

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba (olaparib).

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba (olaparib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Vienā šo zāļu 100 mg tabletē ir 0,24 mg nātrija, bet vienā 150 mg tabletē ir 0,35 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena līdz tumši dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu "OP100" vienā pusē un gluda otrā pusē.

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes

Zaļa līdz zaļpelēka, ovāla, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu "OP150" vienā pusē un gludas otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Olnīcu vēzis

Lynparza monoterapijas veidā ir indicēts:

- uzturošā terapijā pieaugušām pacientēm ar progresējošu (FIGO III vai IV stadijas) *BRCA1/2* mutantu (dzimumšūnu un/vai somatisku mutāciju) augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pirmās izvēles platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas,
- uzturošā terapijā pieaugušām pacientēm ar recidivējošu, pret platīnu jutīgu augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Lynparza kombinācijā ar bevacizumabu ir indicēts:

- uzturošā terapijā pieaugušām pacientēm ar progresējošu (FIGO III vai IV stadijas) augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pirmās izvēles platīnu saturošas ķīmijterapijas un bevacizumaba kombinētas lietošanas pabeigšanas un kurām vēzis ir saistīts ar homologas rekombinācijas deficīta (HRD) statusu, kas definēts vai nu kā *BRCA1/2* mutācija, un/vai kā genoma nestabilitāte (skatīt 5.1.apakšpunktu).

Krūts vēzis

Lynparza ir indicēts:

- monoterapijā vai kombinācijā ar endokrīno terapiju HER2-negatīva, augsta riska agrīna krūts vēža adjuvantajā terapijā pieaugušiem pacientiem ar dzimumšūnu *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) mutācijām, kuri iepriekš ir saņēmuši neoadjuvanto vai adjuvanto ķīmijterapiju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu);
- monoterapijas veidā pieaugušu pacientu ar dzimumšūnu *BRCA1/2*-mutāciju ārstēšanai, kuriem ir HER2 negatīvs lokāli progresējošs vai HER2 negatīvs metastātisks krūts vēzis. Pacientiem iepriekš jābūt saņēmušiem (neo)adjuvantu terapiju vai metastātiska vēža terapiju ar antraciklīna grupas un taksānu grupas līdzekli, izņemot gadījumus, kad pacientiem šādas terapijas shēmas nebija piemērotas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar hormonu receptoru (HR) pozitīvu krūts vēzi jābūt progresējošai slimībai iepriekšējās endokrīnās terapijas laikā vai pēc tās, vai endokrīnajai terapijai viņiem jābūt atzītai par nepiemērotu.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Lynparza lietošana monoterapijā ir indicēta uzturošā terapijā pieaugušiem pacientiem ar dzimumšūnu *BRCA1/2* mutāciju un aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu, kuriem slimība nav progresējusi pēc vismaz 16 nedēļas ilgas platīna līdzekli saturošas pirmās izvēles ķīmijterapijas.

Priekšdziedzera vēzis

Lynparza ir indicēts:

- monoterapijas veidā pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis (mKRPV) un *BRCA1/2* mutācijas (dzimumšūnu un/vai somatiskas), ja pēc iepriekšējās terapijas, kas iekļāva jaunu hormonālo līdzekli, vēzis ir progresējis;
- kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu mKRPV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ķīmijterapijas lietošana klīniski nav indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Lynparza jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pacientu atlase

*Pirmās izvēles uzturošā terapija pacientēm ar progresējušu olnīcu vēzi un *BRCA* mutāciju*

Pirms Lynparza lietošanas augstas pakāpes (*high grade*) epiteliāla olnīcu vēža (EOV), olvadu vēža (OVV) vai primāra peritoneāla vēža (PPV) pirmās izvēles uzturošā terapijā, izmantojot validētu testu, jāapstiprina, ka pacientiem ir kaitīgas vai iespējami kaitīgas uzņēmības pret krūts vēzi gēnu (*BRCA*) 1 vai 2 mutācijas (dzimumšūnās vai audzējā).

Pret platīnu jutīga recidivējoša olnīcu vēža uzturošā terapija

BRCA1/2 testi nav obligāti pirms Lynparza lietošanas uzturošā monoterapijā recidivējošu EOV, OVV un PPV, kas ir reaģējuši vai daļēji reaģējuši uz platīnu saturošu terapiju, ārstēšanai.

