

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg olapariba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bela, neprozorna kapsula velikosti 0 z oznako "OLAPARIB 50 mg" in logom družbe AstraZeneca, natisnjenima s črnim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z mutacijo gena *BRCA* (germinalno ali somatsko), pri katerih je prišlo do ponovitve seroznega epiteljskega raka visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lynparza morajo imeti bolnice potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo gena *BRCA* (gen dovzetnosti za raka dojk), bodisi germinalno bodisi v tumorju. Mutacijsko stanje gena *BRCA* mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo (glejte poglavje 5.1).

Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami gena *BRCA* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 400 mg (osem kapsul) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 800 mg.

Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni. Podatkov o ponovnem zdravljenju z zdravilom Lynparza po poznejši ponovitvi bolezni ni (glejte poglavje 5.1).

Pomembne razlike v odmerjanju med kapsulami in tabletami zdravila Lynparza

Kapsule zdravila Lynparza (50 mg) se ne sme zamenjati s tabletami zdravila Lynparza (100 mg in 150 mg) na podlagi miligrama za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujejo. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko.

Izpuščeni odmerki

Če bolnica izpusti odmerki zdravila Lynparza, mora vzeti naslednji normalni odmerki ob običajno predvidenem času.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravljenje je mogoče prekiniti za obvladanje neželenih učinkov, kot so navzea, bruhanje, driska ali anemija; v poštevek pride zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.8).

V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka je priporočeno zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg).

Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje na 100 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 200 mg).

Prilagoditve odmerka med sočasno uporabo zaviralcev CYP3A

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A ni priporočljiva in razmisliti je treba o drugih učinkovinah. Če je treba sočasno uporabiti močen zaviralec CYP3A, je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza na 150 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 300 mg). Če je treba sočasno uporabiti zmerni zaviralec CYP3A, pa je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne skupine bolnic

Starejši

Starejšim bolnicam začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov o bolnicah, starih 75 let ali več, je malo.

Okvara ledvic

Priporočeni odmerki zdravila Lynparza za bolnice z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg) (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka.

Uporaba zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se sme pri bolnicah s hudo okvaro ledvic uporabiti le, če koristi odtehtajo možna tveganja; bolnicam je potrebno skrbno spremljati delovanje ledvic in neželene dogodke.

Okvara jeter

Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2). Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani.

Bolnice, ki niso belke

Kliničnih podatkov o bolnicah, ki niso belke, je malo. Vendar odmerka ni treba prilagoditi glede na etnično poreklo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lynparza pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo.

Hrana vpliva na absorpcijo olapariba, zato morajo bolnice zdravilo Lynparza vzeti vsaj eno uro po jedi ter po možnosti ne smejo jesti do 2 uri po uporabi zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematotoksični učinki

Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevtropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevalo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku (koncentracije hemoglobina, trombocitov in nevtrofilcov morajo biti stopnje 1 ali manj po CTCAE). Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Pojavnost mielodisplastičnega sindroma/akutne mieloične levkemije (MDS/AML - myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia) je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja, < 1,5 % in večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Pri bolnicah, ki so zbolele za MDS/AML, je zdravljenje z olaparibom trajalo od < 6 mesecev do > 2 leti. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavu MDS/AML; predhodno so prejemale kemoterapijo z zdravili s platino. Številne so prejemale tudi druga zdravila, ki okvarijo DNA, in radioterapijo. Večina opisanih primerov je bilo pri nosilkah germinalne mutacije gena dovzetnosti za raka dojke 1 ali 2 (*gBRCA1/2*). Pojavnost primerov MDS/AML je bila pri bolnicah z *gBRCA1m* in *gBRCA2m* podobna (1,4 % pri prvih in 1,6 % pri drugih). Nekatere bolnice so imele anamnezo predhodnega raka ali displazijo kostnega mozga. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MSD in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Pnevmonitis

V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Lynparza. Opisani primeri pnevmonitisa niso imeli konsistentnega kliničnega vzorca in so jih spremljali številni predispozicijski dejavniki (rak in/ali metastaze v pljučih, osnovna bolezen pljuč, anamneza kajenja in/ali predhodna kemoterapija ali radioterapija). Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Embrio-fetalna toksičnost

Glede na mehanizem delovanja (zavrtje PARP) zdravilo Lynparza lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnici. Predklinične študije na podganah so pokazale, da ima olaparib neželene učinke na embrio-fetalno preživetje ter povzroča pomembne malformacije ploda pri izpostavljenostih, manjših od pričakovanih pri priporočenem odmerku za človeka 400 mg dvakrat na dan.

Nosečnost/kontracepcija

Zdravila Lynparza se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila Lynparza uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije.

Medsebojna delovanja

Sočasna uporaba zdravila Lynparza z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je treba sočasno uporabiti močen ali zmerni zaviralec CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Lynparza in močnih ali zmernih induktorjev CYP3A ni priporočljiva. Če bolnik, ki že prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnim ali zmernim induktorjem CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Klinične študije olapariba v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA, kažejo na okrepitev in podaljšanje mielosupresivne toksičnosti. Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku.

Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Zato je v primeru sočasne uporabe teh zdravil in zdravila Lynparza potrebna previdnost, bolnice pa je potrebno skrbno spremljati.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vpliv drugih zdravil na olaparib

Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5.

Klinična študija za oceno vpliva itraconazola, ki je znan zaviralec CYP3A, je pokazala, da je njegova sočasna uporaba z olaparibom povečala srednjo vrednost C_{max} olapariba za 42 % (90 % IZ: 33 do 52 %) in srednjo vrednost AUC olapariba za 170 % (90 % IZ: 144 do 197 %). Zato sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi zaviralci (npr. s itraconazolom, telitromicinom, klaritromicinom, zaviralcem proteaz okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, boceprevirjem, telaprevirjem) ali zmernimi zaviralci (npr. z eritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, verapamilom) tega izoencima ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza je 150 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 300 mg) v primeru uporabe z močnim zaviralcem CYP3A ali 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg) v primeru uporabe z zmernim zaviralcem CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkinega soka, ker ta zavira CYP3A.

Klinična študija za oceno vpliva rifampicina, ki je znan induktor CYP3A, je pokazala, da je njegova sočasna uporaba z olaparibom zmanjšala srednjo vrednost C_{max} olapariba za 71 % (90 % IZ: 76 do 67 %) in srednjo vrednost AUC olapariba za 87 % (90 % IZ: 89 do 84 %). Zato zdravila Lynparza ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi induktorji tega izoencima (npr. s fenitoinom, rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, nevirapinom, fenobarbitalom in šentjanževko), ker

obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Velikost učinka zmernih do močnih induktorjev (npr. efavirenza, rifabutina) na izpostavljenost olaparibu ni ugotovljena, zato sočasna uporaba zdravila Lynparza s takšnimi zdravili prav tako ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Vpliv olapariba na druga zdravila

Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. s simvastatinom, cisapridom, ciklosporinom, ergot alkaloidi, fentanilom, pimozidom, sirolimusom, takrolimusom in kvetiapiinom). Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.

In vitro so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4; klinično pomembna indukcija je najverjetnejša pri CYP2B6. Prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp. Zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z olaparibom (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.6).

In vitro olaparib zavira efluksni prenašalec P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), zato ni mogoče izključiti klinično pomembnih medsebojnih delovanj olapariba s substrati P-gp (npr. s simvastatinom, pravastatinom, dabigatranom, digoksinom in kolhicinom). Bolnike, ki sočasno prejemajo to vrsto zdravil, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.

In vitro je ugotovljeno, da olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP (npr. metotreksatu, rosuvastatinu), OATP1B1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinom in valsartanu), OCT1 (npr. metforminu), OCT2 (npr. kreatininu v serumu), OAT3 (npr. furosemidu in metotreksatu), MATE1 (npr. metforminu) in MATE2K (npr. metforminu). Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom.

Kombinacija z anastrozolum, letrozolum in tamoksifenom

Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolum, letrozolum in tamoksifenom. Z anastrozolum in letrozolum niso opazili pomembnega medsebojnega delovanja, tamoksifen pa je zmanjšal izpostavljenost olaparibu za 27 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Olaparib ne vpliva na farmakokinetiko tamoksifena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem.

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije, razen če je izbrana metoda kontracepcije abstinenca (glejte poglavje 4.4). Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije.

Ker ni mogoče izključiti, da olaparib zaradi indukcije encimov zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C9, je možno, da se učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov med sočasno uporabo z olaparibom zmanjša. Zato je treba razmisliti o dodatni nehormonski kontracepciji med zdravljenjem (glejte poglavje 4.5). Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisliti o dveh nehormonskih načinih kontracepcije.

Nosečnost

Študije na živalih so pri podganah pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z resnimi teratogenimi učinki in vplivom na embrio-fetalno preživetje pri sistemskih izpostavljenostih samic-mater, manjših od izpostavljenosti pri človeku v terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Podatkov

o uporabi olapariba pri nosečnicah ni. Toda glede na način delovanja olapariba se zdravilo Lynparza ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. (Za dodatne informacije o kontracepciji in testih nosečnosti glejte prejšnji odstavek “Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah”.)

Dojenje

Študij na živalih o izločanju olapariba v mleko ni. Ni znano, ali se olaparib ali njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in, glede na farmakološke lastnosti, še en mesec po prejetju zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni. V študijah na živalih niso opažali vpliva na spočetje, ugotovljeni pa so neželeni učinki na embrio-fetalno preživetje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lynparza ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnicam, ki jemljejo zdravilo Lynparza, se lahko pojavijo utrujenost, astenija ali omotica. Bolnice, ki imajo takšne simptome, morajo biti previdne glede vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Monoterapija z zdravilom Lynparza je bila povezana z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. V kliničnih preizkušanjih so pri monoterapiji z zdravilom Lynparza najpogosteje ($\geq 10\%$) opažali naslednje neželene učinke: navzeo, utrujenost (vključno z astenijo), bruhanje, anemijo, drisko, zmanjšanje apetita, glavobol, kašelj, motnje okušanja, dispepsijo, nevtropenijo, omotico in levkopenijo.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 1.525 bolnic s solidnimi tumorji, ki so bile v kliničnih preizkušanjih zdravljene z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku.

Pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza (kjer je izpostavljenost bolnic znana), so zabeležili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki zdravila so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in ravni prednostnih izrazov po MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov v preglednici

| | Neželeni učinki | |
|--------------------------------------|---|--|
| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost vseh stopenj po CTCAE | Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | <p>zelo pogosti anemija^a, nevtropenija^a, levkopenija^a</p> <p>pogosti trombocitopenija^a, limfocitopenija^a</p> | <p>zelo pogosti anemija^a</p> <p>pogosti nevtropenija^a, trombocitopenija^a, levkopenija^a</p> <p>občasni limfocitopenija^a</p> |

| | Neželeni učinki | |
|---|---|--|
| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost vseh stopenj po CTCAE | Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE |
| Bolezni imunskega sistema | pogosti izpuščaj ^a občasni preobčutljivost ^a , dermatitis ^a | |
| Presnovne in prehranske motnje | zelo pogosti zmanjšanje apetita | občasni zmanjšanje apetita |
| Bolezni živčevja | zelo pogosti omotica, glavobol, spremenjen okus | občasni omotica, glavobol |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo pogosti kašelj ^a | občasni kašelj ^a |
| Bolezni prebavil | zelo pogosti bruhanje, driska, navzea, dispepsija pogosti stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha | pogosti bruhanje, driska, navzea občasni stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | zelo pogosti utrujenost (vključno z astenijo) | pogosti utrujenost (vključno z astenijo) |
| Preiskave | pogosti zvišanje kreatinina v krvi občasni povečanje povprečnega volumna eritrocitov ^b | občasni zvišanje kreatinina v krvi |

^a Anemija obsega priporočene izraze (PTs – Preferred Terms) za anemijo, znižanje hemoglobina, zmanjšano število eritrocitov, eritropenijo in zmanjšanje hematokrita. Nevtropenija obsega PTs za nevtropenijo, granulocitopenijo, zmanjšano število granulocitov in zmanjšano število nevtrofilcev, febrilno nevtropenijo, nevtropenično okužbo ter nevtropenično sepso. Trombocitopenija obsega PTs za trombocitopenijo, zmanjšanje števila trombocitov in zmanjšano nastajanje trombocitov. Levkopenija obsega PTs za levkopenijo in zmanjšanje števila belih krvnih celic. Limfocitopenija vključuje prednostne izraze limfocitopenija, zmanjšanje števila limfocitov in zmanjšanje odstotka limfocitov. Kašelj obsega PTs za kašelj in produktiven kašelj. Izpuščaj obsega PTs za izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj in generaliziran eritem. Preobčutljivost obsega PTs za preobčutljivost in preobčutljivost na zdravilo. Dermatitis obsega PTs za dermatitis, alergijski dermatitis in eksfoliativni dermatitis.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki toksični učinki

Anemija in drugi hematotoksični učinki so bili na splošno nizke stopnje (1 ali 2 po CTCAE), vendar so bili opisani tudi dogodki stopnje 3 ali več po CTCAE. Anemija je bila v kliničnih študijah najpogosteje zabeleženi neželeni učinek ≥ 3 . stopnje po CTCAE. Mediani čas do prvega pojava anemije je bil približno 4 tedne (približno 7 tednov za dogodke ≥ 3 . stopnje po CTCAE). Anemijo so obravnavali s prekinitvijo uporabe oz. zmanjšani odmerka (glejte poglavje 4.2) ter s transfuzijami krvi, kjer je bilo to primerno. V študiji 19 je bila pojavnost anemije 22,8 % (≥ 3 . stopnje po CTCAE 7,4 %), pojavnost prekinitvev uporabe 2,9 %, zmanjšanj odmerka 5,1 % in prenehanj uporabe 0 %; 16,2 % bolnic, ki so prejemale olaparib, je med zdravljenjem potrebovalo eno ali več transfuzij. Med olaparibom in znižanjem hemoglobina je bilo dokazano razmerje izpostavljenosti in odziva. V kliničnih študijah z zdravilom Lynparza je bila pojavnost sprememb (zmanjšanj) ≥ 2 . stopnje po

CTCAE od izhodišča za hemoglobin 20 %, absolutno število nevtrofilcev 15 %, trombocitov 5 %, limfocitov 30 % in levkocitov 20 % (vsi odstotki so približni).

Pojavnost povečanj povprečnega volumna eritrocitov (MCV) od majhnega ali normalnega izhodiščno do MCV nad ZNM je bila približno 55 %. Vrednosti so se po prekinitvi zdravljenja normalizirale in po vsem sodeč ni bilo nobenih kliničnih posledic.

Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi med zdravljenjem odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti, ki bi zahtevala prekinitvev ali zmanjšanje odmerka in/ali dodatno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Druge laboratorijske preiskave

V kliničnih študijah zdravila Lynparza je bila pojavnost sprememb (zvišanj) kreatinina v krvi ≥ 2 . stopnje po CTCAE v primerjavi z izhodiščem približno 15 %. Podatki dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so pokazali mediano povečanje do 23 % v primerjavi z izhodiščem, konsistentno skozi čas in z vrnitvijo na izhodišče po prekinitvi zdravljenja, brez opaznih kliničnih posledic. 90 % bolnic je imelo izhodiščno vrednosti kreatinina po CTCAE 0. stopnje in 10 % 1. stopnje.

Navzea in bruhanje

O navzei so na splošno poročali zelo zgodaj in se je pri večini bolnic prvič pojavila v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Lynparza. O bruhanju so poročali zgodaj in se je pri večini bolnic prvič pojavilo v prvih dveh mesecih zdravljenja z zdravilom Lynparza. Navzea in bruhanje sta bila pri večini bolnic intermitentna in ju je mogoče obvladati s prekinitvijo uporabe, zmanjšanjem odmerka in/ali uporabo antiemetikov. Profilaksa z antiemetiki ni potrebna.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne skupine bolnic

Varnostnih podatkov pri starejših bolnicah (starih ≥ 75 let) in bolnicah, ki niso belke, je malo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni zato specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Lynparza ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podporne ukrepe in bolnice simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX46

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Olaparib je močan zaviralec humanih encimov poli(ADP-riboza)polimeraze (PARP-1, PARP-2 in PARP-3). Ugotovljeno je, da zavira rast izbranih tumorskih celičnih linij *in vitro* ter rast tumorjev *in vivo*, bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi v kombinaciji z uveljavljenimi kemoterapijami.

PARPs so potrebni za učinkovito popravilo prekinitve ene verige DNA. Pomemben vidik poprave s PARP zahteva, da se po modifikaciji kromatina PARP samospremeni in sprostijo z DNA, da omogoči dostop encimom osnovnega popravljanja z izrezovanjem (BER – base excision repair). Če je olaparib vezan na aktivno mesto z DNA povezane PARP, prepreči sprostitve PARP in jo ohrani vezano na DNA ter tako onemogoči popravilo. V celicah, ki se razmnožujejo, to povzroči dvoverižne prekinitve DNA (DSBs-double-strand breaks), ko podvojevalne vilice naletijo na adukt PARP-DNA. V normalnih celicah te dvoverižne prekinitve DNA učinkovito odpravi homologno popravljanje z rekombinacijo (HRR – homologous recombination repair), ki pa zahteva funkcionalna gena *BRCA 1* in *2*. Če funkcionalnih genov *BRCA 1* ali *2* ni, homologno popravljanje z rekombinacijo ne more popraviti dvoverižnih prekinitve DNA. Namesto tega se aktivirajo alternativne, napakam izpostavljene poti, npr. pot nehomolognega povezovanja koncev (NHEJ – non-homologous end joining), in to poveča genomsko nestabilnost. Po številnih ponovitvah replikacije lahko genomska nestabilnost doseže nevzdržno raven in povzroči odmrtje rakave celice, ker imajo rakave celice v primerjavi z normalnimi veliko okvar DNA.

