima održavanja i istražilo prediktivne biomarkere unutar navedene skupine bolesnica, nositelj odobrenja treba predati rezultate otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze IIIb, s jednom skupinom, u kojem se ispituje terapija održavanja u bolesnica s recidivom na platinu osjetljivog karcinoma jajnika sa negerminativnom mutacijom <i>BRCA</i> gena koje su imale potpuni ili djelomičan odgovor na prethodu terapiju koja je bazirana na platini, D0816C00020 (OPINION).</p> <p>Izvešće kliničkog ispitivanja treba predati do:</p>	<p>lipnja 2021.</p>

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 50 mg tvrde kapsule  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

448 kapsula (4 boce sa 112 kapsula)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza tablete ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA/NALJEPNICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 50 mg tvrde kapsule  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula  
112 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza tablete ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 100 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 150 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – uključuje plavi okvir**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 100 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – uključuje plavi okvir**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 150 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje: 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA – bez plavog okvira**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 100 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA – bez plavog okvira**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 150 mg filmom obložene tablete  
olaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg olapariba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smijete početi uzimati Lynparza kapsule ako Vam to nije rekao Vaš liječnik.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/959/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

lynparza 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 100 mg tablete  
olaparib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lynparza 150 mg tablete  
olaparib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lynparza 50 mg tvrde kapsule olaparib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Lynparza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lynparza
3. Kako uzimati lijek Lynparza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lynparza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Lynparza i za što se koristi**

##### **Što je Lynparza i kako djeluje**

Lynparza sadrži djelatnu tvar olaparib. Olaparib je vrsta lijeka za liječenje raka koja se naziva inhibitorom PARP-a (inhibitor poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraze).

U bolesnica s mutacijama (promjenama) u određenim genima zvanima *BRCA* (*'BReast CAncer gene'*, gen za rak dojke) koje imaju rizik za razvoj određenih oblika raka, inhibitori PARP-a mogu potaknuti smrt stanica raka blokirajući enzim koji pomaže u popravku DNK.

##### **Za što se Lynparza koristi**

Lynparza se koristi za liječenje jedne vrste raka jajnika koji se naziva "rak jajnika s mutacijom *BRCA* gena". Koristi se nakon što je rak odgovorio na prethodno liječenje standardnom kemoterapijom utemeljenom na platini. Pretragom se utvrđuje imate li rak s mutacijom *BRCA* gena.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lynparza**

##### **Nemojte uzimati lijek Lynparza:**

- ako ste alergični na olaparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite (pogledajte dio 2. za više informacija)

Nemojte uzimati lijek Lynparza ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete lijek Lynparza.

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Lynparza:

- ako imate nizak broj krvnih stanica na pretragama. To može biti nizak broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili nizak broj krvnih pločica. Pogledajte dio 4. za više informacija o tim nuspojavama, uključujući znakove i simptome na koje morate pripaziti (primjerice, vrućica ili infekcija, pojava modrica ili krvarenje). Rijetko, to može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži, kao što su 'mijelodisplastični sindrom' (MDS) ili 'akutna mijeloična leukemija' (AML).
- ako primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma nedostatka zraka, kašlja ili piskanja pri disanju. Malen broj bolesnika liječenih lijekom Lynparza prijavilo je upalu pluća (pneumonitis). Pneumonitis je ozbiljna bolest koja često zahtijeva bolničko liječenje.

Ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Lynparza.

## Pretrage i kontrole

Liječnik će provoditi krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Lynparza.

Napravit ćete krvne pretrage:

- prije liječenja
  - svaki mjesec tijekom prvih godinu dana liječenja
  - u redovitim intervalima (koje odredi Vaš liječnik) nakon prve godine liječenja.
- Ako broj krvnih stanica padne na nisku razinu, možda će Vam biti potrebna transfuzija krvi (tijekom koje ćete primiti novu krv ili krvni derivat dobiven od darivatelja krvi).