Pirmās izvēles uzturošā terapija pacientēm ar HRD pozitīvu progresējušu olnīcu vēzi kombinācijā ar bevacizumabu

Pirms Lynparza un bevacizumaba lietošanas EOV, OVV vai PPV pirmās izvēles uzturošā terapijā, izmantojot validētu testu, jāapstiprina, ka pacientēm ir piešķirams HRD statuss, kas definēts kā kaitīga vai iespējami kaitīga *BRCA1/2* mutācija un/vai genomiska nestabilitāte (skatīt 5.1.apakšpunktu).

*Augsta riska agrīna krūts vēža adjuvantā terapija pacientiem ar dzimumšūnu *BRCA* mutācijām*

Pirms Lynparza adjuvantas terapijas uzsākšanas HER-2 negatīva, augsta riska agrīna krūts vēža ārstēšanai, pacientam ir jābūt ar validētu testu apstiprinātai kaitīgai vai iespējami kaitīgai *gBRCA1/2* mutācijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Monoterapija pacientēm ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar gBRCA1/2 mutāciju

Ja ir cilvēka augšanas faktora receptora (HER2) negatīvs lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis ar dzimumšūnas uzņēmības pret krūts vēzi gēnu (*gBRCA1/2*) mutāciju, pacientiem pirms Lynparza terapijas sākšanas jābūt apstiprinātai kaitīgai vai iespējami kaitīgai *gBRCA1/2* mutācijai. *gBRCA1/2* mutācijai statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot vai nu validētu dzimumšūnu, vai audzēja testēšanas metodi. Dati, kas apliecinātu audzēju *BRCA1/2* testu klīnisko validitāti krūts vēža gadījumā, pašlaik nav pieejami.

gBRCA mutācijas izraisītas aizkuņģa dziedzera metastātiskas adenokarcinomas pirmās izvēles uzturošā terapija

Lai ārstētu dzimumšūnu *BRCA1/2* mutācijas izraisītu aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lynparza pirmās izvēles uzturošajai terapijai ir jāapstiprina, ka pacientiem ir pierādīta kaitīga vai iespējami kaitīga *gBRCA1/2* mutācija. Dati, kas apliecinātu audzēju *BRCA1/2* testu klīnisko validāciju aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas gadījumā, pašlaik nav pieejami.

Monoterapija pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu metastātisku priekšdziedzera vēzi ar BRCA1/2 mutāciju

Ja ir metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis (mKRPV) ar *BRCA1/2* mutāciju, pacientiem pirms Lynparza terapijas sākšanas jābūt apstiprinātai kaitīgai vai iespējami kaitīgai *BRCA1/2* mutācijai (izmantojot audzēja audu vai asiņu paraugu) (skatīt 5.1.apakšpunktu). *BRCA1/2* mutācijas statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot validētu testa metodi.

mKRPV ārstēšana kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu

Pirms Lynparza un abiraterona un prednizona vai prednizolona kombinācijas lietošanas mKRPV ārstēšanā genoma testi pacientiem nav jāveic.

Ģenētiskā konsultācija pacientiem, kuriem veikta mutāciju noteikšana *BRCA1/2* gēnos, jānodrošina saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

Devas

Lynparza pieejams 100 mg un 150 mg tabletēs.

Lynparza ieteicamā deva monoterapijā vai kombinācijā ar bevacizumabu olnīcu vēža gadījumā vai kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzera vēža gadījumā, vai endokrīno terapiju ir 300 mg (divas 150 mg tabletes) divas reizes dienā, kas atbilst kopējai dienas devai 600 mg. Devas samazināšanai ir pieejama 100 mg tablete.

Lynparza monoterapija

Pacientēm ar recidivējošu, pret platīnu jutīgu augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju, ārstēšana ar Lynparza jāsāk ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc platīnu saturošas ārstēšanas shēmas pēdējās devas.