V modelih pomanjkanja gena *BRCA in vivo* je olaparib, uporabljen po zdravljenju na osnovi platine, upočasnil napredovanje tumorja in je podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s samostojnim zdravljenjem na osnovi platine.

Ugotavljanje mutacije gena *BRCA*

Za zdravljenje z zdravilom Lynparza so primerne tiste bolnice, ki imajo potrjeno ali domnevno škodljivo mutacijo gena *BRCA* (tj. mutacijo, ki onemogoča normalno delovanje gena) bodisi germinalno ali v tumorju (potrjeno z uporabo ustrezno validirane preiskave).

Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost olapariba kot vzdrževalnega zdravljenja bolnic z recidivom na platino občutljivega (PSR – platinum-sensitive relapsed) slabo diferenciranega seroznega raka jajčnikov, vključno z jajcevodi ali primarno peritonealnega raka po zdravljenju z dvema ali več shemama na osnovi platine, so raziskali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju II. faze (študija 19). Študija je primerjala učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z olaparibom, uporabljanim do napredovanja, z neuporabo kakršnega koli vzdrževalnega zdravljenja pri 265 bolnicah (136 olaparib in 129 placebo) s PSR seroznim rakom jajčnikov, ki so bile v odzivu (popolnem odzivu [CR – complete response] ali delnem odzivu [PR – partial response]) potrjenem po merilih RECIST in/ali po kriterijih vrednosti CA-125, kot jih opredeljuje GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) (vsaj 50 % zmanjšanje koncentracije CA-125 od zadnje meritve na vzorcu pred zdravljenjem, potrjeno 28 dni pozneje), po dokončanju dveh ali več predhodnih kemoterapij na osnovi platine. Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) na podlagi raziskovalčeve ocene in z uporabo RECIST 1.0. Sekundarni cilji študije so obsegali celokupno preživetje (OS – overall survival), delež obvladanja bolezni (DCR – disease control rate), opredeljen kot potrjeni CR/PR + SD (stabilna bolezen), zdravstveno kakovost življenja in z boleznijo povezane simptome. Opravljeni sta bili tudi eksploratorni analizi časa do prvega nadaljnega zdravljenja ali smrti (TFST – time to first subsequent therapy or death) in časa do drugega nadaljnega zdravljenja ali smrti (TSST – time to second subsequent therapy or death), ki je približek PFS2.

Vključene so bile samo PSR bolnice v odzivu po dokončanju zadnje kemoterapije na osnovi platine, ki so imele delno na platino občutljivo bolezen (interval brez platine od 6 do 12 mesecev), in bolnice, ki so imele na platino občutljivo bolezen (interval brez platine > 12 mesecev). Bolnice predhodno niso smele dobivati olapariba ali drugih zaviralcev PARP, lahko pa so predhodno prejemale bevacizumab, razen v shemi tik pred randomizacijo. Če je bolezen med uporabo olapariba napredovala, ponovno zdravljenje z olaparibom ni bilo dovoljeno. Večina bolnic je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (77 %), kliničnih podatkov o bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 ni.

Bolnice so bile v študijo randomizirane mediano 40 dni po dokončanju zadnje kemoterapije na osnovi platine. Prejele so povprečno 3 predhodne sheme kemoterapije (razpon: od 2 do 11) in 2,6 predhodnih kemoterapij na osnovi platine (razpon: od 2 do 8). Obdobje brez platine je bilo pri 60 % bolnic > 12 mesecev in pri 40 % bolnic > 6-12 mesecev. Odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi

platine je bil popoln pri 45 % bolnic in delen pri 55 % bolnic. Bevacizumab je predhodno prejelo 6 % bolnic v skupini z olaparibom in 5 % bolnic v skupini s placebom.

Bolnice v skupini z olaparibom so nadaljevale zdravljenje dalj časa kot tiste v skupini s placebom. V skupini z olaparibom je zdravljenje ≥ 2 leti prejelo skupaj 32 (23,5 %) bolnic, v skupini s placebom pa 5 (3,9 %) bolnic. V skupini z olaparibom je zdravljenje ≥ 5 let prejelo skupaj 18 (13,2 %) bolnic, v skupini s placebom pa 1 (0,8 %) bolnica.

Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni z olaparibom v primerjavi s placebom v celotni populaciji (ROg 0,35; 95 % IZ: 0,25 do 0,49, $p < 0,00001$, mediana 8,4 meseca z olaparibom in 4,8 meseca s placebom). Ob končni analizi (datum zamejitve podatkov (DCO – data cut off) 9. maj 2016) je bilo za celokupno preživetje ob 79 % zrelosti razmerje ogroženosti med olaparibom in placebom 0,73 (95 % IZ 0,55 do 0,95, $p = 0,02138$ [ni doseglo vnaprej določene ravni značilnosti $< 0,0095$], mediana 29,8 meseca z olaparibom in 27,8 meseca s placebom).

Poleg tega je vnaprej načrtovana analiza podskupin po mutacijskem stanju gena *BRCA* pokazala, da so bolnice z rakom jajčnikov in mutacijo gena *BRCA* ($n = 136$, 51,3 %) tista podskupina, ki ji je vzdrževalna monoterapija z olaparibom klinično najbolj koristila. Za vključitev ni bil potreben dokaz mutacije gena *BRCA1/2* (stanje mutacije gena *BRCA* je bilo pri nekaterih bolnicah določeno retrospektivno). Podatkov o bolnicah s somatsko tumorsko mutacijo *BRCA* je malo; Somatsko mutacijo gena *BRCA1/2* je imelo 10 bolnic v skupini z olaparibom in 10 bolnic v skupini s placebom. Za analize podskupin ni bila uporabljena korekcija za večkratna testiranja.

Pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA* ($n = 136$) so ugotovili statistično značilno izboljšanje PFS, TFST in TSST. Mediano podaljšanje PFS v primerjavi s placebom je bilo med bolnicami, ki so prejemale olaparib, 6,9 meseca (ROg 0,18; 95 % IZ: 0,10 do 0,31, $p < 0,00001$; mediana 11,2 meseca v primerjavi s 4,3 meseci). Raziskovalčeva ocena PFS se je skladala s slepljenim neodvisnim centralnim radiološkim pregledom glede PFS. Ob končni analizi (DCO 9. maj 2016) je bil čas od randomizacije do začetka prvega nadaljnega zdravljenja ali smrti (TFST) med prejemnicami olapariba 9,4 meseca daljši (ROg 0,33; 95 % IZ: 0,22 do 0,49, $p < 0,00001$; mediana 15,6 meseca v primerjavi s 6,2 meseca). Čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnega zdravljenja ali smrti (TSST) je bil med prejemnicami olapariba 6,1 meseca daljši (ROg 0,43; 95 % IZ: 0,29 do 0,64, $p = 0,00003$; mediana 21,4 meseca v primerjavi s 15,3 meseca). Za sekundarni cilj študije celokupno preživetje je bilo razmerje ogroženosti med olaparibom in placebom 0,62 (95 % IZ: 0,42 do 0,93, $p = 0,02140$; mediana 34,9 meseca v primerjavi z 30,2 meseca) (preglednica 2). V skupini, zdravljeni z olaparibom, je 28,4 % bolnic ostalo na zdravljenju ≥ 2 leti in 14,9 % ≥ 5 let. V skupini, ki je prejela placebo, je bil ta delež za ≥ 2 leti 8,1 % in za ≥ 5 let 1,6 %. V populaciji z mutacijo gena *BRCA* je bil po 24 tednih delež obvladanja bolezni v skupini z olaparibom 57 % in v skupini s placebom 24 %.

Med olaparibom in placebom niso ugotovili statistično značilnih razlik v simptomih po navedbi bolnic ali zdravstveni kakovosti življenja, merjeni z deleži izboljšanja oziroma poslabšanja indeksa FOSI (FACT/NCCN Ovarian Symptom Index), indeksa TOI (Trial Outcome Index) in celotne ocene FACT-O (Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total).

Ključne izsledke o učinkovitosti iz študije 19 za bolnice z mutacijo gena *BRCA* prikazujejo preglednica 2 in sliki 1 in 2.

Preglednica 2. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in mutacijo gena *BRCA* v študiji 19

| PFS (DCO 30. junij 2010) | N (dogodki/bolnice) (%) | Mediano PFS (mesece) | ROg^a | 95 % IZ | Vrednost p* (2-stranska) |
|---|--|----------------------------------|------------------------|----------------|-------------------------------------|
| olaparib 400 mg dvakrat na dan | 26/74 (35) | 11,2 | 0,18 | 0,10-0,31 | <0,00001 |
| placebo | 46/62 (74) | 4,3 | | | |
| TSST – približek PFS2 (DCO 9. maj 2016) | N | Mediani TSST (mesece) | ROg^a | 95 % IZ | Vrednost p* (2-stranska) |
| olaparib 400 mg dvakrat na dan | 53/74 (72) | 21,4 | 0,43 | 0,29-0,64 | 0,00003 |
| placebo | 56/62 (90) | 15,3 | | | |
| Celokupno preživetje (~73 % zrelost) (DCO 9. maj 2016) | N | Mediano OS (mesece) | ROg^a | 95 % IZ | Vrednost p* (2-stranska) |
| olaparib 400 mg dvakrat na dan | 49/74 (66) | 34,9 | 0,62 | 0,42-0,93 | 0,02140 |
| placebo ^b | 50/62 (81) | 30,2 | | | |

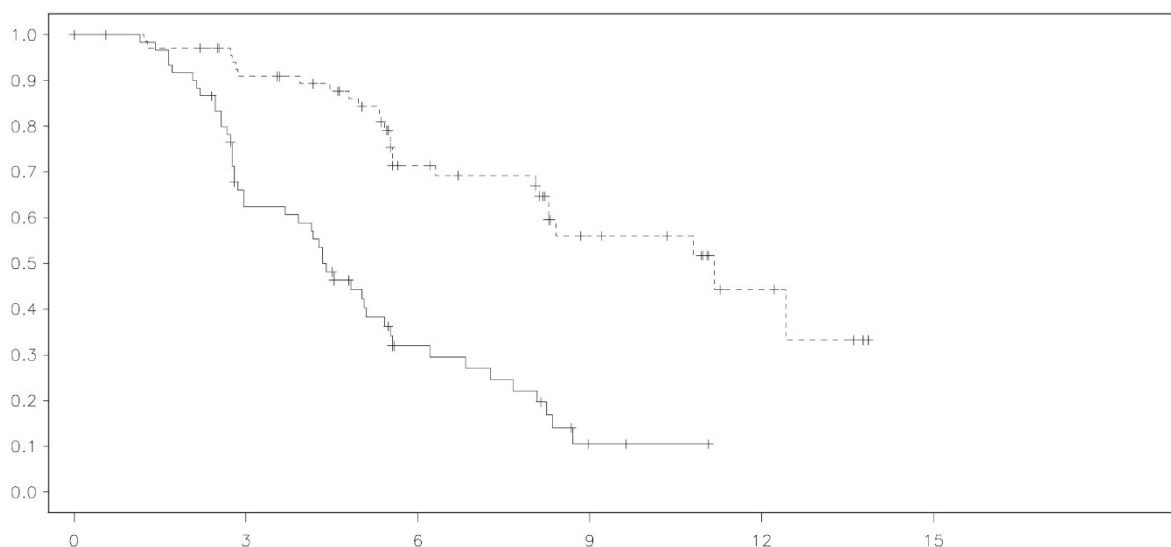
* Za analize podskupin ni bila uporabljena korekcija za večkratna testiranja.

^a ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti s faktorji za zdravljenje, etnično poreklo, občutljivost na platino in odziv na končno zdravljenje s platino.

^b Približno četrtina tistih bolnic v podskupini z mutacijo gena *BRCA*, ki so prejemale placebo (14/62, 22,6 %) je nato dobilo zaviralec PARP.

N: število dogodkov/število randomiziranih bolnic, OS: celokupno preživetje, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, IZ: interval zaupanja, DCO: datum zamejitve podatkov, TSST: čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnega zdravljenja ali smrti.

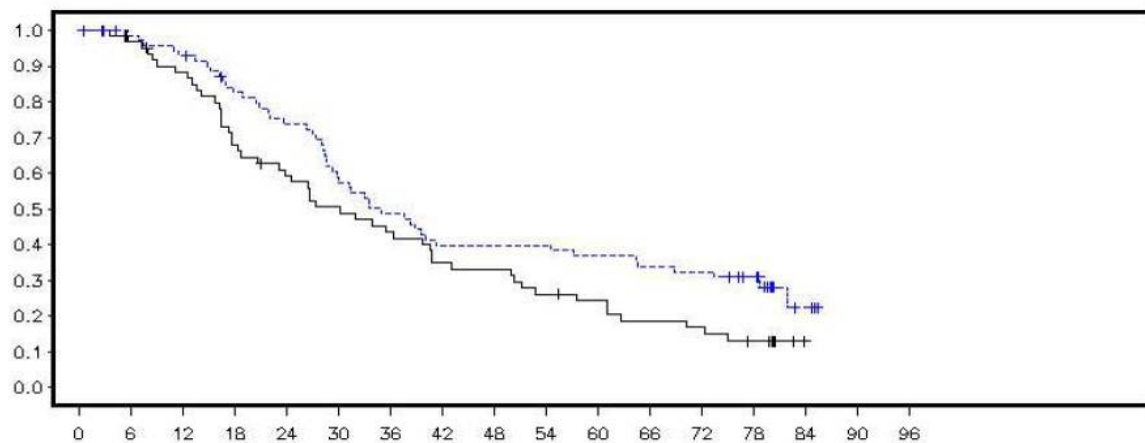
Slika 1 Študija 19: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA* (53 % zrelost – raziskovalčeva ocena)



| meseci | 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 dvakrat na dan, _____placebo, os x = čas od randomizacije v mesecih, os y = PFS (preživetje brez napredovanja bolezni), n-olaparib = število ogroženih bolnic-olaparib, n-placebo = število ogroženih bolnic-placebo

Slika 2 Študija 19: Kaplan Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA* (73 % zrelost)



| meseci | 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 dvakrat na dan, _____placebo, os x = čas od randomizacije, os y = OS (celokupno preživetje), n-olaparib = število ogroženih bolnic-olaparib, n-placebo = število ogroženih bolnic-placebo

V študiji 19 so pri 20 bolnicah ugotovili somatsko tumorsko mutacijo gena *BRCA* (mutacijo v tumorju, a divji tip v klični liniji). Maloštevilni podatki o bolnicah s temi somatskimi tumorskimi mutacijami gena *BRCA* (*sBRCA*) kažejo, da je bilo dogodkov napredovanja bolezni ali smrti med prejemnicami olapariba manj kot med prejemnicami placeba (preglednica 3).

Preglednica 3. Povzetek preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja: populacija z mutacijo gena *sBRCA* v študiji 19

| | N dogodkov/bolnice (%) |
|---|------------------------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni | |
| olaparib 400 mg dvakrat na dan | 3/10 (30 %) |
| placebo | 8/10 (80 %) |
| Celokupno preživetje | |
| olaparib 400 mg dvakrat na dan | 6/10 (60 %) |
| placebo | 8/10 (80 %) |

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lynparza za vse skupine pediatrične populacije pri karcinomu jajčnikov (izključujoč rabdomiosarkom in tumorje kličnih celic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika med uporabo olapariba v kapsulah 400 mg dvakrat na dan kaže navidezni plazemski očistek ~8,6 L/uro, navidezni volumen porazdelitve ~167 L in končni razpolovni čas 11,9 ure.

Absorpcija

Po peroralni uporabi olapariba v kapsulah je absorpcija hitra in največja koncentracija v plazmi je praviloma dosežena od 1 do 3 ure po uporabi. Po večkratnem odmerjanju ni izrazitega kopičenja in izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v ~3 do 4 dneh.

Sočasna uporaba s hrano je upočasnila hitrost absorpcije (podaljšanje t_{max} za 2 uri) in mejno povečala obseg absorpcije olapariba (povečanje vrednosti AUC za približno 20 %). Zato je priporočljivo, da bolnice jemljejo zdravilo Lynparza vsaj eno uro po jedi ter po možnosti ne smejo jesti do 2 uri po uporabi zdravila (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ob klinično pomembni koncentraciji 10 µg/ml je vezava na beljakovine *in vitro* približno 82 %.