## Drugi lijekovi i Lynparza

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Naime, Lynparza može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Lynparza.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili planirate uzeti neki od sljedećih lijekova:

- bilo koji drugi lijek za liječenje raka
- cjepivo ili lijek koji potiskuje imunost sustav, jer će Vas možda trebati pažljivo nadzirati
- itrakonazol, flukonazol - koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- inhibitore proteaze pojačane ritonavirovom ili kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - koriste se za liječenje virusnih infekcija, uključujući HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu (TBC)
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - koriste se za smirenje te za liječenje napadaja i epilepsije
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) - uglavnom se koristi za liječenje depresije
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – koriste se za liječenje srčanih poremećaja ili visokog krvnog tlaka
- bosentan – koristi se za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- statini, na primjer simvastain, pravastatin, rosuvastatin – koriste se za snižavanje razine kolesterola u krvi
- dabigatran – koristi se za razrjeđivanje krvi
- glibenklamid, metformin, repaglinid – koriste se za liječenje šećerne bolesti



- ergot-alkaloidi – koriste se za liječenje migrena i glavobolja
- fentanil – koristi se za liječenje maligne boli
- pimozid, kvetiapin – koriste se za liječenje psihičkih tegoba
- cisaprid – koristi se za liječenje želučanih tegoba
- kolhicin – koristi se za liječenje gihta
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – koriste se za supresiju imunološkog sustava
- metotreksat – koristi se za liječenje raka, reumatoidnog artritisa i psorijaze

Recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova ili neki drugi lijek. Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu utjecati na lijek Lynparza.

### **Lynparza s pićem**

Nemojte piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Lynparza. Može utjecati na način djelovanja lijeka.

### **Kontracepcija, trudnoća i dojenje**

- Ne smijete uzimati lijek Lynparza ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, jer on može naškoditi nerođenu djetetu.
- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja ovim lijekom i još 1 mjesec nakon što uzmete posljednju dozu lijeka Lynparza. Nije poznato može li Lynparza utjecati na učinkovitost nekih hormonskih kontraceptiva. Recite svome liječniku ako uzimate hormonski kontraceptiv jer će Vam on možda preporučiti da koristite i dodatnu, nehormonsku metodu kontracepcije.
- Morate napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Lynparza, redovito za vrijeme trajanja liječenja te 1 mjesec nakon što uzmete posljednju dozu lijeka Lynparza. Ako zatrudnite tijekom tog razdoblja, morate se odmah obratiti svom liječniku.
- Nije poznato izlučuje li se Lynparza u majčino mlijeko. Nemojte dojiti dok uzimate lijek Lynparza niti 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka Lynparza. Ako planirate dojiti, obavijestite o tome svog liječnika.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lynparza može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako tijekom liječenja lijekom Lynparza primijetite omaglicu, slabost ili umor, nemojte upravljati vozilom, rukovati alatom niti raditi sa strojevima.

## **3. Kako uzimati lijek Lynparza**

Liječnik Vam je propisao Lynparza **kapsule**. Imajte na umu da je Lynparza dostupna i u obliku **tablete** od 100 mg i 150 mg.

- Doze Lynparza kapsula i tableta nisu iste.
- Uzimanje pogrešne doze ili tablete umjesto kapsule može dovesti do toga da Lynparza ne djeluje kako bi trebala ili uzrokovati više nuspojava.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

### **Kako uzeti lijek**

- Uzmite jednu dozu lijeka Lynparza (8 kapsula) kroz usta s vodom, jedanput ujutro i jedanput navečer.
- Uzmite lijek Lynparza najmanje jedan sat nakon obroka. Nemojte jesti po mogućnosti do 2 sata nakon uzimanja lijeka Lynparza.

### **Koliko lijeka uzeti**

- Liječnik će Vam reći koliko kapsula lijeka Lynparza trebate uzeti. Važno je da svaki dan uzmete ukupnu preporučenu dozu. Nastavite uzimati lijek onoliko dugo koliko Vam kažu liječnik,

- ljekarnik ili medicinska sestra.
- Uobičajena preporučena doza je 8 kapsula (400 mg) dvaput na dan kroz usta (ukupno 16 kapsula svakoga dana).

**Liječnik će Vam možda propisati drugačiju dozu:**

- ako imate bubrežnih tegoba. Liječnik će Vam reći da uzimate 6 kapsula (300 mg) dvaput na dan – ukupno 12 kapsula svakoga dana.
- ako uzimate određene lijekove koji mogu utjecati na lijek Lynparza (pogledajte dio 2.)
- ako se tijekom uzimanja lijeka Lynparza pojave određene nuspojave (pogledajte dio 4.). Liječnik će Vam možda smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, bilo nakratko ili trajno.

**Ako uzmete više lijeka Lynparza nego što ste trebali**

Ako uzmete veću dozu lijeka Lynparza od uobičajene, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.