Lynparza kombinācijā ar bevacizumabu

Kad ir pabeigta pirmās izvēles platīnu saturoša ķīmijterapija kombinācijā ar bevacizumabu un augstas pakāpes (*high grade*) epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pirmās izvēles uzturošai terapijai Lynparza lieto kombinācijā ar bevacizumabu, bevacizumaba deva ir 15 mg/kg ik pēc trim nedēļām. Jāiepazīstas ar visu informāciju par bevacizumaba lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lynparza kombinācijā ar endokrīno terapiju

Ieteicamās devas lūdzam skatīt endokrīnās terapijas kombinācijas partnera(-u) (aromatāzes inhibitora/antiestrogēnu līdzekļa un/vai LHRH) pilnajā zāļu informācijā.

Lynparza kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu

mKRPV ārstēšanai Lynparza lietojot kombinācijā ar abirateronu, abiraterona deva ir 1000 mg iekšķīgi vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Abiraterons ir jālieto kopā ar divreiz dienā iekšķīgi lietotu prednizona vai prednizolona 5 mg devu. Pilnu informāciju par abirateronu skatīt tā zāļu aprakstā.

Terapijas ilgums

Progresējoša olnīcu vēža ar BRCA mutāciju pirmās izvēles uzturošā terapija:

Pacientes var turpināt terapiju līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 2 gadiem, ja pēc 2 gadiem nav radioloģisku pierādījumu par slimību. Pacientēm, kurām pēc 2 gadiem ir pierādījumi par slimību un kurām pēc ārstējošā ārsta ieskata terapijas turpināšana varētu sniegt papildu ieguvumu, terapiju var turpināt ilgāk par 2 gadiem.

Pret platīnu jutīga recidivējoša olnīcu vēža uzturošā terapija:

Pacientēm ar platīn jutīgu, recidivējošu, augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi terapiju ieteicams turpināt līdz pamat slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pirmās izvēles uzturošā terapija pacientēm ar HRD pozitīvu progresējušu olnīcu vēzi kombinācijā ar bevacizumabu

Pacientes ārstēšanos ar Lynparza var turpināt līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 2 gadiem, ja pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas nav radioloģisku pierādījumu par slimību. Pacientēm, kurām pēc 2 gadiem ir pierādījumi par slimību un kurām pēc ārstējošā ārsta ieskata terapijas turpināšana ar Lynparza varētu sniegt papildu ieguvumu, terapiju var turpināt ilgāk par 2 gadiem. Datus par ieteicamo kopējo bevacizumaba terapijas ilgumu, kas nedrīkst pārsniegt 15 mēnešus, ieskaitot laiku, kad tas tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju un uzturošai terapijai, skatīt informācijā par bevacizumaba lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Augsta riska agrīna krūts vēža adjuvantā terapija pacientiem ar dzimumšūnu BRCA mutācijām

Terapiju ieteicams turpināt līdz 1 gadam vai līdz slimības recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei, atkarībā no tā, kas rodas vispirms.

Monoterapija pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar gBRCA1/2 mutāciju

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamata slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Lynparza atkārtotas uzturošas terapijas efektivitāte vai drošums olnīcu vēža pacientēm pēc pirmā vai nākamā recidīva nav noteikta. Nav datu par efektivitāti un drošumu krūts vēža pacientēm, veicot atkārtotu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera gBRCA mutācijas izraisītas metastātiskas adenokarcinomas pirmās izvēles uzturošā terapija

Terapiju ieteicams turpināt līdz brīdim, kad pamat slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Monoterapija pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi ar BRCA1/2 mutāciju

Terapiju ieteicams turpināt līdz pamata slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacientiem, kuri nav ķirurģiski kastrēti, terapijas laikā jāturpina ķīmiskā kastrācija ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LHRH) analogu.

mKRPV ārstēšana kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu

Lynparza lietojot kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu, terapiju ieteicams turpināt līdz brīdim, kad pamata slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte. Terapijas laikā visiem pacientiem jāturpina gonadotropīna atbrīvojošā hormona (GnRH) analoga lietošana vai arī jābūt veiktai abpusējai orhiektomijai. Vairāk informācijas skatīt abiraterona zāļu aprakstā.