In vitro je bila vezava olapariba na beljakovine v humani plazmi odvisna od odmerka; vezani delež je bil pri koncentraciji 1 µg/ml približno 91 % in se je pri koncentraciji 10 µg/ml zmanjšal na 82 % in pri koncentraciji 40 µg/ml na 70 %. V raztopinah prečiščenih beljakovin je bil na albumin vezani delež olapariba približno 56 % in ni bil odvisen od koncentracije olapariba. Z uporabo istega preskusa je bil na alfa-1 kisli glikoprotein vezani delež ob koncentraciji 10 µg/ml 29 % in opazen je bil trend zmanjševanja vezave pri večjih koncentracijah.

Biotransformacija

In vitro je dokazano, da so CYP3A4/5 encimi, ki so predvsem odgovorni za presnovo olapariba (glejte poglavje 4.5).

Po peroralni uporabi ¹⁴C-olapariba pri bolnicah je šla večina radioaktivnosti v plazmi (70 %) na račun nespremenjenega olapariba, ki je bil tudi glavna snov v urinu in blatu (15 % odmerka v urinu in 6 % v blatu). Presnova olapariba je obsežna. Večina presnove poteka z oksidacijskimi reakcijami; pri tem nastanejo številne snovi, ki se nato konjugirajo z glukuronidom ali sulfatom. V plazmi so odkrili do 20 presnovkov, v urinu do 37 in v blatu do 20; večina od teh je predstavljala < 1 % uporabljenega zdravila. Glavne snovi v obtoku so bile piperazin-3-ol skupina z razklenjenim obročem in dva

monoooksigenirana presnovka (vsak ~10 %); eden od obeh monoooksigeniranih presnovkov je bil tudi glavni izločeni presnovek (6 % radioaktivnosti v urinu in 5 % radioaktivnosti v blatu).

In vitro je olaparib le malo ali sploh nič zavrl UGT2B7 ali CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 in ni pričakovati, da bi bil klinično pomemben časovno odvisen zaviralec katerega od encimov CYP. Olaparib je *in vitro* zaviral UGT1A1, toda PBPK-simulacije kažejo, da to ni klinično pomembno. *In vitro* je olaparib substrat iztočnega prenašalca P-gp, vendar ni verjetno, da bi bilo to klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

Podatki *in vitro* tudi kažejo, da olaparib ni substrat OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ali MRP2 in ni zaviralec OATP1B3, OAT1 ali MRP2.

Izločanje

Po enkratnem odmerku ¹⁴C-olapariba se je v 7 dneh zbiranja izločilo ~86 % radioaktivnega odmerka, ~44 % v urinu in ~42 % v blatu. Večina materiala se je izločila v obliki presnovkov.

Posebne skupine bolnic

V populacijski farmakokinetični analizi starost bolnice, telesna masa ali rasa (vključno z belkami in japonskimi bolnicami) niso bile pomembne sopspremljivke.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) je bila vrednost AUC povečana za 24 % in vrednost C_{max} za 15 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic. Odmerka zdravila Lynparza pri bolnicah z blago okvaro ledvic ni treba prilagoditi.

Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je bila vrednost AUC povečana za 44 % in vrednost C_{max} za 26 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic se priporoča prilagoditev odmerka zdravila Lynparza (glejte poglavje 4.2).

Podatkov pri bolnicah s hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni.

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A) se je vrednost AUC povečala za 15 % in vrednost C_{max} za 13 %, pri bolnicah z zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh B) pa se je vrednost AUC povečala za 8 % medtem ko se je vrednost C_{max} zmanjšala za 13 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter. Bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka zdravila Lynparza ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Podatkov pri bolnicah s hudo okvaro jeter ni (klasifikacija Child-Pugh C).

Pediatrična populacija

Študij farmakokinetike olapariba pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Olaparib ni bil mutagen, se je pa izkazal za klastogenega v celicah sesalcev *in vitro*. Peroralno uporabljeni olaparib je pri podganah povzročil pojav mikrojedov v kostnem mozgu. Klastogenost se sklada z znano farmakologijo olapariba in kaže na potencialno genotoksičnost pri človeku.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov v trajanju do 6 mesecev pri podganah in psih so živali dobro prenašale vsakodnevno peroralno uporabo olapariba. Glavni ciljni organ toksičnosti je bil pri obeh živalskih vrstah kostni mozeg; to so spremljale spremembe perifernih hematoloških vrednosti. Te spremembe so bile reverzibilne v 4 tednih po prenehanju uporabe zdravila. Pri podganah so opazili tudi minimalne degenerativne učinke na prebavila. Te spremembe so se pojavile pri izpostavljenostih, ki so bile nižje od klinično opaženih. Študije, v katerih so uporabili celice humanega kostnega mozga

so tudi dokazale, da je ob neposredni izpostavljenosti celic kostnega mozga olaparibu v *ex vivo* poskusih lahko le ta zanje toksičen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji plodnosti pri samicah, v kateri so podgane dobivale zdravilo do implantacije, so pri nekaterih živalih sicer opazili podaljšan estrus, a sposobnost parjenja in delež brejosti nista bila prizadeta. Opazili pa so rahlo zmanjšanje embrio-fetalnega preživetja.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah je olaparib v odmerkih, ki niso imeli pomembnih toksičnih učinkov pri samicah-materah, zmanjšal embrio-fetalno preživetje in telesno maso plodov ter je povzročil razvojne nepravilnosti plodov vključno s hudimi malformacijami oči (npr. anoftalmijo, mikroftalmijo), malformacije vretenc oziroma reber ter visceralne in skeletne nepravilnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z olaparibom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

makroglicerol lavrat-32

Ovojnica kapsule

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
gelanski gumi (E418)
kalijev acetat

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Kapsule, ki so bile zamrznjene, je treba zavreči.

Kapsule zdravila Lynparza je mogoče do 3 mesece shranjevati pri temperaturi do 30 °C. Po preteku tega obdobja je treba kapsule zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z zaporko, varno za otroke; vsebuje 112 trdih kapsul.
Pakiranje s 448 kapsulami (4 plastenke po 112 kapsul).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,24 mg natrija na 100 mg tableto in 0,35 mg natrija na 150 mg tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

Rumena do temno rumena, ovalna, bikonveksna tableta z vtisnjeno oznako "OP100" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

Zelena do zeleno-siva, ovalna, bikonveksna tableta z vtisnjeno oznako "OP150" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak jajčnikov

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Rak dojke

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke. Bolniki so morali biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za endokrino zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Bolniki, ki imajo HER2- (receptor humanega epidermalnega rastnega faktorja 2) negativnega metastatskega raka dojke z germinalno mutacijo genov dovzetnosti za raka dojke (*gBRCA1/2*), morajo imeti pred uvedbo zdravila Lynparza potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo *gBRCA1/2*. Mutacijsko stanje *gBRCA1/2* mora ugotoviti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Podatkov, ki bi dokazovali klinično veljavnost testov tumorskega *BRCA1/2* pri raku dojke, trenutno ni.

V primeru odločitve za ugotavljanje mutacijskega stanja gena *BRCA1/2* pri bolnicah z rakom jajčnikov mora testiranje izvesti izkušen laboratorij z validirano testno metodo.

Genetsko svetovanje bolnikom, testiranim za prisotnost mutacij v genih *BRCA1/2*, je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje

Zdravilo Lynparza je na voljo v 100-mg in 150-mg tabletah.

Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 300 mg (dve 150-mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolnice s ponovitvijo na platino občutljivega (PSR – platinum sensitive relapsed) visokostopenjskega epiteljskega raka jajčnikov, raka jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, ki so v odzivu (popolnem ali delnem) na kemoterapijo na osnovi platine, morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine.

Podatkov o ponovnem zdravljenju z zdravilom Lynparza po poznejši ponovitvi bolezni ni (glejte poglavje 5.1).

Pomembne razlike v odmerjanju med tabletami in kapsulami zdravila Lynparza

Tablet zdravila Lynparza (100 mg in 150 mg) se ne sme zamenjati s kapsulami zdravila Lynparza (50 mg) na podlagi miligrama za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujejo. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko.

Izpuščeni odmerek

Če bolnica izpusti odmerek zdravila Lynparza, mora vzeti naslednji normalni odmerek ob običajno predvidenem času.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravljenje je mogoče prekiniti za obvladanje neželenih učinkov, kot so navzea, bruhanje, driska ali anemija; v poštevek pride zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.8).

Priporočeno zmanjšanje odmerka je na 250 mg (ena 150-mg tableta in ena 100-mg tableta) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 500 mg).

Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje na 200 mg (dve 100-mg tableti) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg).

Prilagoditve odmerka med sočasno uporabo zaviralcev CYP3A

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A ni priporočljiva in razmisliti je treba o drugih učinkovinah. Če je treba sočasno uporabiti močen zaviralec CYP3A, je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza na 100 mg (ena 100-mg tableta) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 200 mg). Če je treba sočasno uporabiti zmereen zaviralec CYP3A, pa je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza na 150 mg (ena 150-mg tableta) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 300 mg) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne skupine bolnic

Starejši

Starejšim bolnicam začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov o bolnicah, starih 75 let ali več, je malo.

Okvara ledvic

Priporočeni odmerek zdravila Lynparza za bolnice z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je 200 mg (dve 100-mg tableti) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg) (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka.

Uporaba zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se sme pri bolnicah s hudo okvaro ledvic uporabiti le, če koristi odtehtajo možna tveganja; bolnicam je potrebno skrbno spremljati delovanje ledvic in neželene dogodke.

Okvara jeter

Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka (glejte poglavje 5.2). Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnicah s hudo okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani.

Bolnice, ki niso belke

Kliničnih podatkov o bolnicah, ki niso belke, je malo. Vendar odmerka ni treba prilagoditi glede na etnično poreklo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lynparza pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo.

Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, raztapljati ali lomiti. Tablete zdravila Lynparza je mogoče jemati ne glede na obroke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematotoksični učinki

Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmerne (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevtropenije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okreva po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku (koncentracije hemoglobina, trombocitov in nevtrofilcov morajo biti stopnje 1 ali manj po CTCAE). Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematološko testiranje. Če krvne vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Pojavnost mielodisplastičnega sindroma/akutne mieloične levkemije (MDS/AML - myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia) je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja, < 1,5 % in večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Pri bolnicah, ki so zbolele za MDS/AML, je zdravljenje z olaparibom trajalo od < 6 mesecev do > 2 leti; podatkov o dolgotrajnejši izpostavljenosti je malo. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavi MDS/AML; predhodno so prejemale kemoterapijo z zdravili s platino. Številne so prejemale tudi druga zdravila, ki okvarijo DNA, in radioterapijo. Večina opisanih primerov je bilo pri nosilkah germinalne mutacije gena dovzetnosti za raka dojke 1 ali 2 (*gBRCA1/2*). Pojavnost primerov MDS/AML je bila pri bolnicah z *gBRCA1m* in *gBRCA2m* podobna (1,4 % pri prvih in 1,6 % pri drugih). Nekatere bolnice so imele anamnezo predhodnega raka ali displazijo kostnega mozga. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MSD in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Pnevmonitis

V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0 % bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Lynparza. Opisani primeri pnevmonitisa niso imeli konsistentnega kliničnega vzorca in so jih spremljali številni predispozicijski dejavniki (rak in/ali metastaze v pljučih, osnovna bolezen pljuč, anamneza kajenja in/ali predhodna kemoterapija ali radioterapija). Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Embrio-fetalna toksičnost

Glede na mehanizem delovanja (zavrtje PARP) zdravilo Lynparza lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnici. Predklinične študije na podganah so pokazale, da ima olaparib neželene učinke na embrio-fetalno preživetje ter povzroča pomembne malformacije ploda pri izpostavljenostih, manjših od pričakovanih pri priporočenem odmerku za človeka 300 mg dvakrat na dan.

Nosečnost/kontracepcija

Zdravila Lynparza se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila Lynparza uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Moški bolniki in njihove partnerke v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza uporabljati zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Medsebojna delovanja

Sočasna uporaba zdravila Lynparza z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je treba sočasno uporabiti močen ali zmeren zaviralec CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Lynparza in močnih ali zmernih induktorjev CYP3A ni priporočljiva. Če bolnik, ki že prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnim ali zmernim induktorjem CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Klinične študije olapariba v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA, kažejo na okrepitev in podaljšanje mielosupresivne toksičnosti. Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku.

Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Zato je v primeru sočasne uporabe teh zdravil in zdravila Lynparza potrebna previdnost, bolnice pa je potrebno skrbno spremljati.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vpliv drugih zdravil na olaparib

Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoencimi CYP3A4/5.

Klinična študija za oceno vpliva itrakonazola, ki je znan zaviralec CYP3A, je pokazala, da je njegova sočasna uporaba z olaparibom povečala srednjo vrednost C_{max} olapariba za 42 % (90 % IZ: 33 do 52 %) in srednjo vrednost AUC olapariba za 170 % (90 % IZ: 144 do 197 %). Zato sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi zaviralci (npr. s itrakonazolom, telitromicinom, klaritromicinom, zaviralcem proteaz okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, boceprevirjem, telaprevirjem) ali zmernimi zaviralci (npr. z eritromicinom, diltiazemom, flukonazolom, verapamilom) tega izoencima ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zdravila Lynparza zmanjšati. Priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Lynparza je 100 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 200 mg) v primeru uporabe z močnim zaviralcem CYP3A ali 150 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 300 mg) v primeru uporabe z zmernim zaviralcem CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pitje grenivkinega soka, ker ta zavira CYP3A.

Klinična študija za oceno vpliva rifampicina, ki je znan induktor CYP3A, je pokazala, da je njegova sočasna uporaba z olaparibom zmanjšala srednjo vrednost C_{max} olapariba za 71 % (90 % IZ: 76 do 67 %) in srednjo vrednost AUC olapariba za 87 % (90 % IZ: 89 do 84 %). Zato zdravila Lynparza ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi induktorji tega izoencima (npr. s fenitoinom, rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, nevirapinom, fenobarbitalom in šentjanževko), ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Velikost učinka zmernih do močnih induktorjev (npr. efavirenza, rifabutina) na izpostavljenost olaparibu ni ugotovljena, zato sočasna uporaba zdravila Lynparza s takšnimi zdravili prav tako ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Vpliv olapariba na druga zdravila

Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. s simvastatinom, cisapridom, ciklosporinom, ergot alkaloidi, fentanilom, pimozidom, sirolimusom, takrolimusom in kvetiapiinom). Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.

In vitro so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4; klinično pomembna indukcija je najverjetnejša pri CYP2B6. Prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in

P-gp. Zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z olaparibom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

In vitro olaparib zavira efluksni prenašalec P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), zato ni mogoče izključiti klinično pomembnih medsebojnih delovanj olapariba s substrati P-gp (npr. s simvastatinom, pravastatinom, dabigatranom, digoksinom in kolhicinom). Bolnike, ki sočasno prejemajo to vrsto zdravil, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.

In vitro je ugotovljeno, da olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP (npr. metotreksatu, rosuvastatinu), OATP1B1 (npr. bosentanu, glibenklamidu, repaglinidu, statinom in valsartanu), OCT1 (npr. metforminu), OCT2 (npr. kreatininu v serumu), OAT3 (npr. furosemidu in metotreksatu), MATE1 (npr. metforminu) in MATE2K (npr. metforminu). Še zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerim koli statinom.

Kombinacija z anastrozolum, letrozolum in tamoksifenom

Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolum, letrozolum in tamoksifenom. Z anastrozolum in letrozolum niso opazili pomembnega medsebojnega delovanja, tamoksifen pa je zmanjšal izpostavljenost olaparibu za 27 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Olaparib ne vpliva na farmakokinetiko tamoksifena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem.

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije, razen če je izbrana metoda kontracepcije abstinenca (glejte poglavje 4.4). Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije.

Ker ni mogoče izključiti, da olaparib zaradi indukcije encimov zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C9, je možno, da se učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov med sočasno uporabo z olaparibom zmanjša. Zato je treba razmisliti o dodatni nehormonski kontracepciji med zdravljenjem (glejte poglavje 4.5). Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisliti o dveh nehormonskih načinih kontracepcije.

Kontracepcija pri moških

Ni znano, ali se olaparib ali njegovi presnovki pojavijo v semenski tekočini. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tudi partnerke moških bolnikov morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo, če so v rodni dobi (glejte poglavje 4.4). Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme.

Nosečnost

Študije na živalih so pri podganah pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z resnimi teratogenimi učinki in vplivom na embrio-fetalno preživetje pri sistemskih izpostavljenostih samic-mater, manjših od izpostavljenosti pri človeku v terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi olapariba pri nosečnicah ni. Toda glede na način delovanja olapariba se zdravila Lynparza ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. (Za dodatne informacije o kontracepciji in testih nosečnosti glejte prejšnji odstavek "Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah".)

Dojenje

Študij na živalih o izločanju olapariba v mleko ni. Ni znano, ali se olaparib ali njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in, glede na farmakološke lastnosti, še en mesec po prejetju zadnjega odmerka (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni. V študijah na živalih niso opažali vpliva na spočetje, ugotovljeni pa so neželeni učinki na embrio-fetalno preživetje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lynparza ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnicam, ki jemljejo zdravilo Lynparza, se lahko pojavijo utrujenost, astenija ali omotica. Bolnice, ki imajo takšne simptome, morajo biti previdne glede vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Monoterapija z zdravilom Lynparza je bila povezana z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. V kliničnih preizkušanjih so pri monoterapiji z zdravilom Lynparza najpogosteje ($\geq 10\%$) opažali naslednje neželene učinke: navzeo, utrujenost (vključno z astenijo), bruhanje, anemijo, drisko, zmanjšanje apetita, glavobol, kašelj, motnje okušanja, dispepsijo, nevtropenijo, omotico in levkopenijo.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 1.525 bolnic s solidnimi tumorji, ki so bile v kliničnih preizkušanjih zdravljene z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku.

Pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza (kjer je izpostavljenost bolnic znana), so zabeležili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki zdravila so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in prednostnih izrazih po MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov v preglednici

| | Neželeni učinki | |
|--------------------------------------|--|--|
| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost vseh stopenj po CTCAE | Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti anemija ^a , nevtropenija ^a , levkopenija ^a pogosti trombocitopenija ^a , limfocitopenija ^a | zelo pogosti anemija ^a pogosti nevtropenija ^a , trombocitopenija ^a , levkopenija ^a občasni limfocitopenija ^a |
| Bolezni imunskega sistema | pogosti izpuščaj ^a občasni preobčutljivost ^a , dermatitis ^a | |

| | Neželeni učinki | |
|---|---|--|
| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost vseh stopenj po CTCAE | Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE |
| Presnovne in prehranske motnje | zelo pogosti zmanjšanje apetita | občasni zmanjšanje apetita |
| Bolezni živčevja | zelo pogosti omotica, glavobol, spremenjen okus | občasni omotica, glavobol |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo pogosti kašelj ^a | občasni kašelj ^a |
| Bolezni prebavil | zelo pogosti bruhanje, driska, navzea, dispepsija pogosti stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha | pogosti bruhanje, driska, navzea občasni stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | zelo pogosti utrujenost (vključno z astenijo) | pogosti utrujenost (vključno z astenijo) |
| Preiskave | pogosti zvišanje kreatinina v krvi občasni povečanje povprečnega volumna eritrocitov ^b | občasni zvišanje kreatinina v krvi |

^a Anemija obsega priporočene izraze (PTs – Preferred Terms) za anemijo, znižanje hemoglobina, zmanjšano število eritrocitov, eritropenijo in zmanjšanje hematokrita. Nevtropenija obsega PTs za nevtropenijo, granulocitopenijo, zmanjšano število granulocitov in zmanjšano število nevtrofilcev, febrilno nevtropenijo, nevtropenično okužbo ter nevtropenično sepso. Trombocitopenija obsega PTs za trombocitopenijo, zmanjšanje števila trombocitov in zmanjšano nastajanje. Levkopenija obsega PTs za levkopenijo in zmanjšanje števila belih krvnih celic. Limfocitopenija vključuje prednostne izraze limfocitopenija, zmanjšanje števila limfocitov in zmanjšanje odstotka limfocitov. Kašelj obsega PTs za kašelj in produktiven kašelj. Izpuščaj obsega PTs za izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj in generaliziran eritem. Preobčutljivost obsega PTs za preobčutljivost in preobčutljivost na zdravilo. Dermatitis obsega PTs za dermatitis, alergijski dermatitis in eksfoliativni dermatitis.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki toksični učinki

Anemija in drugi hematotoksični učinki so bili na splošno nizke stopnje (1 ali 2 po CTCAE), vendar so bili opisani tudi dogodki stopnje 3 ali več po CTCAE. Anemija je bila v kliničnih študijah najpogosteje zabeleženi neželeni učinek ≥ 3 . stopnje po CTCAE. Mediani čas do prvega pojava anemije je bil približno 4 tedne (približno 7 tednov za dogodke ≥ 3 . stopnje po CTCAE). Anemijo so obravnavali s prekinitvijo uporabe oz. zmanjšanjem odmerka (glejte poglavje 4.2) ter s transfuzijami krvi, kjer je bilo to primerno. V študiji SOLO2 je bila pojavnost neželenih učinkov anemije 34,6 % (≥ 3 . stopnje po CTCAE 19,5 %), pojavnost prekinitvev uporabe 16,9 %, zmanjšanje odmerka 8,2 % in prenehanje uporabe 3,1 %; 17,9 % bolnic, ki so prejemale olaparib, je med zdravljenjem potrebovalo eno ali več transfuzij. Med olaparibom in znižanjem hemoglobina je bilo dokazano razmerje izpostavljenosti in odziva. V kliničnih študijah z zdravilom Lynparza je bila pojavnost sprememb (zmanjšanj) ≥ 2 . stopnje po CTCAE od izhodišča za hemoglobin 20 %, absolutno število nevtrofilcev 15 %, trombocitov 5 %, limfocitov 30 % in levkocitov 20 % (vsi odstotki so približni).

Pojavnost povečanj povprečnega volumna eritrocitov (MCV) od majhnega ali normalnega izhodiščno do MCV nad ZNM je bila približno 55 %. Vrednosti so se po prekinitvi zdravljenja normalizirale in po vsem sodeč ni bilo nobenih kliničnih posledic.

Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno, da bi med zdravljenjem odkrili klinično pomembne spremembe katere koli vrednosti, ki bi zahtevala prekinitvev ali zmanjšanje odmerka in/ali dodatno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Druge laboratorijske preiskave

V kliničnih študijah zdravila Lynparza je bila pojavnost sprememb (zvišanj) kreatinina v krvi ≥ 2 . stopnje po CTCAE v primerjavi z izhodiščem približno 15 %. Podatki dvojno slepe, s placebo kontrolirane študije so pokazali mediano povečanje do 23 % v primerjavi z izhodiščem, konsistentno skozi čas in z vrnitvijo na izhodišče po prekinitvi zdravljenja, brez opaznih kliničnih posledic. 90 % bolnic je imelo izhodiščno vrednosti kreatinina po CTCAE 0. stopnje in 10 % 1. stopnje.

Navzea in bruhanje

O navzei so na splošno poročali zelo zgodaj in se je pri večini bolnic prvič pojavila v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Lynparza. O bruhanju so poročali zgodaj in se je pri večini bolnic prvič pojavilo v prvih dveh mesecih zdravljenja z zdravilom Lynparza. Navzea in bruhanje sta bila pri večini bolnic intermitentna in ju je mogoče obvladati s prekinitvijo uporabe, zmanjšanjem odmerka in/ali uporabo antiemetikov. Profilaksa z antiemetiki ni potrebna.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne skupine bolnic

Varnostnih podatkov pri starejših bolnicah (starih ≥ 75 let) in bolnicah, ki niso belke, je malo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem olapariba je malo. Pri maloštevilnih bolnicah, ki so prejemale dnevni odmerek do 900 mg tablet olapariba v teku dveh dni, niso poročali o nepričakovanih neželenih učinkih. Simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni zato specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Lynparza ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in bolnice simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX46

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Olaparib je močan zaviralec humanih encimov poli(ADP-riboza)polimeraze (PARP-1, PARP-2 in PARP-3). Ugotovljeno je, da zavira rast izbranih tumorskih celičnih linij *in vitro* ter rast tumorjev *in vivo*, bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi v kombinaciji z uveljavljenimi kemoterapijami.

PARPs so potrebni za učinkovito popravilo prekinitve ene verige DNA. Pomemben vidik poprave s PARP zahteva, da se po modifikaciji kromatina PARP samospremeni in sprostijo z DNA, da omogoči dostop encimom osnovnega popravljanja z izrezovanjem (BER – base excision repair). Če je olaparib vezan na aktivno mesto z DNA povezane PARP, prepreči sprostitve PARP in jo ohrani vezano na DNA ter tako onemogoči popravilo. V celicah, ki se razmnožujejo, to povzroči tudi nastanek dvoverižne prekinitve DNA (DSBs-double-strand breaks), ko podvojevalne vilice naletijo na adukt PARP-DNA. V normalnih celicah te dvoverižne prekinitve DNA učinkovito odpravi pot homolognega popravljanja z rekombinacijo (HRR – homologous recombination repair). Pri raku, ki nima funkcionalnih elementov HRR, kot sta *BRCA1* ali *2*, točno in učinkovito popravilo DSB DNA ni mogoče. Namesto tega se aktivirajo alternativne, napakam izpostavljene poti, npr. pot nehomolognega povezovanja koncev (NHEJ – non-homologous end joining), in to poveča genomsko nestabilnost. Po številnih ponovitvah replikacije lahko genomska nestabilnost doseže nevzdržno raven in povzroči odmrtje rakave celice, ker rakave celice že imajo veliko okvar DNA v primerjavi z normalnimi. V odsotnosti mutacij gena *BRCA1* ali *BRCA2* lahko pot HRR okrnejo drugi mehanizmi, čeprav vzročna anomalija in penetrantnost nista povsem pojasnjeni. Odsotnost popolnoma funkcionalne poti HRR je eden ključnih dejavnikov občutljivosti na platino pri raku jajčnikov in drugih rakih.

V modelih pomanjkanja gena *BRCA1/2 in vivo* je olaparib, uporabljen po zdravljenju na osnovi platine, upočasnil napredovanje tumorja in je podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s samostojnim zdravljenjem na osnovi platine, ki je koreliral z obdobjem vzdrževalnega zdravljenja z olaparibom.

Klinična učinkovitost in varnost

Na platino občutljiva ponovitev (PSR) raka jajčnikov

Študija SOLO2 (D0816C00002)

Varnost in učinkovitost olapariba kot vzdrževalnega zdravljenja so raziskali v randomiziranem, dvojnem slepem, s placebom kontroliranim preizkušanju III. faze pri bolnicah, ki so imele na platino občutljivo ponovitev (PSR) raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*. Študija je primerjala učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza (300 mg [dve 150-mg tableti] dvakrat na dan), uporabljanim do napredovanja bolezni, in uporabo placeba pri 295 bolnicah s slabo diferenciranim seroznim ali endometrioidnim PSR rakom jajčnikov (randomizacija v razmerju 2:1: 196 olaparib, 99 placebo), ki so bile v odzivu (popolnem odzivu [CR – complete response] ali delnem odzivu [PR – partial response]) po dokončanju kemoterapije na osnovi platine.

Vključene so bile bolnice, ki so prejemale dve ali več shem s platino in se jim je bolezen ponovila > 6 mesecev po dokončanju predzadnje predhodne kemoterapije na osnovi platine. Bolnice predhodno niso smele dobivati olapariba ali drugih zaviralcev PARP. Bolnice so predhodno lahko prejemale bevacizumab, razen v shemi tik pred randomizacijo.

Vse bolnice so imele izhodiščno potrjeno germinalno mutacijo gena *BRCA1/2 (gBRCA1/2m)*. Bolnice z mutacijami gena *BRCA1/2* so identificirali bodisi s testiranjem germinalne linije v krvi z lokalnim testom bodisi s centralnim testom na Myriad ali s testiranjem vzorca tumorja z lokalnim testom. Velike preureditve genov *BRCA1/2* so ugotovili pri 4,7 % (14/295) randomiziranih bolnic.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in skupino s placebom na splošno dobro uravnotežene. Mediana starost je bila v obeh skupinah 56 let. Rak jajčnikov je bil primarni tumor pri > 80 % bolnic. Najpogostejša histološka vrsta je bila serozna (> 90 %), endometrioidna histologija pa je bila opisana pri 6 % bolnic. V skupini z olaparibom je imelo 55 % bolnic le 2 predhodni liniji zdravljenja, 45 % pa jih je predhodno prejemalo 3 linije zdravljenja ali več. V skupini s placebom je 61 % bolnic prejemalo le 2 predhodni liniji zdravljenja, 39 % pa jih je predhodno prejemalo 3 linije zdravljenja ali več. Večina bolnic je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (81 %); kliničnih podatkov o bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 ni. Obdobje brez platine je bilo pri 60 % bolnic > 12 mesecev in pri 40 % bolnic > 6-12 mesecev. Odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi platine je bil popoln pri 47 % bolnic in delen pri 53 % bolnic. Bevacizumab je predhodno prejemalo 17 % bolnic v skupini z olaparibom in 20 % bolnic v skupini s placebom.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) po raziskovalčevi oceni na podlagi meril RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Sekundarni cilji študije učinkovitosti so obsegali čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni ali smrti (PFS2), celokupno preživetje (OS – overall survival), čas od randomizacije do prenehanja zdravljenja ali smrti (TDT), čas od randomizacije do prvega nadaljnega zdravljenja proti raku ali smrti (TFST – time to first subsequent therapy or death), čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnega zdravljenja proti raku ali smrti (TSST – time to second subsequent therapy or death) in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL – health related quality of life).

Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje raziskovalčeve ocene PFS z olaparibom v primerjavi s placebom z ROg 0,30 (95 % IZ 0,22 do 0,41, $p < 0,0001$, mediana 19,1 mesecev z olaparibom in 5,5 meseca s placebom). Raziskovalčevo oceno PFS je potrdil slepljen neodvisen centralni radiološki pregled glede PFS (ROg 0,25, 95 % IZ 0,18 do 0,35, $p < 0,0001$, mediana 30,2 meseca z olaparibom in 5,5 meseca s placebom). Po 2 letih je bilo brez napredovanja bolezni 43 % bolnic, zdravljenih z olaparibom, in le 15 % bolnic, ki so prejemale placebo.

Povzetek izida primarnega cilja pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2 prikazujeta preglednica 2 in slika 1.

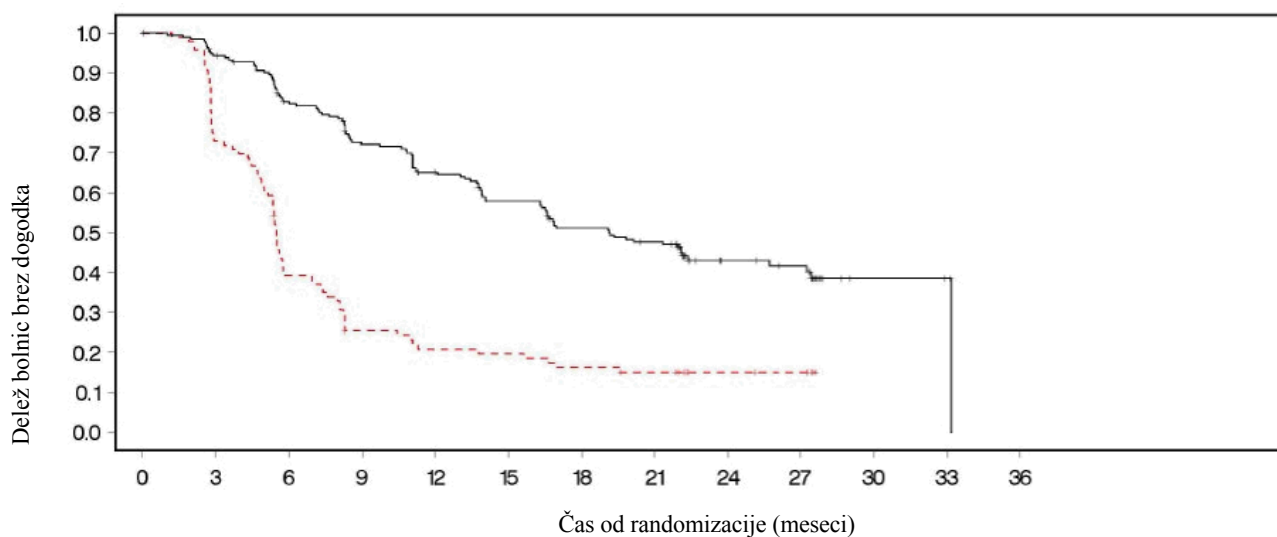
Preglednica 2. Povzetek izida primarnega cilja pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2.

| | Olaparib tablete 300 mg dvakrat na dan | Placebo |
|---|---|----------------|
| PFS (~63 % zrelost) | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 107:196 (55) | 80:99 (81) |
| Mediani čas (mesece) (95 % IZ) | 19,1 (16,3-25,7) | 5,5 (5,2-5,8) |
| ROg (95 % IZ) ^a | 0,30 (0,22-0,41) | |
| Vrednost p (2-stranska) | $p < 0,0001$ | |

^a ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je kot sopspremenljivko vključeval odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi platine (CR ali PR) in časom do napredovanja bolezni ($> 6-12$ mesecev ali več kot 12 mesecev) med predzadnjo kemoterapijo na osnovi platine.

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, IZ = interval zaupanja

Slika 1 SOLO2: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezn pri PSR bolnicah PSR rakom jajčnikov in z *gBRCA1/2m* (63 % zrelost – raziskovalčeva ocena)



Število ogroženih bolnic:

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|--------------------------------|
| 196 | 182 | 156 | 134 | 118 | 104 | 89 | 82 | 32 | 29 | 3 | 2 | 0 | olaparib 300 mg dvakrat na dan |
| 99 | 70 | 37 | 22 | 18 | 17 | 14 | 12 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | placebo dvakrat na dan |

Sekundarna cilja študije TFST in PFS2 sta pokazala stalno in statistično značilno izboljšanje z olaparibom v primerjavi s placebom (preglednica 3).