**Ako ste zaboravili uzeti lijek Lynparza**

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lynparza, uzmite sljedeću uobičajenu dozu prema predviđenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svome liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:**

**Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

- nedostatak zraka, izrazit umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca - to mogu biti simptomi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemija)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (npr. koprivnjača, teškoće pri disanju ili gutanju i omaglica, koje su znakovi i simptomi reakcije preosjetljivosti)

**Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje
- umor ili slabost
- probavne smetnje ili žgaravica (dispepsija)
- gubitak teka
- glavobolja
- promjene okusa hrane (disgeuzija)
- omaglica
- kašalj
- proljev – ako postane težak, odmah se obratite svom liječniku

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip ili osip koji svrbi na natečenoj, crvenoj koži (dermatitis)
- upala sluznice usta (stomatitis)
- bol u području trbuha, ispod rebara (bol u gornjem dijelu abdomena)

**Česte** nuspojave koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga:

- smanjen broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija) – možda ćete primijetiti sljedeće simptome:
  - modrice ili krvarenje koje traje dulje nego inače ako se ozlijedite
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija ili limfopenija), koji može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcije, a može biti praćen vrućicom
- povišena razina kreatinina u krvi – tom se pretragom provjerava kako rade bubrezi

**Manje česte** nuspojave koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga:

- povećanje veličine crvenih krvnih stanica (nije praćeno nikakvim simptomima)

Liječnik će provoditi krvne pretrage svaki mjesec tijekom prvih godinu dana liječenja i u redovitim razmacima nakon toga. Liječnik će Vam reći ako dođe do bilo kakvih promjena u nalazima krvnih pretraga koje bi mogle zahtijevati liječenje.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, odmah se obratite svom liječniku.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Lynparza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Odbacite svaku Lynparza kapsulu koja je bila zamrznuta.

Ako želite, Lynparza kapsule možete čuvati izvan hladnjaka (na temperaturi ispod 30°C) do 3 mjeseca. Nakon tog razdoblja, odbacite svaku kapsulu koja nije iskorištena. Preporuča se da zabilježite datum kada ste izvadili kapsule iz hladnjaka i datum nakon kojeg ih je potrebno odbaciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lynparza sadrži**

Djelatna tvar je olaparib. Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg olapariba.

Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:

- Sadržaj kapsule: makrogol[32]glicerollaurat
- Ovojnica kapsule: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), gelan guma (E418), kalijev acetat
- Tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172)

## **Kako Lynparza izgleda i sadržaj pakiranja**

Lynparza je bijela, neprozirna tvrda kapsula s oznakom "OLAPARIB 50 mg" i logom tvrtke AstraZeneca otisnutima crnom tintom.

Lynparza dolazi u plastičnim HDPE bocama koje sadrže 112 tvrdih kapsula. Jedno pakiranje sadrži 448 kapsula (4 boce sa 112 kapsula).

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **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

**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

**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 Limited  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lynparza 100 mg filmom obložene tablete Lynparza 150 mg filmom obložene tablete olaparib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojave, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Lynparza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lynparza
3. Kako uzimati lijek Lynparza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lynparza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Lynparza i za što se koristi**

##### **Što je Lynparza i kako djeluje**

Lynparza sadrži djelatnu tvar olaparib. Olaparib je vrsta lijeka za liječenje raka koja se naziva inhibitorom PARP-a (inhibitor poli [adenozin difosfat-riboza] polimeraze).

Inhibitori PARP-a mogu uništiti stanice raka koje ne mogu uspješno popraviti oštećenje DNK. Te specifične stanice raka mogu se utvrditi:

- na temelju odgovora na kemoterapiju platinom
- traženjem neispravnih gena za popravak DNK, kao što su geni *BRCA* ('*BR*east *C*ancer *g*ene' – gen za rak dojke)

##### **Za što se Lynparza koristi**

Lynparza se koristi za liječenje raka jajnika koji se vratio (recidiv). Može se koristiti nakon što je rak odgovorio na prethodno liječenje standardnom kemoterapijom utemeljenom na platinu.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lynparza

### Nemojte uzimati lijek Lynparza:

- ako ste alergični na olaparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite (pogledajte dio 2. za više informacija)

Nemojte uzimati lijek Lynparza ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete lijek Lynparza.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Lynparza:

- ako imate nizak broj krvnih stanica na pretragama. To može biti nizak broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili nizak broj krvnih pločica. Pogledajte dio 4. za više informacija o tim nuspojavama, uključujući znakove i simptome na koje morate pripaziti (primjerice, vrućica ili infekcija, pojava modrica ili krvarenje). Rijetko, to može biti znak ozbiljnijih problema s koštanom srži, kao što su 'mijelodisplastični sindrom' (MDS) ili 'akutna mijeloična leukemija' (AML).
- ako primijetite pojavu novih ili pogoršanje postojećih simptoma nedostatka zraka, kašlja ili piskanja pri disanju. Malen broj bolesnika liječenih lijekom Lynparza prijavilo je upalu pluća (pneumonitis). Pneumonitis je ozbiljna bolest koja često zahtijeva bolničko liječenje.

Ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom liječenja lijekom Lynparza.

### Pretrage i kontrole

Liječnik će provoditi krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Lynparza.

Napravit ćete krvne pretrage:

- prije liječenja
- svaki mjesec tijekom prvih godinu dana liječenja
- u redovitim intervalima (koje odredi Vaš liječnik) nakon prve godine liječenja.

Ako broj krvnih stanica padne na nisku razinu, možda će Vam biti potrebna transfuzija krvi (tijekom koje ćete primiti novu krv ili krvni derivat dobiven od darivatelja krvi).

### Drugi lijekovi i Lynparza

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Naime, Lynparza može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Lynparza.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili planirate uzeti neki od sljedećih lijekova:

- bilo koji drugi lijek za liječenje raka
- cjepivo ili lijek koji potiskuje imunost, jer će Vas možda trebati pažljivo nadzirati
- itrakonazol, flukonazol - koristi se za liječenje gljivičnih infekcija
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- inhibitore proteaze pojačane ritonavirovom ili kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - koriste se za liječenje virusnih infekcija, uključujući HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu (TBC)
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital - koriste se za smirenje te za liječenje napadaja i epilepsije

- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) - uglavnom se koristi za liječenje depresije
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – koriste se za liječenje srčanih poremećaja ili visokog krvnog tlaka
- bosentan – koristi se za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- statini, na primjer simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – koriste se za snižavanje razine kolesterola u krvi
- dabigatran – koristi se za razrjeđivanje krvi
- glibenklamid, metformin, repaglinid – koriste se za liječenje šećerne bolesti
- ergot-alkaloidi – koriste se za liječenje migrena i glavobolja
- fentanil – koristi se za liječenje maligne boli
- pimizid, kvetiapin – koriste se za liječenje psihičkih tegoba
- cisaprid – koristi se za liječenje želučanih tegoba
- kolhicin – koristi se za liječenje gihta
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – koriste se za supresiju imunološkog sustava
- metotreksat – koristi se za liječenje raka, reumatoidnog artritisa i psorijaze

Recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova ili neki drugi lijek. Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu utjecati na lijek Lynparza.

### Lynparza s pićem

Nemojte piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Lynparza. Može utjecati na način djelovanja lijeka.

### Kontracepcija, trudnoća i dojenje

- Ne smijete uzimati lijek Lynparza ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, jer on može naškoditi nerođenu djetetu.
- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja ovim lijekom i još 1 mjesec nakon što uzmete posljednju dozu lijeka Lynparza. Nije poznato može li Lynparza utjecati na učinkovitost nekih hormonskih kontraceptiva. Recite svome liječniku ako uzimate hormonski kontraceptiv jer će Vam on možda preporučiti da koristite i dodatnu, nehormonsku metodu kontracepcije.
- Morate napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Lynparza, redovito za vrijeme trajanja liječenja te 1 mjesec nakon što uzmete posljednju dozu lijeka Lynparza. Ako zatrudnite tijekom tog razdoblja, morate se odmah obratiti svom liječniku.
- Nije poznato izlučuje li se Lynparza u majčino mlijeko. Nemojte dojiti dok uzimate lijek Lynparza niti 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka Lynparza. Ako planirate dojiti, obavijestite o tome svog liječnika.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Lynparza može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako tijekom liječenja lijekom Lynparza primijetite omaglicu, slabost ili umor, nemojte upravljati vozilom, rukovati alatom niti raditi sa strojevima.

## 3. Kako uzimati lijek Lynparza

Liječnik Vam je propisao Lynparza **filmom obložene tablete**. Imajte na umu da je Lynparza dostupna i u obliku **kapsule** od 50 mg.