Dati par atkārtotas Lynparza terapijas efektivitāti vai drošumu pacientiem ar priekšdziedzera vēzi nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž Lynparza devu, viņam jālieto nākamā ierastā deva plānotajā laikā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Lai kontrolētu tādas nevēlamās reakcijas, kā slikta dūša, vemšana, caureja un anēmija, var pārtraukt ārstēšanu un apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā devas samazināšana ir līdz 250 mg (vienai 150 mg tabletei un vienai 100 mg tabletei) divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 500 mg).

Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, ieteicama devas samazināšana līdz 200 mg (divām 100 mg tabletēm) divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 400 mg).

Devas pielāgošana CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana nav ieteicama, un jāapsver iespēja lietot citas zāles. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A inhibitors, Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 100 mg (vienai 100 mg tabletei) divas reizes dienā (atbilst 200 mg kopējai dienas devai). Ja vienlaicīgi jālieto vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 150 mg (vienai 150 mg tabletei) divas reizes dienā (atbilst 300 mg kopējai dienas devai) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem sākumdeva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 – 50 ml/min) Lynparza ieteicamā deva ir 200 mg (divas 100 mg tabletes) divas reizes dienā (atbilst 400 mg kopējai dienas devai) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) Lynparza var lietot bez devas pielāgošanas.

Lynparza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min), jo šādiem pacientiem drošums un farmakokinētika nav pētīti. Lynparza var lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tikai, ja ieguvums ir lielāks par potenciālo risku, un rūpīgi jākontrolē pacienta nieru darbība un nevēlamās blakusparādības.

Aknu darbības traucējumi

Lynparza pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) var lietot bez devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lynparza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jo drošums un farmakokinētika šādiem pacientiem nav pētīti.

Ne-baltās rases pacienti

Klīniskie dati par ne-baltās rases pacientiem ir ierobežoti. Tomēr etniskās izcelsmes dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Lynparza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lynparza ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Lynparza tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt šķīdināt vai sadalīt. Lynparza tabletes drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Krūts barošana ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējas devas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte

Ar Lynparza ārstētiem pacientiem ziņots par hematoloģisku toksicitāti, kas parasti ietvēra vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. *CTCAE* pakāpes) anēmijas, neitropēnijas, trombocitopēnijas un limfopēnijas klīnisko diagnozi un/vai laboratoriskās atrades. Pacientiem nedrīkst sākt ārstēšanu ar Lynparza, kamēr nav izzudusi iepriekšējās pretvēža terapijas izraisītā hematoloģiskā toksicitāte (hemoglobīna, trombocītu un neitrofilo leukocītu līmenim jāatbilst ≤ 1 . *CTCAE* pakāpei). Lai kontrolētu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, ieteicams veikt pārbaudi terapijas sākumā un pēc tam vienu reizi mēnesī, kontrolējot pilnu asins ainu pirmos 12 terapijas mēnešus un periodiski pēc tam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientam rodas smaga hematoloģiska toksicitāte vai atkarība no asins pārliešanas, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši hematoloģiski testi. Ja asins rādītāji 4 nedēļas pēc Lynparza lietošanas pārtraukšanas aizvien ir klīniski patoloģiski, ieteicams veikt kaulu smadzeņu analīzi un/vai asins citoģenētisko analīzi.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Mielodisplastiskā sindroma/akūtas mieloleikozes (MDS/AML) kopējā sastopamība pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Lynparza monoterapiju, tajā skaitā arī ilgtermiņa dzīvildzes novērošanu, bija < 1,5%, un biežāk MDS/AML radās pacientēm ar *BRCAm* pret platīna līdzekļiem jutīgu, recidivējošu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas vismaz divas ķīmijterapijas līnijas ar platīna līdzekli un kuru novērošanas ilgums bija līdz 5 gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu iznākums bija letāls. Olapariba terapijas ilgums pacientiem, kuriem attīstījās MDS/AML variēja no < 6 mēnešiem līdz > 4 gadiem; dati par ilgāku lietošanu ir ierobežoti.