Preglednica 3. Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2

| | Olaparib tablete 300 mg dvakrat na dan | Placebo |
|---|--|------------------|
| TFST (~58 % zrelost) | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 92:196 (47) | 79:99 (80) |
| Mediani čas (mesece) (95 % IZ) | 27,9 (22,6-ND) | 7,1 (6,3 8,3) |
| ROg (95 % IZ) ^a | 0,28 (0,21-0,38) | |
| Vrednost p* (2-stranska) | p < 0,0001 | |
| PFS2 (~40 % zrelost) | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 70:196 (36) | 49:99 (50) |
| Mediani čas (mesece) | ND (24,1-ND) | 18,4 (15,4-22,8) |
| ROg (95 % IZ) ^a | 0,50 (0,34-0,72) | |
| Vrednost p (2-stranska) | p=0,0002 | |

* Ni korigirano za večkratne primerjave.

^a ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je kot sopsremenljivko vključeval odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi platine (CR ali PR) in časom do napredovanja bolezn (> 6-12 mesecev ali več kot 12 mesecev) med predzadnjo kemoterapijo na osnovi platine.

ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja, PFS2 = čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezn, TSST = čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnjega zdravljenja ali smrti.

Med bolnicami, ki so vstopile v preizkušanje z merljivo boleznijo (ciljne lezije izhodiščno), je v skupini z zdravilom Lynparza doseglo objektivni delež odgovora 41 % bolnic in v skupini s placebom 17 % bolnic. Med bolnicami, ki so prejemale zdravilo Lynparza in so v študijo vstopile z znaki bolezn (ciljne ali neciljne lezije izhodiščno), jih je popoln odziv doseglo 15,0 %, s placebom pa 9,1 %.

V času analize preživetja brez napredovanja bolezni je prejetje olapariba mediano trajalo 19,4 meseca in placebo 5,6 meseca. Večina bolnic je ostala na začetnem odmerku 300 mg olapariba dvakrat na dan. Pojavnost prekinitev uporabe je bila 45,1 %, zmanjšanje odmerka 25,1 % in prenehanje zaradi neželenega učinka 10,8 %. Prekinitve uporabe so bili najpogostejši v prvih 3 mesecih zdravljenja in zmanjšanja odmerka so bili najpogostejši v prvih 3 – 6 mesecih zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev uporabe ali zmanjšanje odmerka, so bili anemija, navzea in bruhanje.

Podatki o izidu po navedbi bolnic (PRO – patient-reported outcome) na podlagi spremembe indeksa TOI (Trial Outcome Index) lestvice FACT-O (Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian) od izhodišča ne kažejo razlik med prejemnicami olapariba in prejemnicami placebo.

Študija 19 (D0810C00019)

Varnost in učinkovitost olapariba kot vzdrževalnega zdravljenja bolnic, ki imajo na platino občutljive ponovitve (PSR) raka jajčnikov, vključno z jajcevodom ali primarnim peritonealnim rakom po zdravljenju z dvema ali več shemami s platino, so raziskali v obsežnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preizkušanju II. faze (študija 19). Študija je primerjala učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja s kapsulami zdravila Lynparza (400 mg [8 x 50-mg kapsul] dvakrat na dan), uporabljanimi do napredovanja bolezni, in placebo pri 265 PSR bolnicah s slabo diferenciranim seroznim rakom jajčnikov (136 na olaparibu in 129 na placebo), ki so bile v odzivu (CR ali PR) po dokončanju kemoterapije na osnovi platine. Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) na podlagi raziskovalčeve ocene in z uporabo RECIST 1.0. Sekundarni cilji študije so obsegali celokupno preživetje (OS), delež obvladanja bolezni (DCR – disease control rate), opredeljen kot potrjen CR/PR + SD (stabilna bolezen), zdravstveno kakovost življenja in z boleznijo povezane simptome. Izvedene so bile tudi eksplorativne analize TFST in TSST.

Vključene so bile bolnice, ki se jim je bolezen ponovila > 6 mesecev po dokončanju predzadnje kemoterapije na osnovi platine. Za vključitev ni bil potreben dokaz mutacije gena *BRCA1/2* (stanje mutacije gena *BRCA* je bilo pri nekaterih bolnicah določeno retrospektivno). Bolnice predhodno niso smele dobivati olapariba ali drugih zaviralcev PARP, lahko pa so predhodno prejemale bevacizumab, razen v shemi tik pred randomizacijo. Če je bolezen med uporabo olapariba napredovala, ponovno zdravljenje z olaparibom ni bilo dovoljeno.

Bolnice z mutacijami gena *BRCA1/2* so identificirali bodisi s testiranjem germinalne linije v krvi z lokalnim testom bodisi s centralnim testom na Myriad ali s testiranjem vzorca tumorja s testom, izvedenim s strani Foundation Medicine. Velike preureditve genov *BRCA1/2* so ugotovili pri 7,4 % (10/136) randomiziranih bolnic.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in skupino s placebom na splošno dobro uravnotežene. Mediana starost je bila v obeh skupinah 59 let. Rak jajčnikov je bil primarni tumor pri 86 % bolnic. V skupini z olaparibom je imelo 44 % bolnic le 2 predhodni liniji zdravljenja, 56 % pa jih je predhodno prejelo 3 linije zdravljenja ali več. V skupini s placebom je 49 % bolnic prejelo le 2 predhodni liniji zdravljenja, 51 % pa jih je predhodno prejelo 3 linije zdravljenja ali več. Večina bolnic je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (77 %); kliničnih podatkov o bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 ni. Obdobje brez platine je bilo pri 60 % bolnic > 12 mesecev in pri 40 % bolnic > 6 – 12 mesecev. Odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi platine je bil popoln pri 45 % bolnic in delen pri 55 % bolnic. Bevacizumab je predhodno prejelo 6 % bolnic v skupini z olaparibom in 5 % bolnic v skupini s placebom.

Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni z olaparibom v primerjavi s placebom v celotni populaciji (ROG 0,35; 95 % IZ: 0,25 do 0,49, $p < 0,00001$, mediana 8,4 meseca z olaparibom in 4,8 meseca s placebom). Ob končni analizi (datum zamejitve podatkov [DCO – data cut off] 9. maj 2016) je bilo za celokupno preživetje ob 79 % zrelosti razmerje ogroženosti med olaparibom in placebom 0,73 (95 % IZ 0,55 do 0,95, $p = 0,02138$ [ni doseglo vnaprej določene ravni značilnosti $< 0,0095$], mediana 29,8 meseca z olaparibom in 27,8 meseca s placebom). V skupini, zdravljeni z olaparibom, je na zdravljenju ≥ 2 leti ostalo 23,5 % ($n = 32/136$) bolnic, v skupini s placebom pa 3,9 % ($n = 5/128$) bolnic. Čeprav je bilo

število bolnic majhno, je v skupini, ki je prejela olaparib, ≥ 5 let ostalo na zdravljenju 13,2 % (n = 18/136) bolnic, v skupini, ki je prejela placebo, pa 0,8 % (n = 1/128) bolnic.

Vnaprej načrtovana analiza podskupin je pokazala, da je vzdrževalna monoterapija z olaparibom klinično najbolj koristila podskupini bolnic z rakom jajčnikov in z mutacijo gena *BRCA1/2* (n = 136, 51,3 %, vključno z 20 bolnicami z identificirano somatsko tumorsko mutacijo gena *BRCA1/2*). Korist so opazili tudi pri bolnicah z genom *BRCA1/2* divjega tipa/variantami negotovega pomena (*BRCA1/2 wt/VUS*), čeprav manjše velikosti. Za analize podskupin ni bila uporabljena korekcija za večkratna testiranja.

Povzetek izida primarnega cilja za vse bolnice in PSR bolnice z rakom jajčnikov in z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19 je prikazan v preglednici 4 ter za vse bolnice v študiji 19 v preglednici 4 in na sliki 2.

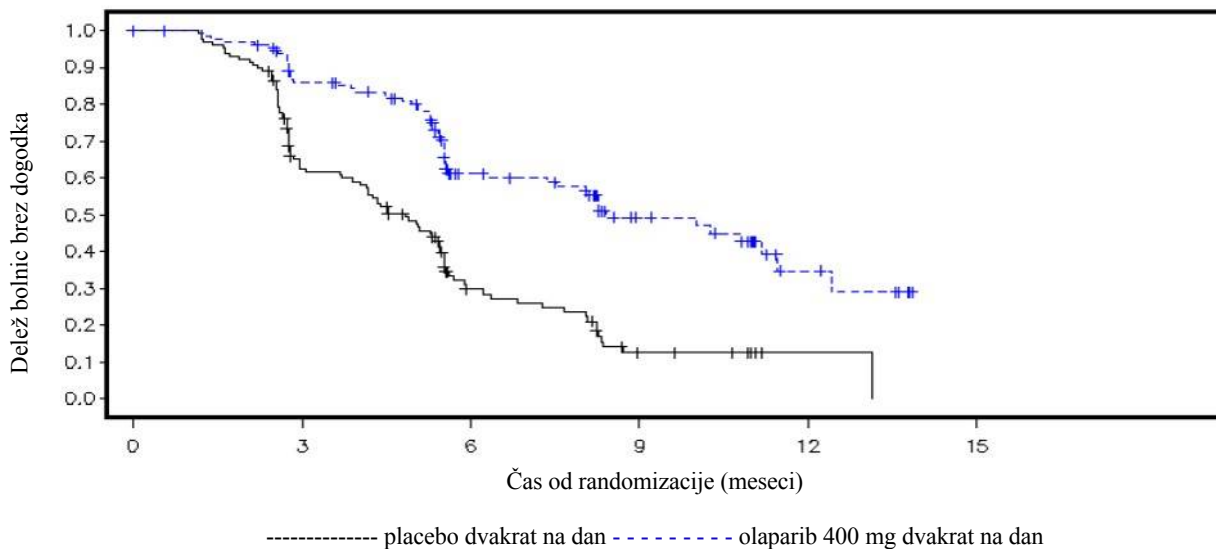
Preglednica 4. Povzetek izida primarnega cilja za vse bolnice in PSR bolnice z rakom jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19

| | Vse bolnice ^a | | Z mutacijo gena <i>BRCA1/2</i> | | <i>BRCA1/2 wt/VUS</i> | |
|---|--|---------------|--|---------------|--|---------------|
| | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | placebo | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | placebo | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | placebo |
| PFS – DCO 30. junij 2010 | | | | | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 60:136 (44) | 94:129 (73) | 26:74 (35) | 46:62 (74) | 32:57 (56) | 44:61 (72) |
| Mediani čas (meseči) (95% IZ) | 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) |
| ROg (95 % IZ) ^b | 0,35 (0,25-0,49) | | 0,18 (0,10–0,31) | | 0,54 (0,34-0,85) | |
| Vrednost p* (2-stranska) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00745 | |

^a Vse bolnice obsega naslednje podskupine: mutacija gena *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* in neznan status gena *BRCA1/2* (11 bolnic z neznanim statusom, v preglednici niso prikazane kot ločena podskupina).

^b ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti s faktorji za zdravljenje, etnično poreklo, občutljivost na platino in odziv na končno zdravljenje s platino.
PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, DCO = datum zamejitve podatkov, IZ = interval zaupanja, ND = ni doseženo

Slika 2 Študija 19: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v FAS (58 % zrelost – raziskovalčeva ocena) DCO 30. junij 2010



Število ogroženih bolnic:

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|---|---|--------------------------------|
| 136 | 106 | 53 | 24 | 7 | 0 | olaparib 400 mg dvakrat na dan |
| 129 | 72 | 24 | 7 | 1 | 0 | placebo |

DCO = datum zamejitve podatkov; FAS (full analysis set) = polni nabor za analizo

Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev za PSR bolnice z rakom jajčnikov in z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19 je prikazan v preglednici 5, za vse bolnice v študiji 19 pa v preglednici 5 in na sliki 3.

Preglednica 5. Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev za vse bolnice in za PSR bolnice z rakom jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19

| | Vse bolnice ^a | | Z mutacijo gena <i>BRCA1/2</i> | | <i>BRCA1/2 wt/VUS</i> | |
|---|--|------------------|--|-------------------------|--|------------------|
| | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | placebo | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | | olaparib kapsule 400 mg dvakrat na dan | placebo |
| OS - DCO 9. maj 2016 | | | | | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 98:136 (72) | 112:129 (87) | 49:74 (66) | 50:62 (81) ^c | 45:57 (79) | 57:61 (93) |
| Mediani čas (meseci) (95% IZ) | 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) |
| ROg (95 % IZ) ^b | 0,73 (0,55–0,95) | | 0,62 (0,42–0,93) | | 0,84 (0,57-1,25) | |
| Vrednost p* (2-stranska) | p=0,02138 | | p=0,02140 | | p=0,39749 | |
| TFST – DCO 9. maj 2016 | | | | | | |
| Število dogodkov: skupno število bolnic (%) | 106:136 (78) | 124:128 (97) | 55:74 (74) | 59:62 (95) | 47:57 (83) | 60:61 (98) |
| Mediani čas (meseci) (95% IZ) | 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) |
| ROg (95 % IZ) ^b | 0,39 (0,30–0,52) | | 0,33 (0,22-0,49) | | 0,45 (0,30-0,66) | |
| Vrednost p* (2-stranska) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00006 | |

* Za analize podskupin ter za vse bolnice s TFST ni bila uporabljena korekcija za večkratna testiranja.

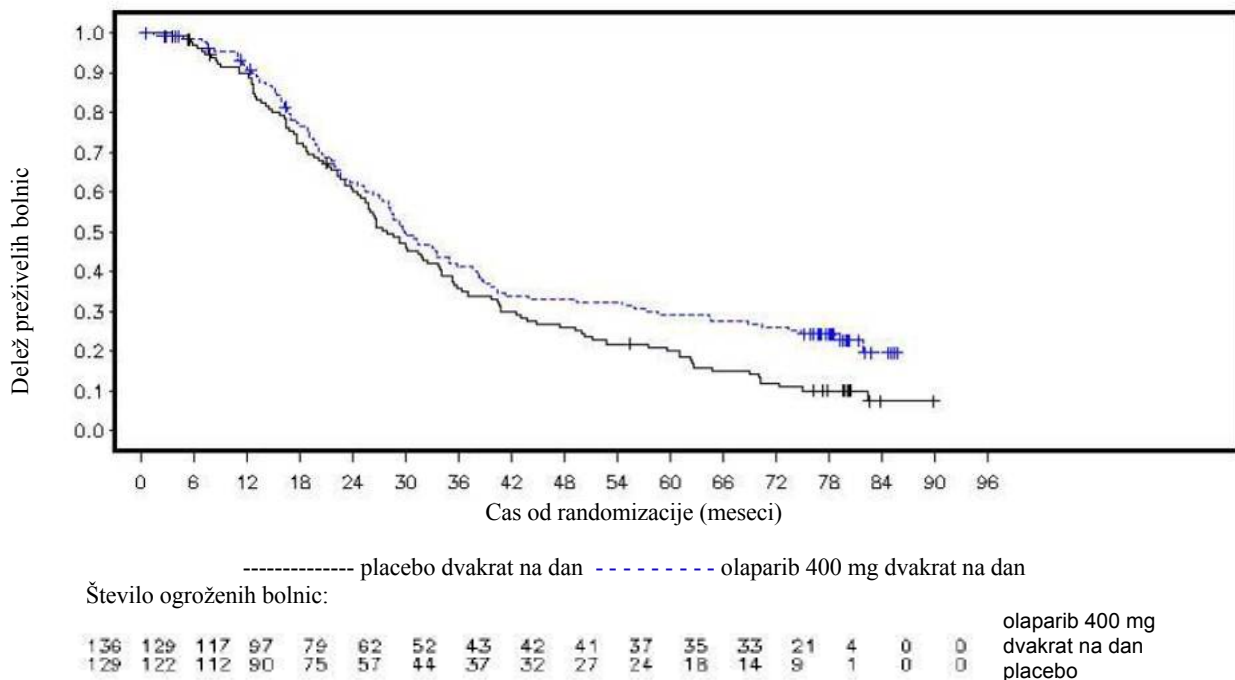
^a Vse bolnice obsega naslednje podskupine: mutacijo gena *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* in neznano stanje *BRCA1/2* (11 bolnic z neznanim statusom, v preglednici niso prikazane kot ločena podskupina).

^b ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti s faktorji za zdravljenje, etnično poreklo, občutljivost na platino in odziv na končno zdravljenje s platino.

^c Približno četrtnina tistih bolnic v podskupini z mutacijo gena *BRCA*, ki so prejemale placebo (14/62, 22,6 %) je nato dobilo zaviralec PARP.

OS = celokupno preživetje, DCO = datum zamejitve podatkov, IZ = interval zaupanja TFST = čas od randomizacije do začetka prvega naslednjega zdravljenja ali smrti.

Slika 3 Študija 19: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v FAS (79 % zrelost) DCO 9. maj 2016



DCO = datum zamejitve podatkov; FAS = polni nabor za analizo

V času analize preživetja brez napredovanja bolezni je prejetje olapariba mediano trajalo 8 mesecev in placeba 4 meseca. Večina bolnic je ostala na začetnem odmerku 400 mg olapariba dvakrat na dan. Pojavnost prekinitve uporabe je bila 34,6 %, zmanjšanje odmerka 25,7 % in prenehanje zaradi neželenega učinka 5,9 %. Prekinitve uporabe in zmanjšanje odmerka so bili najpogostejši v prvih 3 mesecih zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve uporabe ali zmanjšanje odmerka, so bili navzea, anemija, bruhanje, nevtropenija in utrujenost. Pojavnost neželenih učinkov z anemijo je bila 22,8 % (≥ 3 . stopnje po CTCAE 7,4 %).