- Doze Lynparza tableta i kapsula nisu iste.
- Uzimanje pogrešne doze ili kapsule umjesto tablete može dovesti do toga da Lynparza ne djeluje kako bi trebala ili uzrokovati više nuspojava.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.



### **Kako uzeti lijek**

- Lynparza tablete progutajte cijele, s hranom ili bez nje.
- Uzmite lijek Lynparza jedanput ujutro i jedanput navečer.
- Nemojte žvakati, drobiti, rastapati niti lomiti tablete jer to može utjecati na to koliko će brzo lijek dospjeti u tijelo.

### **Koliko lijeka uzeti**

- Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Lynparza trebate uzeti. Važno je da svaki dan uzmete ukupnu preporučenu dozu. Nastavite uzimati lijek onoliko dugo koliko Vam kažu liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.
- Uobičajena preporučena doza je 300 mg (2 tablete od 150 mg) dvaput na dan – ukupno 4 tablete svakoga dana.

### **Liječnik će Vam možda propisati drugačiju dozu:**

- ako imate bubrežnih tegoba. Liječnik će Vam reći da uzimate 200 mg (2 tablete od 100 mg) dvaput na dan – ukupno 4 tablete svakoga dana.
- ako uzimate određene lijekove koji mogu utjecati na lijek Lynparza (pogledajte dio 2.)
- ako se tijekom uzimanja lijeka Lynparza pojave određene nuspojave (pogledajte dio 4.). Liječnik će Vam možda smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, bilo nakratko ili trajno.

### **Ako uzmete više lijeka Lynparza nego što ste trebali**

Ako uzmete veću dozu lijeka Lynparza od uobičajene, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Lynparza**

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lynparza, uzmite sljedeću uobičajenu dozu prema predviđenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svome liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:**

**Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

- nedostatak zraka, izrazit umor, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca - to mogu biti simptomi sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemija)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (npr. koprivnjača, teškoće pri disanju ili gutanju i omaglica, koje su znakovi i simptomi reakcije preosjetljivosti)

### **Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje
- umor ili slabost
- probavne smetnje ili žgaravica (dispepsija)
- gubitak teka
- glavobolja

- promjene okusa hrane (disgeuzija)
- omaglica
- kašalj
- proljev – ako postane težak, odmah se obratite svom liječniku

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip ili osip koji svrbi na natečenoj, crvenoj koži (dermatitis)
- upala sluznice usta (stomatitis)
- bol u području trbuha, ispod rebara (bol u gornjem dijelu abdomena)

**Česte** nuspojave koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga:

- smanjen broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija) – možda ćete primijetiti sljedeće simptome:
  - modrice ili krvarenje koje traje dulje nego inače ako se ozlijedite
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija ili limfopenija), koji može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcije, a može biti praćen vrućicom
- povišena razina kreatinina u krvi – tom se pretragom provjerava kako rade bubrezi

**Manje česte** nuspojave koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga:

- povećanje veličine crvenih krvnih stanica (nije praćeno nikakvim simptomima)

Liječnik će provoditi krvne pretrage svaki mjesec tijekom prvih godinu dana liječenja i u redovitim razmacima nakon toga. Liječnik će Vam reći ako dođe do bilo kakvih promjena u nalazima krvnih pretraga koje bi mogle zahtijevati liječenje.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, odmah se obratite svom liječniku.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Lynparza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lynparza sadrži**

Djelatna tvar je olaparib.

- Jedna Lynparza 100 mg filmom obloženih tableta sadrži 100 mg olapariba.
- Jedna Lynparza 150 mg filmom obloženih tableta sadrži 150 mg olapariba.

Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:

- Jezgra tablete: kopovidon, bezvodni koloidni silicijev dioksid, manitol, natrijev stearilfumarat
- Ovojnica tablete: hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) (samo tablete od 150 mg)

### **Kako Lynparza izgleda i sadržaj pakiranja**

Lynparza 100 mg tablete su žute do tamnožute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom 'OP100' s jedne strane i bez oznaka s druge strane.

Lynparza 150 mg tablete su zelene do sivozelene, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom 'OP150' s jedne strane i bez oznaka s druge strane.

Lynparza dolazi u pakiranjima koja sadrže 56 filmom obloženih tableta (7 blistera od kojih svaki sadrži 8 tableta), ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**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 Latvijā  
Tel: 371 67377100

**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 Limited  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.