Ja ir aizdomas par MDS/AML, pacients jānosūta pie hematologa turpmāko izmeklējumu, tai skaitā kaula smadzeņu analīzes un citoģenētisku asins izmeklējumu, veikšanai. Ja pēc ilgstošas hematoloģiskas toksicitātes izmeklēšanas tiek apstiprināts MDS/AML, Lynparza lietošana ir jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

Venozās tromboembolijas notikumi

Pacientiem, kuri saņēma Lynparza terapiju, novēroti venozās tromboembolijas notikumi, galvenokārt plaušu embolija, un tiem nebija pastāvīgu klīnisko iezīmju. Salīdzinājumā ar citām reģistrētajām indikācijām šādi notikumi biežāk radās pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kuri saņēma androgēna deprivācijas terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novērojiet, vai pacientiem nerodas venozās trombozes vai plaušu embolijas klīniskās pazīmes un simptomi, un veiciet terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām. Šādu notikumu attīstības risks var būt paaugstināts pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir VTE, tādēļ šādi pacienti atbilstoši jāuzrauga.

Pneimonīts

Klīniskajos pētījumos par pneimonītu, tai skaitā par gadījumiem ar letālu iznākumu ziņots <1,0% pacientu, kuri ārstēti ar Lynparza. Ziņojumiem par pneimonītu nebija vienveidīga klīniska rakstura un kā jaucefaktori tajos bija vairāki predisponējoši faktori (vēzis un/vai metastāzes plaušās, plaušu slimība, smēķēšana anamnēzē un/vai iepriekšēja ķīmijterapija un staru terapija). Ja pacientam rodas jauni vai

pastiprinās jau esoši ar elpceļiem saistīti simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, vai tiek konstatēta patoloģiska atrade krūškurvja rentgenogrammā, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk izmeklējumi. Ja tiek apstiprināta pneimonīta diagnoze, ārstēšana ar Lynparza ir jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

Hepatotoksicitāte

Ziņots par hepatotoksicitātes gadījumiem ar olaparibu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas klīniskie simptomi vai pazīmes, kas liecina par hepatotoksicitāti, nekavējoties jāveic pacienta klīniskais novērtējums un jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Ja ir aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu (drug-induced liver injury, DILI), šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc. Smagu DILI gadījumā par klīniski atbilstošu uzskatāma šo zāļu lietošanas pilnīga izbeigšana.

Embriofetālā toksicitāte

Ņemot vērā darbības mehānismu (PARP inhibīcija), Lynparza lietošana grūtniecības laikā var kaitēt auglim. Neklīniskos pētījumos ar žurkām konstatēja, ka olaparibs nelabvēlīgi ietekmē embrija/augļa izdzīvošanu un izraisa nozīmīgas augļa anomālijas pie iedarbības līmeņa, kas ir zemāks par to, kāds paredzams, lietojot cilvēkam ieteicamo devu 300 mg divas reizes dienā.

Grūtniecība/ kontracepcija

Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Reproductīvā vecuma sievietēm pirms Lynparza lietošanas sākšanas, terapijas laikā un vēl 6 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas jālieto divas drošas kontracepcijas metodes. Ieteicamas divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes ar augstu efektivitāti. Vīriešu dzimuma pacientiem un viņu reproductīvā vecuma partnerēm terapijas laikā un vēl 3 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Lynparza lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, jāsamazina Lynparza deva (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Lynparza lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem nav ieteicama. Ja pacients jau saņem Lynparza un ir nepieciešama ārstēšana ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A induktoru, zāļu ordinētājam jāņem vērā, ka var ievērojami samazināties Lynparza efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg vai 150 mg tabletē - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Klīniskie pētījumi par olapariba lietošanu kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, tai skaitā DNS bojājošiem līdzekļiem, liecina par mielosupresīvās toksicitātes pastiprināšanos un paldzināšanos. Ieteicamā Lynparza monoterapijas deva nav piemērota lietošanai kombinācijā ar mielosupresīvām pretvēža zālēm.