Podatki o izidu po navedbi bolnic (PRO) merjeni z deleži izboljšanja oziroma poslabšanja indeksa TOI lestvice FACT-O ne kažejo razlik med prejemnicami olapariba in prejemnicami placeba.

HER2-negativen metastatski rak dojke z mutacijo gBRCA1/2 OlympiAD (študija D0819C00003)

Varnost in učinkovitost olapariba pri bolnikih z mutacijami gBRCA1/2 in HER2-negativnim metastatskim rakom dojke so raziskali v randomiziranem, odprtem kontroliranem preskušanju III. faze (OlympiAD). V tej študiji so 302 bolnika s potrjeno ali domnevno škodljivo mutacijo gBRCA v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje bodisi zdravila Lynparza (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) bodisi na kemoterapijo po zdravnikovi izbiri (42 % kapecitabin, 35 % eribulin ali 17 % vinorelbin), in sicer do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike z mutacijami gena BRCA1/2 so identificirali s testiranjem germinalne linije v krvi bodisi z lokalnim testom bodisi s centralnim testom na Myriad. Bolnike so stratificirali glede na: prejetje predhodnih shem kemoterapije za metastatskega raka dojke (da/ne), pozitivni hormonski receptorji (HR) v primerjavi s trojno negativnim rakom dojke (TNBC - triple negative breast cancer) ter predhodno zdravljenje s platino zaradi raka dojke (da/ne). Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ocenjeno s slepljenim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review) in uporabo RECIST 1.1. Sekundarni opazovani dogodki so obsegali PFS2, OS, delež objektivnega odziva (ORR) in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL – health related quality of life).

Bolniki so morali prejeti zdravljenje z antraciklinom, razen če je bil kontraindiciran, in taksanom, bodisi v (neo)adjuvantnem ali metastatskem okviru. Bolniki s HR+ (ER- in/ali PgR-pozitivnimi)

tumorji so morali prejemati in doživeti napredovanje med vsaj enim endokrinim zdravljenjem (adjuvantnim ali metastatskim), ali imeti bolezen, ki je bila po mnenju lečečega zdravnika neprimerna za endokrino zdravljenje. Predhodno zdravljenje s platino je bilo dovoljeno v metastatskem okviru, če ni bilo dokazov o napredovanju bolezni med zdravljenjem s platino, in v (neo)adjuvantnem okviru, če je bolnik zadnji odmerek prejel vsaj 12 mesecev pred randomizacijo. Predhodno zdravljenje z zaviralci PARP, vključno z olaparibom, ni bilo dovoljeno.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in skupino s primerjalnim zdravilom na splošno dobro uravnotežene (glejte preglednico 6).

Preglednica 6. Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov v študiji OlympiAD

| | Zdravilo Olaparib 300 mg 2x na dan n = 205 | Kemoterapija n = 97 |
|--|---|--------------------------------|
| Starost – leta (mediana) | 44 | 45 |
| Spol (%) | | |
| Ženske | 200 (98) | 95 (98) |
| Moški | 5 (2) | 2 (2) |
| Rasa (%) | | |
| Belci | 134 (65) | 63 (65) |
| Azijci | 66 (33) | 28 (29) |
| Drugo | 5 (2) | 6 (6) |
| Stanje zmogljivosti po ECOG (%) | | |
| 0 | 148 (72) | 62 (64) |
| 1 | 57 (28) | 35 (36) |
| Celokupna klasifikacija bolezni | | |
| Metastatska | 205 (100) | 97 (100) |
| Lokalno napredovala | 0 | 0 |
| Nov metastatski rak dojke (%) | 26 (13) | 12 (12) |
| Stanje hormonskih receptorjev (%) | | |
| HR+ | 103 (50) | 49 (51) |
| Trojno negativni rak dojke (TNBC) | 102 (50) | 48 (49) |
| Tip mutacije gBRCA (%) | | |
| <i>gBRCA1</i> | 117 (57) | 51 (53) |
| <i>gBRCA2</i> | 84 (41) | 46 (47) |
| <i>gBRCA1</i> in <i>gBRCA2</i> | 4 (2) | 0 |
| ≥ 2 metastatski mesti (%) | 159 (78) | 72 (74) |
| Mesto metastaz (%) | | |
| Samo kosti | 16 (8) | 6 (6) |
| Drugo | 189 (92) | 91 (94) |
| Merljiva bolezen (%) | 167 (82) | 66 (68) |
| Progresivna bolezen ob času randomizacije (%) | 159 (78) | 73 (75) |
| Celokupna klasifikacija bolezni | | |
| Metastatska | 205 (100) | 97 (100) |
| Lokalno napredovala | 0 | 0 |
| Stopnja tumorja ob diagnozi | | |

| | | |
|---|------------|---------|
| Visoko diferenciran (G1) | 5 (2) | 2 (2) |
| Zmerno diferenciran (G2) | 52 (25) | 23 (24) |
| Slabo diferenciran (G3) | 108 (53) | 55 (57) |
| Nediferenciran (G4) | 4 (2) | 0 |
| Ni določljiva (GX) | 27 (13) | 15 (16) |
| Manjkajoča | 9 (4) | 2 (2) |
| Število predhodnih kemoterapij za metastatskega raka dojke (%) | | |
| 0 | 68 (33) | 31 (32) |
| 1 | 80 (39) | 42 (43) |
| 2 | 57 (28) | 24 (25) |
| Predhodno zdravljenje na osnovi platine (%) | | |
| v (neo)adjuvantnem okviru | 15 (7) | 7 (7) |
| metastatski okvir | 43 (21) | 14 (14) |
| v (neo)adjuvantnem in metastatskem okviru | 3 (1) | 1 (1) |
| Predhodno zdravljenje z antraciklinom | | |
| v (neo)adjuvantnem okviru | 169 (82) | 76 (78) |
| metastatski okvir | 41 (20) | 16 (17) |
| Predhodno zdravljenje s taksanom | | |
| v (neo)adjuvantnem okviru | 146 (71) | 66 (68) |
| metastatski okvir | 107 (52) | 41 (42) |
| Predhodno zdravljenje z antraciklinom in taksanom | 204 (99,5) | 96 (99) |

Kot nadaljnje zdravljenje je 0,5 % bolnikov v terapevtski in 8 % bolnikov v primerjalni skupini prejelo zaviralec PARP, 29 % bolnikov v prvi in 42 % v drugi skupini pa je v nadaljevanju prejelo zdravljenje s platino.

Pri bolnikih, zdravljenih z olaparibom, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (ki je bilo primarni opazovani dogodek učinkovitosti) statistično značilno boljše kot pri bolnikih v primerjalni skupini (glejte preglednico 7 in sliko 4).

Preglednica 7. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri bolnikih s HER2-negativnim metastatskim rakom dojke z mutacijo *gBRCA1/2* v OlympiAD

| | Olaparib 300 mg 2x/dan | Kemoterapija |
|---|-------------------------------|---------------------|
| PFS (77 % zrelost) – DCO 09. december 2016 | | |
| Število dogodkov: celotno število bolnikov (%) | 163:205 (80) | 71:97 (73) |
| Mediani čas (mesece) (95 % IZ) | 7,0 (5,7-8,3) | 4,2 (2,8-4,3) |
| ROg (95 % IZ) | 0,58 (0,43-0,80) | |
| Vrednost p (2-stranska) ^a | p = 0,0009 | |
| PFS2 (65 % zrelost) – DCO 25. september 2017^b | | |
| Število dogodkov: celotno število bolnikov (%) | 130:205 (63) | 65:97 (67) |
| Mediani čas (mesece) (95 % IZ) | 12,8 (10,9-14,3) | 9,4 (7,4-10,3) |
| ROg (95 % IZ) | 0,55 (0,39-0,77) | |

Vrednost p (2-stranska)^a p = 0,0005

| Celokupno preživetje (64 % zrelost) – DCO 25. september 2017 | | |
|---|-------------------------------|------------------|
| Število dogodkov: celotno število bolnikov (%) | 130:205 (63) | 62:97 (64) |
| Mediani čas (mesece) (95 % IZ) | 19,3 (17,2-21,6) ^c | 17,1 (13,9-21,9) |
| ROg (95 % IZ) | 0,90 (0,66-1,23) | |
| Vrednost p (2-stranska) ^a | p = 0,5131 | |
| Potrjeni ORR – DCO 09. december 2016 | | |
| Število bolnikov z objektivnim odzivom: celotno število bolnikov z merljivo boleznijo (%) | 87:167 (52) ^d | 15:66 (23) |
| 95% IZ | 44,2-59,9 | 13,3-34,7 |
| Trajanje odziva – DCO 09. december 2016 | | |
| Mediana, meseci (95 % IZ) | 6,9 (4,2; 10,2) | 7,9 (4,5; 12,2) |

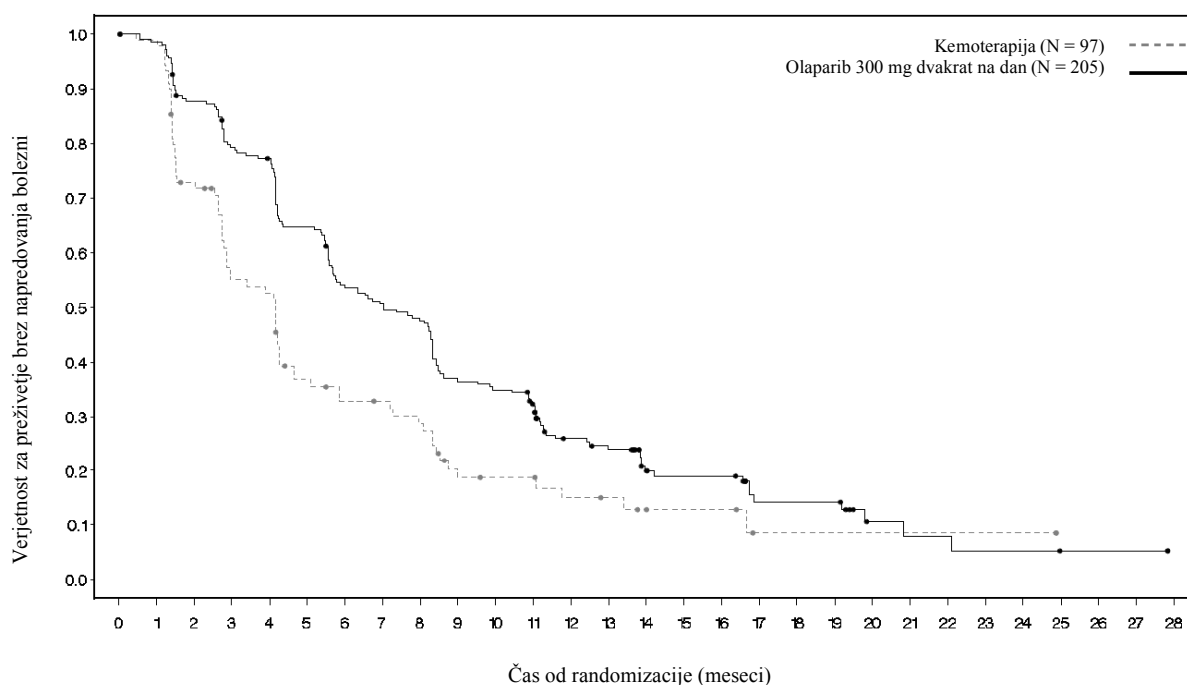
^a Na podlagi stratificiranega log-rang testa.

^b Post hoc analiza.

^c Mediani čas spremljanja pri krnjelih bolnikih je bil 25,3 meseca v skupini z olaparibom in 26,3 meseca v skupini s primerjalnim zdravilom.

^d Potrjeni odzivi (z BICR) so bili opredeljeni kot zabeležen CR ali PR, potrjen s ponovnim slikanjem ne prej kot 4 tedne po obisku, na katerem je bil odziv prvič opažen. Popoln odziv je doseglo 8 % bolnikov v skupini z olaparibom in merljivo boleznijo ter 1,5 % v skupini s primerjalnim zdravilom; delen odziv je doseglo 74/167 (44 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 14/66 (21 %) v skupini s kemoterapijo. V podskupini bolnikov s TNBC je bil potrjeni ORR 48 % (41/86) v skupini z olaparibom in 12 % (4/33) v skupini s primerjalnim zdravilom. V podskupini bolnikov s HR+ je bil potrjeni ORR 57 % (46/81) v skupini z olaparibom in 33 % (11/33) v skupini s primerjalnim zdravilom. 2x/dan = dvakrat na dan, IZ = interval zaupanja, DCO = datum zamejitve podatkov, Rog = razmerje ogroženosti, HR+ = s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ORR = delež objektivnega odziva, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, PFS2 = čas do drugega napredovanja bolezni ali do smrti, TNBC = trojno negativen rak dojke.

Slika 4 OlympiAD: Kaplan-Meierjev prikaz PFS (BICR) pri bolnikih s HER2-negativnim metastatskim rakom dojke z mutacijo *gBRCA1/2* (77 % zrelost), DCO 09. december 2016



Število izpostavljenih tveganju

Olaparib 300 mg tableta dvakrat na dan

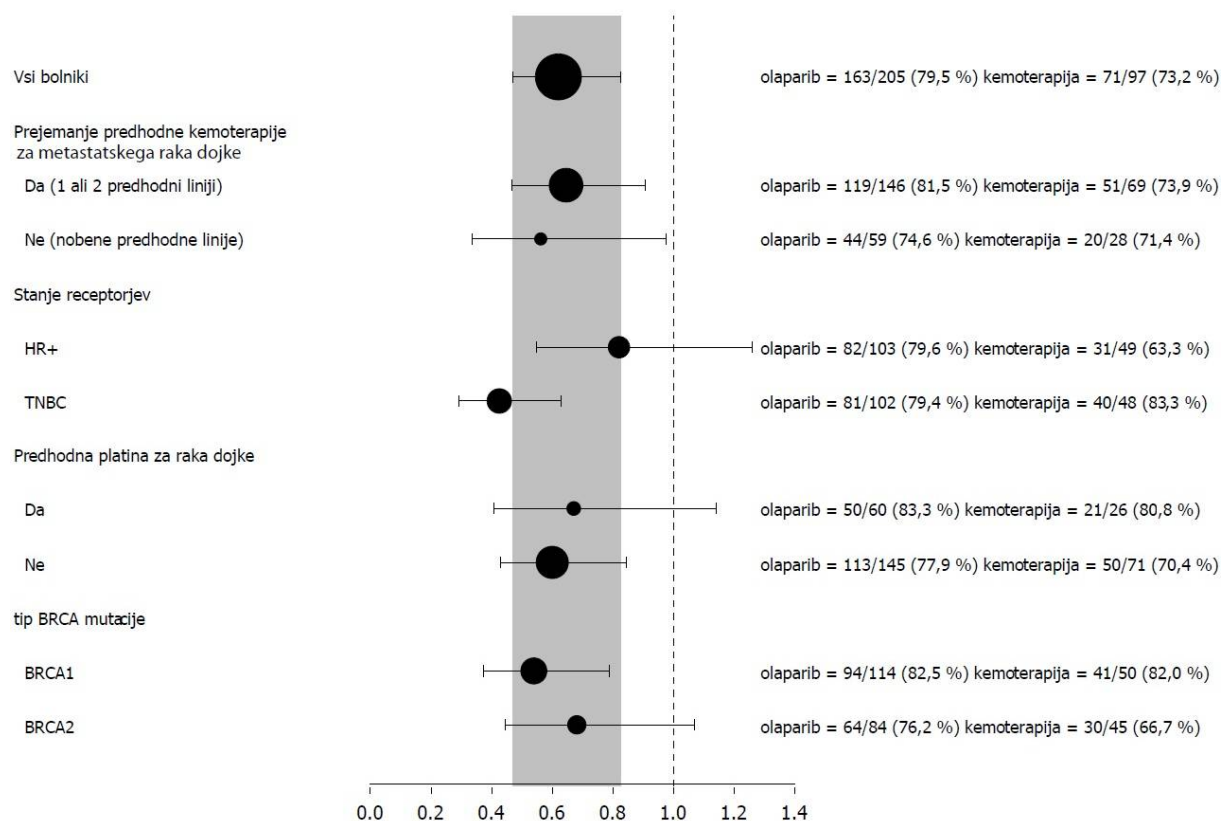
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Kemoterapija

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Dosledne rezultate so opažali v vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (glejte sliko 5). Analiza podskupin je pokazala korist olapariba na preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s primerjalnim zdravilom tako v podskupini bolnikov s TNBC (ROg 0,43; 95 % IZ: 0,29 do 0,63; n = 152) kot v podskupini s HR+ (ROg 0,82; 95 % IZ: 0,55 do 1,26; n = 150).

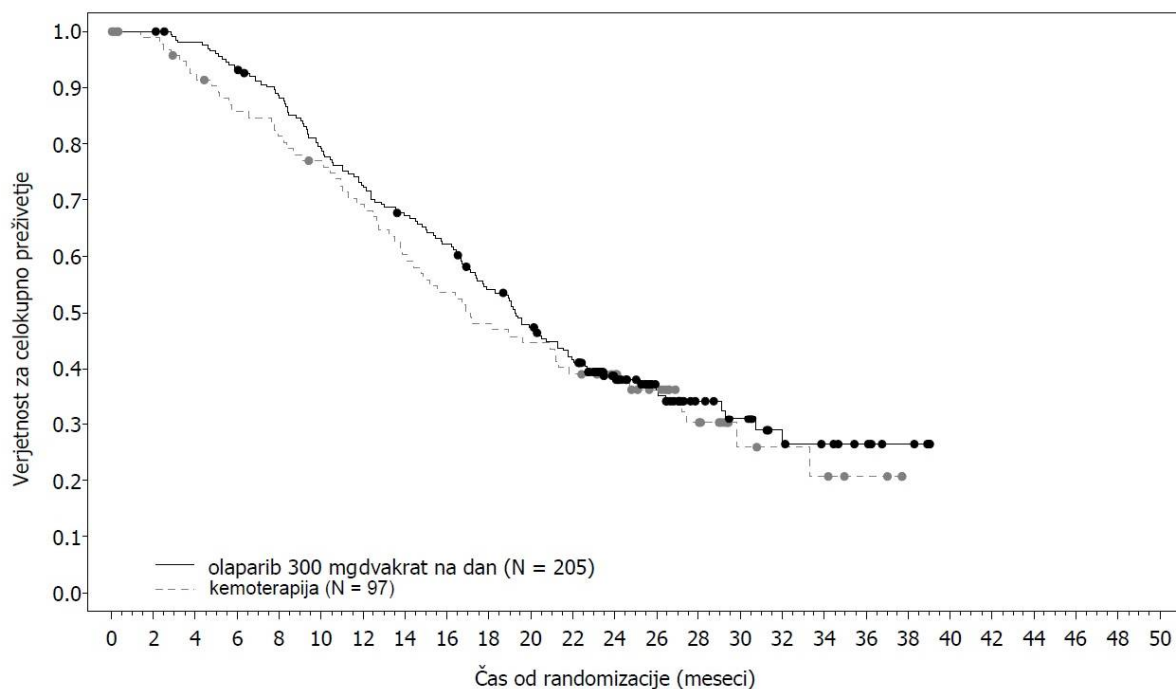
Slika 5. PFS (BICR), drevesni diagram po vnaprej določenih podskupinah



V post-hoc analizi podskupin bolnikov, pri katerih bolezen ni napredovala med kemoterapijo brez platine, je bilo mediano PFS v skupini z olaparibom ($n = 22$) 8,3 meseca (95 % IZ: 3,1 do 16,7) in v skupini s kemoterapijo ($n = 16$) 2,8 meseca (95 % IZ: 1,4 do 4,2); ROg je bilo 0,54 (95 % IZ: 0,24 do 1,23). Vendar je bilo število bolnikov premajhno za dejanske zaključke o učinkovitosti v tej podskupini.

Randomiziranih je bilo 7 moških bolnikov (5 na olaparib in 2 na primerjalno zdravilo). Ob času analize PFS je imel 1 bolnik potrjen delen odziv s trajanjem odziva 9,7 meseca v skupini z olaparibom. V primerjalni skupini ni bilo potrjenih odzivov.

Slika 6. Študija OlympiAD: Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja pri bolnikih z gBRCA1/2-mutiranim HER2-negativim metastatskim rakom dojke (64 % zrelost), DCO 25. september 2017



Število izpostavljenih tveganju:

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

Analiza celokupnega preživetja pri bolnikih brez predhodne kemoterapije za metastatskega raka dojke je pri teh bolnikih pokazala korist z ROg 0,45 (95 % IZ: 0,27 do 0,77), medtem ko je pri nadaljnjih linijah zdravljenja ROg presegalo 1.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lynparza za vse skupine pediatrične populacije pri karcinomu jajčnikov (izključujoč rabdiosarkom in tumorje kličnih celic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika med uporabo olapariba v tabletah 300 mg kaže navidezni plazemski očistek ~7 L/uro, navidezni volumen porazdelitve ~158 L in končni razpolovni čas 15 ur. Med uporabo večkratnih odmerkov je bil opaženi akumulacijski delež AUC 1,8 in farmakokinetika je bila v majhni meri odvisna od časa.

Absorpcija

Po peroralni uporabi olapariba v obliki tablet (dvakrat 150 mg) je absorpcija hitra in mediana največja koncentracija v plazmi je praviloma dosežena 1,5 ur po uporabi.

Sočasna uporaba s hrano je upočasnila hitrost absorpcije (podaljšanje t_{max} za 2,5 ure in zmanjšanje vrednosti C_{max} za približno 21 %), ni pa bistveno vplivala na obseg absorpcije olapariba (povečanje vrednosti AUC za 8 %). Zato je mogoče zdravilo Lynparza jemati ne glede na hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ob koncentraciji 10 µg/ml, ki je približna vrednost C_{max} , je vezava na beljakovine *in vitro* približno 82 %.

In vitro je bila vezava olapariba na beljakovine v humani plazmi odvisna od odmerka; vezani delež je bil pri koncentraciji 1 µg/ml približno 91 % in se je pri koncentraciji 10 µg/ml zmanjšal na 82 % in pri koncentraciji 40 µg/ml na 70 %. V raztopinah prečiščenih beljakovin je bil na albumin vezani delež olapariba približno 56 % in ni bil odvisen od koncentracije olapariba. Z uporabo istega preskusa je bil na alfa-1 kisli glikoprotein vezani delež ob koncentraciji 10 µg/ml 29 % in opazen je bil trend zmanjševanja vezave pri večjih koncentracijah.

Biotransformacija

In vitro je dokazano, da so CYP3A4/5 encimi, ki so predvsem odgovorni za presnovo olapariba (glejte poglavje 4.5).

Po peroralni uporabi ^{14}C -olapariba pri bolnicah je šla večina radioaktivnosti v plazmi (70 %) na račun nespremenjenega olapariba, ki je bil tudi glavna snov v urinu in blatu (15 % odmerka v urinu in 6 % v blatu). Presnova olapariba je obsežna. Večina presnove poteka z oksidacijskimi reakcijami; pri tem nastanejo številne snovi, ki se nato konjugirajo z glukuronidom ali sulfatom. V plazmi so odkrili do 20 presnovkov, v urinu do 37 in v blatu do 20; večina od teh je predstavljala < 1 % uporabljenega zdravila. Glavne snovi v obtoku so bile piperazin-3-ol skupina z razklenjenim obročem in dva monooksigenirana presnovka (vsak ~10 %); eden od obeh monooksigeniranih presnovkov je bil tudi glavni izločeni presnovek (6 % radioaktivnosti v urinu in 5 % radioaktivnosti v blatu).

In vitro je olaparib le malo ali sploh nič zavrl UGT2B7 ali CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 in ni pričakovati, da bi bil klinično pomemben časovno odvisen zaviralec katerega od encimov CYP. Olaparib je *in vitro* zaviral UGT1A1, toda PBPk-simulacije kažejo, da to ni klinično pomembno. *In vitro* je olaparib substrat iztočnega prenašalca P-gp, vendar ni verjetno, da bi bilo to klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

Podatki *in vitro* tudi kažejo, da olaparib ni substrat OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ali MRP2 in ni zaviralec OATP1B3, OAT1 ali MRP2.

Izločanje

Po enkratnem odmerku ^{14}C -olapariba se je v 7 dneh zbiranja izločilo ~86 % radioaktivnega odmerka, ~44 % v urinu in ~42 % v blatu. Večina materiala se je izločila v obliki presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

V populacijski farmakokinetični analizi starost bolnikov, spol, telesna masa ali rasa (vključno z bolniki belci in japonskimi bolniki) niso bile pomembne sopspremenljivke.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) je bila vrednost AUC povečana za 24 % in vrednost C_{max} za 15 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic. Odmerka zdravila Lynparza pri bolnicah z blago okvaro ledvic ni treba prilagoditi.

Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je bila vrednost AUC povečana za 44 % in vrednost C_{max} za 26 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnicah z zmerno okvaro ledvic se priporoča prilagoditev odmerka zdravila Lynparza (glejte poglavje 4.2).

Podatkov pri bolnicah s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni.

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh A) se je vrednost AUC povečala za 15 % in vrednost C_{max} za 13 %, pri bolnicah z zmerno okvaro jeter (klasifikacija Child-Pugh B) pa se je

vrednost AUC povečala za 8 % medtem ko se je vrednost C_{max} zmanjšala za 13 % v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter. Bolnicam z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka zdravila Lynparza ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Podatkov pri bolnicah s hudo okvaro jeter ni (klasifikacija Child-Pugh C).

Pediatrična populacija

Študij farmakokinetike olapariba pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Olaparib ni bil mutagen, se je pa izkazal za klastogenega v celicah sesalcev *in vitro*. Peroralno uporabljeni olaparib je pri podganah povzročil pojav mikrojedrov v kostnem mozgu. Klastogenost se sklada z znano farmakologijo olapariba in kaže na potencialno genotoksičnost pri človeku.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov v trajanju do 6 mesecev pri podganah in psih so živali dobro prenašale vsakodnevno peroralno uporabo olapariba. Glavni ciljni organ toksičnosti je bil pri obeh živalskih vrstah kostni mozeg; to so spremljale spremembe perifernih hematoloških vrednosti. Te spremembe so bile reverzibilne v 4 tednih po prenehanju uporabe zdravila. Pri podganah so opazili tudi minimalne degenerativne učinke na prebavila. Te spremembe so se pojavile pri izpostavljenostih, ki so bile nižje od klinično opaženih. Študije, v katerih so uporabili celice humanega kostnega mozga so tudi dokazale, da je ob neposredni izpostavljenosti celic kostnega mozga olaparibu v *ex vivo* poskusih lahko le ta zanje toksičen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji plodnosti pri samicah, v kateri so podgane dobivale zdravilo do implantacije, so pri nekaterih živalih sicer opažali podaljšan estrus, a sposobnost parjenja in delež brejosti nista bila prizadeta. Opazili pa so rahlo zmanjšanje embrio-fetalnega preživetja.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah je olaparib v odmerkih, ki niso imeli pomembnih toksičnih učinkov pri samicah-materah, zmanjšal embrio-fetalno preživetje in telesno maso plodov ter je povzročil razvojne nepravilnosti plodov vključno s hudimi malformacijami oči (npr. anoftalmijo, mikroftalmijo), malformacije vretenc oziroma reber ter visceralne in skeletne nepravilnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z olaparibom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon
koloidni brezvodni silicijev dioksid
manitol
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172) (samo 150-mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu neperforirani pretisni omot z 8 filmsko obloženimi tabletami.

Velikosti pakiranj:

56 filmsko obloženih tablet (7 pretisnih omotov).

Skupno pakiranje s 112 filmsko obloženimi tabletami (2 pakiranj po 56).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|--|-----------------------|
| <p>Študija učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet (PAES): Za dodatno potrditev učinkovitosti olapariba pri bolnicah z recidivom na platino občutljivega slabo diferenciranega seroznega raka jajčnikov in mutacijo gena <i>BRCA</i>, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate študije D0816C00002, randomizirane dvojno slepe, s placebom kontrolirane multicentrične študije III. faze.</p> <p>Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do:</p> | <p>junija 2020</p> |
| <p>PAES: Za dodatno potrditev učinkovitosti olapariba pri bolnicah z recidivom na platino občutljivega slabo diferenciranega seroznega raka jajčnikov in mutacijo gena <i>BRCA</i>, mora imetnik dovoljenja izvesti in predložiti rezultate odprte, nerandomizirane multicentrične študije IV. faze z eno skupino pri bolnicah z recidivom na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so po kemoterapiji na osnovi platine v popolnem ali delnem odzivu in so nosilke izgube funkcije ene ali več mutacij gena <i>BRCA</i> germinalno ali somatsko.</p> <p>Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do:</p> | <p>septembra 2018</p> |
| <p>(PAES): Za dodatno opredelitev učinkovitosti olapariba med vzdrževalnim zdravljenjem bolnic z recidivom slabo diferenciranega raka jajčnikov, občutljivega za platino (PSR), z negerminalno mutacijo gena <i>BRCA</i> ter za proučitev napovednih bioloških označevalcev v tej skupini bolnic mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije D0816C00020 (OPINION). OPINION je multicentrična študija faze IIIb z odprtim načrtom zdravljenja in eno samo skupino za proučitev vzdrževalnega zdravljenja bolnic s PSR raka jajčnikov z negerminalno mutacijo gena <i>BRCA</i>, ki so v delnem ali popolnem odzivu po kemoterapiji na osnovi platine.</p> <p>Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do:</p> | <p>junija 2021</p> |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 50 mg trde kapsule
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
448 kapsul (4 platenke po 112 kapsul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje tablet zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA/NALEPKA****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 50 mg trde kapsule
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
112 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje tablet zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA - z modrim okencem****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

skupno pakiranje: 112 (2 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA - z modrim okencem

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

skupno pakiranje: 112 (2 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJI KARTON – brez modrega okenca****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJI KARTON – brez modrega okenca****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne preidite na jemanje kapsul zdravila Lynparza, razen če vam tako naroči zdravnik.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/959/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg tablete
olaparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 150 mg tablete
olaparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lynparza 50 mg trde kapsule olaparib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lynparza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynparza
3. Kako jemati zdravilo Lynparza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lynparza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lynparza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lynparza in kako deluje

Zdravilo Lynparza vsebuje učinkovino olaparib. Olaparib je vrsta zdravila proti raku, ki jih imenujemo zaviralci PARP (zaviralec poli [adenozin-difosfat-riboza] polimeraze).

Pri bolnicah z mutacijami (spremembami) posebnih genov, imenovanih "gen raka dojk" (*BRCA*), ki imajo veliko tveganje za pojav določenih oblik raka, lahko zaviralci PARP sprožijo odmrtno rakavih celic tako, da blokirajo encim, udeležen pri popravljanju DNK.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lynparza

Zdravilo Lynparza uporabljamo za zdravljenje raka jajčnikov, imenovanega "rak jajčnikov z mutiranim genom *BRCA*". Uporabljamo ga potem, ko se je rak odzval na predhodno zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine. Za ugotavljanje tega, ali imate raka z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja posebna preiskava.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynparza

Ne jemljite zdravila Lynparza:

- če ste alergični na olaparib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite (za več informacij glejte poglavje 2, spodaj).

Ne vzemite zdravila Lynparza, če navedeno velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Lynparza posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate na preiskavi majhno število krvnih celic. Lahko imate majhno število rdečih ali belih krvnih celic ali majhno število krvnih ploščic. Za informacije o teh neželenih učinkih glejte poglavje 4, vključno z znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni (npr. vročina ali okužba, podplutbe ali krvavitve). Redko je to lahko znak resnejših težav s kostnim mozgom, na primer "mielodisplastičnega sindroma" (MDS) ali "akutne mieloične levkemije" (AML).
- če se vam na novo pojavijo ali se vam poslabšajo kratka sapa, kašelj ali piskajoče dihanje. Pri maloštevilnih bolnicah, ki so jemale zdravilo Lynparza, se je pojavilo vnetje pljuč (pnevmonitis). Pnevmonitis je resno stanje, ki pogosto zahteva zdravljenje v bolnišnici.

Če menite, da kaj od tega velja za vas, se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza ali med zdravljenjem z njim posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preiskave in kontrole

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem in med zdravljenjem z zdravilom Lynparza kontroliral kri.

Preiskavo krvi boste imeli:

- pred zdravljenjem,
- vsak mesec med prvim letom zdravljenja,
- po prvem letu zdravljenja pa v rednih presledkih, ki jih bo določil zdravnik.

Če se vam število krvnih celic preveč zmanjša, boste morda potrebovali transfuzijo krvi (pri kateri boste dobili novo kri ali krvne izdelke od krvodajalca).

Druga zdravila in zdravilo Lynparza

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Lynparza namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če jemljete ali boste morda začeli jemati katero od naslednjih zdravil:

- katero koli drugo zdravilo proti raku,
- kakšno cepivo ali zdravilo, ki zavira imunski sistem, ker boste morda potrebovali skrbno spremljanje,
- itrakonazol, flukonazol – uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- zaviralce proteaz okrepljene z ritonavirjem ali kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – uporabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, vključno s HIV,
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo (TB),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital – uporabljajo se kot pomirjevala ali za zdravljenje napadov krčev (epileptičnih napadov) in epilepsije,
- zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – v glavnem se uporablja za zdravljenje depresije,
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – uporabljajo se za zdravljenje bolezni srca ali visokega krvnega tlaka,
- bosentan – uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije,
- statini, na primer simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – uporabljajo se za zmanjševanje koncentracije holesterola v krvi,

- dabigatran – uporablja se za redčenje krvi,
- glibenklamid, metformin, repaglinid – uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni,
- ergot alkaloidi – uporabljajo se za zdravljenje migrene in glavobolov,
- fentanil – uporablja se za zdravljenje bolečin zaradi raka,
- pimozid, kvetiapin – uporabljata se za zdravljenje težav z duševnim zdravjem,
- cisaprid – uporablja se za zdravljenje težav z želodcem,
- kolhicin – uporablja se za zdravljenje protina,
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – uporabljajo se za zaviranje imunskega sistema,
- metotreksat – uporablja se za zdravljenje raka, revmatoidnega artritisa in luskavice.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če jemljete katero od navedenih zdravil ali katero koli drugo zdravilo. Tukaj našeta zdravila niso edina, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza.

Zdravilo Lynparza skupaj s pijačo

Med jemanjem zdravila Lynparza ne pijte grenivkega soka. Grenivkin sok namreč lahko vpliva na delovanje tega zdravila.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

- Ne jemljite zdravila Lynparza, če ste noseči, ali če bi lahko zanosili. Škoduje namreč lahko nerojenemu otroku.
- Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če imate spolne odnose, morate med jemanjem zdravila Lynparza in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza uporabljati dve učinkoviti metodi kontracepcije. Ni znano, ali zdravilo Lynparza poslabša učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov. Zdravnika morate obvestiti, če jemljete kakšen hormonski kontraceptiv: zdravnik vam bo morda svetoval, da dodatno uporabljate še nek nehormonski način kontracepcije.
- Pred začetkom jemanja zdravila Lynparza morate opraviti test nosečnosti, ki ga morate ponavljati v rednih presledkih ves čas zdravljenja in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. Če med tem časom zanosite, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo Lynparza prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Lynparza in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza ne smete dojiti. Če nameravate dojiti, morate to povedati zdravniku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lynparza lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste med jemanjem zdravila omotični, šibki ali utrujeni.

3. Kako jemati zdravilo Lynparza

Zdravnik vam je predpisal **kapsule** zdravila Lynparza. Vedeti morate, da je zdravilo Lynparza na voljo tudi v obliki 100 mg in 150 mg **tablet**.

- Odmerki zdravila v kapsulah in tabletah zdravila Lynparza niso enaki.
- Če vzamete napačen odmerek ali če vzamete tableto namesto kapsule, to lahko povzroči, da zdravilo Lynparza ne bo delovalo pravilno ali da bo imelo več neželenih učinkov.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Jemanje zdravila

- Zaužijte en odmerek (8 kapsul) zdravila Lynparza, z vodo, enkrat zjutraj in enkrat zvečer.
- Zdravilo Lynparza vzemite vsaj eno uro po jedi. Potem, ko ste vzeli zdravilo Lynparza, po možnosti do 2 uri ne jejte.

Koliko zdravila morate vzeti

- Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul zdravila Lynparza morate vzeti. Pomembno je, da vsak dan vzamete celotni priporočeni odmerek. Z jemanjem zdravila nadaljujte toliko časa, kot vam naroči zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.
- Običajni priporočeni odmerek je 8 kapsul (400 mg) in ga je treba zaužiti dvakrat na dan (skupaj 16 kapsul vsak dan).

Zdravnik vam lahko predpiše drugačen odmerek:

- če imate težave z ledvicami. Jemati boste morali 6 kapsul (300 mg) dvakrat na dan – skupaj 12 kapsul vsak dan,
- če jemljete določena zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza (glejte poglavje 2),
- če se vam med jemanjem zdravila Lynparza pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4). Zdravnik vam lahko odmerek zmanjša ali zdravljenje prekine, bodisi za krajši čas bodisi trajno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lynparza, kot bi smeli

Če vzamete odmerek zdravila Lynparza, ki je večji od vašega normalnega odmerka, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynparza

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynparza, vzemite naslednji normalni odmerek ob predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dva odmerka hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kaj od naslednjega, nemudoma obvestite zdravnika:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kratka sapa, občutek hude utrujenosti, bledica kože ali hitro bitje srca – to so lahko simptomi zmanjšanja števila rdečih krvnih celic (anemije).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije (npr. koprivnica, težko dihanje ali požiranje, omotica, ki so znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij).

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- težave z želodcem ali zgaga (dispepsija)
- izguba teka
- glavobol
- spremenjeno okušanje hrane (dizgevizija)
- omotica
- kašelj
- driska - Če postane huda, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- majhno število belih krvnih celic v krvi (levkopenija, nevtropenija), zaradi česar se lahko zmanjša vaša sposobnost za premagovanje okužb in je lahko povezano z vročino.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj ali srbeč izpuščaj na otekli, pordeli koži (dermatitis)
- vnetje v ustih (stomatitis)
- bolečine v predelu želodca pod rebri (v zgornjem delu trebuha)

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi (trombocitopenija) – opazite lahko naslednje simptome:
 - podplutbe ali dolgotrajnejše krvavitve kot po navadi, če se poškodujete,
- majhno število belih krvnih celic v krvi (limfocitopenija), zaradi česar se lahko zmanjša vaša sposobnost za premagovanje okužb in je lahko povezano z vročino,
- zvišanje kreatinina v krvi – ta preiskava se uporablja za preverjanje delovanja ledvic.

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- povečanje velikosti rdečih krvnih celic (to ni povezano z nobenimi simptomi).

Zdravnik vam bo izvajal preiskave krvi vsak mesec prvo leto zdravljenja, pozneje pa v rednih presledkih. Zdravnik vam bo povedal, ali imate v izvidih krvi kakšne spremembe, ki bi jih morda bilo treba zdraviti.

Če opazite kakšen neželen učinek, ki ni naveden v tem navodilu, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lynparza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Kapsule zdravila Lynparza, ki so bile zamrznjene, morate zavreči.

Če vam bolj ustreza, lahko kapsule zdravila Lynparza največ 3 mesece shranjujete izven hladilnika (pri temperaturi do 30 °C). Vse kapsule, ki jih v tem obdobju ne porabite, morate zavreči. Priporočamo vam, da si zabeležite datum, ko vzamete kapsule iz hladilnika, in datum, po katerem jih morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lynparza

Učinkovina je olaparib. Ena trda kapsula vsebuje 50 mg olapariba.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- Vsebina kapsule: makroglicerol lavrat-32.
- Ovojnica kapsule: hipromeloza, titanov dioksid (E171), gelanski gumi (E418), kalijev acetat.
- Črnilo za tisk na kapsuli: šelak, črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Lynparza in vsebina pakiranja

Zdravilo Lynparza je bela, neprozorna trda kapsula z oznako "OLAPARIB 50 mg" in logom družbe AstraZeneca, natisnjenima s črnim črnilom.

Zdravilo Lynparza je na voljo v plastenkah iz HDPE, ki vsebujejo 112 trdih kapsul. Eno pakiranje vsebuje 448 kapsul (4 plastenke po 112 kapsul).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Izdelovalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete olaparib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lynparza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynparza
3. Kako jemati zdravilo Lynparza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lynparza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lynparza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lynparza in kako deluje

Zdravilo Lynparza vsebuje učinkovino olaparib. Olaparib je vrsta zdravila proti raku, ki jih imenujemo zaviralci PARP (zaviralec poli [adenozin-difosfat-riboza] polimeraze).

Zaviralci PARP lahko uničijo rakave celice, ki niso uspešne pri popravljanju okvare DNA. Te specifične rakave celice je mogoče prepoznati na podlagi:

- odziva na kemoterapijo s platino ali
- ugotavljanja okvarjenih genov za popravo DNA, na primer genov *BRCA* (BREast CANcer).

Za kaj uporabljamo zdravilo Lynparza

Zdravilo Lynparza uporabljamo za zdravljenje:

- **raka jajčnikov, ki se je ponovil.** Uporabi se lahko potem, ko se je rak odzval na predhodno zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.
- **določene vrste raka dojke (HER2-negativen rak dojke z mutacijo gena BRCA), ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja.** Pred ali po razširitvi raka ste morali prejemati zdravila za kemoterapijo.
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka dojke z mutacijo *BRCA*, se uporablja poseben test.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynparza

Ne jemljite zdravila Lynparza:

- če ste alergični na olaparib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite (za več informacij glejte poglavje 2, spodaj).

Ne vzemite zdravila Lynparza, če navedeno velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Lynparza posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate na preiskavi majhno število krvnih celic. Lahko imate majhno število rdečih ali belih krvnih celic ali majhno število krvnih ploščic. Za informacije o teh neželenih učinkih glejte poglavje 4, vključno z znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni (npr. vročina ali okužba, podplutbe ali krvavitve). Redko je to lahko znak resnejših težav s kostnim mozgom, na primer "mielodisplastičnega sindroma" (MDS) ali "akutne mieloične levkemije" (AML).
- če se vam na novo pojavijo ali se vam poslabšajo kratka sapa, kašelj ali piskajoče dihanje. Pri maloštevilnih bolnicah, ki so jemale zdravilo Lynparza, se je pojavilo vnetje pljuč (pnevmonitis). Pnevmonitis je resno stanje, ki pogosto zahteva zdravljenje v bolnišnici.

Če menite, da kaj od tega velja za vas, se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza ali med zdravljenjem z njim posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preiskave in kontrole

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem in med zdravljenjem z zdravilom Lynparza kontroliral kri.

Preiskavo krvi boste imeli:

- pred zdravljenjem,
- vsak mesec med prvim letom zdravljenja,
- po prvem letu zdravljenja pa v rednih presledkih, ki jih bo določil zdravnik.

Če se vam število krvnih celic preveč zmanjša, boste morda potrebovali transfuzijo krvi (pri kateri boste dobili novo kri ali krvne izdelke od krvodajalca).

Druga zdravila in zdravilo Lynparza

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Lynparza namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če jemljete ali boste morda začeli jemati katero od naslednjih zdravil:

- katero koli drugo zdravilo proti raku,
- kakšno cepivo ali zdravilo, ki zavira imunski sistem, ker boste morda potrebovali skrbno spremljanje,
- itrakonazol, flukonazol – uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb,
- telitromicin, klaritromicin, eritromicin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- zaviralce proteaz okrepljene z ritonavirjem ali kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – uporabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, vključno s HIV,
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo (TB),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital – uporabljajo se kot pomirjevala ali za zdravljenje napadov krčev (epileptičnih napadov) in epilepsije,

- zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – v glavnem se uporablja za zdravljenje depresije,
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – uporabljajo se za zdravljenje bolezni srca ali visokega krvnega tlaka,
- bosentan – uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije,
- statini, na primer simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – uporabljajo se za zmanjševanje koncentracije holesterola v krvi,
- dabigatran – uporablja se za redčenje krvi,
- glibenklamid, metformin, repaglinid – uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni,
- ergot alkaloidi – uporabljajo se za zdravljenje migrene in glavobolov,
- fentanil – uporablja se za zdravljenje bolečin zaradi raka,
- pimozid, kvetiapin – uporabljata se za zdravljenje težav z duševnim zdravjem,
- cisaprid – uporablja se za zdravljenje težav z želodcem,
- kolhicin – uporablja se za zdravljenje protina,
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – uporabljajo se za zaviranje imunskega sistema,
- metotreksat – uporablja se za zdravljenje raka, revmatoidnega artritis in luskavice.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če jemljete katero od navedenih zdravil ali katero koli drugo zdravilo. Tukaj našeta zdravila niso edina, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza.

Zdravilo Lynparza skupaj s pijačo

Med jemanjem zdravila Lynparza ne pijte grenivkinega soka. Grenivkin sok namreč lahko vpliva na delovanje tega zdravila.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Ženske bolnice:

- Ne jemljite zdravila Lynparza, če ste noseči, ali če bi lahko zanosili. Škoduje namreč lahko nerojenemu otroku.
- Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če imate spolne odnose, morate med jemanjem zdravila Lynparza in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza uporabljati dve metodi učinkovite kontracepcije. Ni znano, ali zdravilo Lynparza poslabša učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov. Zdravnika morate obvestiti, če jemljete kakšen hormonski kontraceptiv: zdravnik vam bo morda svetoval, da dodatno uporabljate še nek nehormonski način kontracepcije.
- Pred začetkom jemanja zdravila Lynparza morate opraviti test nosečnosti, ki ga morate ponavljati v rednih presledkih ves čas zdravljenja in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. Če med tem časom zanosite, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo Lynparza prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Lynparza in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza ne smete dojiti. Če nameravate dojiti, morate to povedati zdravniku.

Moški bolniki:

- Medtem ko jemljete zdravilo Lynparza in še 3 mesece po uporabi zadnjega odmerka tega zdravila morate med spolnimi odnosi s partnerko uporabljati kondom, in sicer tudi če je partnerka noseča. Ni znano, ali zdravilo Lynparza prehaja v seme (spermo).
- Vaša partnerka mora prav tako uporabljati ustrezen način kontracepcije.
- Med jemanjem zdravila Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku ne smete darovati sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lynparza lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste med jemanjem zdravila omotični, šibki ali utrujeni.

Informacije o drugih sestavinah tega zdravila

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg ali 150 mg tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Lynparza

Zdravnik vam je predpisal **filmsko obložene tablete** zdravila Lynparza. Vedeti morate, da je zdravilo Lynparza na voljo tudi v obliki 50 mg kapsul.

- Odmerki zdravila v tabletah in kapsulah zdravila Lynparza niso enaki.
- Če vzamete napačen odmerek ali če vzamete kapsulo namesto tablete, to lahko povzroči, da zdravilo Lynparza ne bo delovalo pravilno ali da bo imelo več neželenih učinkov.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Jemanje zdravila

- Tablete zdravila Lynparza morate pogoltniti cele, s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Lynparza vzemite enkrat zjutraj in enkrat zvečer.
- Tablet ne grizite, ne drobite, ne raztapljajte in ne lomite, ker lahko vse naštetu vpliva na to, kako hitro zdravilo pride v telo.

Koliko zdravila morate vzeti

- Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Lynparza morate vzeti. Pomembno je, da vsak dan vzamete celotni priporočeni odmerek. Z jemanjem zdravila nadaljujte toliko časa, kot vam naroči zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.
- Običajni priporočeni odmerek je 300 mg (dve 150 mg tableti) dvakrat na dan – skupaj 4 tablete vsak dan.

Zdravnik vam lahko predpiše drugačen odmerek:

- če imate težave z ledvicami. Jemati boste morali 200 mg (dve 100 mg tableti) dvakrat na dan – skupaj 4 tablete vsak dan,
- če jemljete določena zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Lynparza (glejte poglavje 2),
- če se vam med jemanjem zdravila Lynparza pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4). Zdravnik vam lahko odmerek zmanjša ali zdravljenje prekine, bodisi za krajši čas bodisi trajno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lynparza, kot bi smeli

Če vzamete odmerek zdravila Lynparza, ki je večji od vašega normalnega odmerka, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynparza

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynparza, vzemite naslednji normalni odmerek ob predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dva odmerka hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kaj od naslednjega, nemudoma obvestite zdravnika:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kratka sapa, občutek hude utrujenosti, bledica kože ali hitro bitje srca – to so lahko simptomi zmanjšanja števila rdečih krvnih celic (anemije).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije (npr. koprivnica, težko dihanje ali požiranje, omotica, ki so znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij).

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- težave z želodcem ali zgaga (dispepsija)
- izguba teka
- glavobol
- spremenjeno okušanje hrane (dizgevizija)
- omotica
- kašelj
- driska - Če postane huda, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- majhno število belih krvnih celic v krvi (levkopenija, nevtropenija), zaradi česar se lahko zmanjša vaša sposobnost za premagovanje okužb in je lahko povezano z vročino.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj ali srbeč izpuščaj na otekli, pordeli koži (dermatitis)
- vnetje v ustih (stomatitis)
- bolečine v predelu želodca pod rebri (v zgornjem delu trebuha)

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi (trombocitopenija) – opazite lahko naslednje simptome:
 - podplutbe ali dolgotrajnejše krvavitve kot po navadi, če se poškodujete,
- majhno število belih krvnih celic v krvi (limfocitopenija), zaradi česar se lahko zmanjša vaša sposobnost za premagovanje okužb in je lahko povezano z vročino,
- zvišanje kreatinina v krvi – ta preiskava se uporablja za preverjanje delovanja ledvic.

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi:

- povečanje velikosti rdečih krvnih celic (to ni povezano z nobenimi simptomi).

Zdravnik vam bo izvajal preiskave krvi vsak mesec prvo leto zdravljenja, pozneje pa v rednih presledkih. Zdravnik vam bo povedal, ali imate v izvidih krvi kakšne spremembe, ki bi jih morda bilo treba zdraviti.

Če opazite kakšen neželen učinek, ki ni naveden v tem navodilu, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lynparza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lynparza

Učinkovina je olaparib.

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Lynparza 100 mg vsebuje 100 mg olapariba.
- Ena filmsko obložena tableta zdravila Lynparza 150 mg vsebuje 150 mg olapariba.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- Jedro tablete: kopovidon, koloidni brezvodni silicijev dioksid, manitol, natrijev stearyl fumarat.
- Obloga tablete: hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) (samo 150 mg tablete.)

Glejte poglavje 2 »Informacije o drugih sestavinah tega zdravila«.

Izgled zdravila Lynparza in vsebina pakiranja

100 mg tablete zdravila Lynparza so rumene do temno rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "OP100" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

150 mg tablete zdravila Lynparza so zelene do zeleno-sive, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "OP150" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Zdravilo Lynparza je opremljeno v pakiranjih, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet (7 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 8 tablet), ali v skupnih pakiranjih, ki vsebuje 112 (2 pakiranj po 56) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Izdelovalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.