Olaparibs kombinācijā ar vakcīnām vai imūnsupresantiem nav pētīts, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Lynparza, jāievēro piesardzība un pacients rūpīgi jānovēro.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz olaparibu

Olapariba metabolisko klīrensu nodrošina galvenokārt CYP3A4/5 izoenzīmi.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināma CYP3A inhibitora itrakonazola ietekme, tika pierādīts, ka tā lietošana vienlaicīgi ar olaparību par 42% palielināja olaparība vidējo C_{max} (90% TI 33–52%) un par 170% palielināja olaparība vidējo AUC (90% TI 144–197%). Tādēļ zināmus spēcīgus šī izoenzīma inhibitorus (piemēram, itrakonazolu, telitromicīnu, klaritromicīnu, proteāzes inhibitorus kombinācijā ar ritonavīru vai kobicistatu, boceprevīru, telaprevīru), kā arī vidēji spēcīgus šī izoenzīma inhibitorus (piemēram, eritromicīnu, diltiazemu, flukonazolu, verapamilu) nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar Lynparza (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori, jāsamazina Lynparza deva. Lynparza devu ieteicams samazināt līdz 100 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 200 mg) ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai līdz 150 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 300 mg) ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Lynparza terapijas laikā nav ieteicama arī greipfrūtu sulas lietošana, jo tā ir CYP3A inhibitors.

Klīniskajā pētījumā, kura laikā tika vērtēta zināma CYP3A induktora rifampicīna ietekme, tika pierādīts, ka tā lietošana vienlaicīgi ar olaparību par 71% pazemināja olaparība vidējo C_{max} (90% TI: 76–67%) un par 87% samazināja olaparība vidējo AUC (90% TI: 89–84%). Tādēļ zināmus spēcīgus šī izoenzīma induktorus (piemēram, fenitoīnu, rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, nevirapīnu, fenobarbitālu un divšķautņu asinszāles preparātus) nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar Lynparza, jo tādā gadījumā varētu būt ievērojami samazināta Lynparza efektivitāte. Spēcīgu vai vidēji spēcīgu induktoru (piemēram, efavirensa, rifabutīna) ietekme uz olaparība iedarbību nav noteikta, tādēļ Lynparza nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar šādām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Olaparība ietekme uz citām zālēm

Olaparibs *in vitro* inhibē CYP3A4, un ir paredzams, ka *in vivo* tas ir vājš CYP3A inhibitors. Tādēļ, jutīgus CYP3A4 substrātus vai substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, simvastatīnu, cisapīdu, ciklosporīnu, melnā rudzu grauda alkaloīdus, fentanilu, pimoziīdu, sirolimu, takrolimu un kvetiapīnu) kombinējot ar olaparību, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar olaparību saņem CYP3A substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu, ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

In vitro ir novērota CYP1A2, 2B6 un 3A4 inducēšana, un visvairāk ir iespējama klīniski nozīmīga CYP2B6 inducēšana. Nevar izslēgt iespēju, ka olaparibs var inducēt arī CYP2C9, CYP2C19 un P-gp. Tādēļ pēc vienlaicīgas lietošanas olaparibs var samazināt šo metabolisma enzīmu un transportproteīna substrātu iedarbību. Lietojot vienlaicīgi ar olaparību, var samazināties hormonālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāte (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

In vitro olaparibs inhibē izplūdes transportproteīnu P-gp ($IK_{50} = 76 \mu M$), tādēļ nevar izslēgt iespēju, ka olaparibs var izraisīt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar P-gp substrātiem (piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, dabigatranu, digoksīnu vai kolhicīnu). Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem šādas zāles, ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

In vitro ir novērots, ka olaparibs inhibē BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 un MATE2K. Nevar izslēgt iespēju, ka olaparibs var palielināt BCRP substrātu (piemēram, metotreksāta, rosuvastatīna), OATP1B1 substrātu (piemēram, bosentāna, glibenklamīda, repaglinīda, statīnu un valsartāna), OCT1 substrātu (piemēram, metformīna) un OCT2 substrātu (piemēram, seruma kreatinīna), kā arī OAT3 substrātu (piemēram, furosemīda un metotreksāta), MATE1 substrātu (piemēram, metformīna) un MATE2K substrātu (piemēram, metformīna) iedarbību. Īpaša piesardzība jāievēro, ja olaparību lieto kombinācijā ar jebkuru statīnu.

Kombinācija ar anastrozolu, letrozolu vai tamoksifēnu

Klīniskais pētījums tika veikts, lai novērtētu olaparība kombināciju ar anastrozolu, letrozolu vai tamsoksifēnu. Klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēroja.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība Lynparza lietošanas laikā un nedrīkst būt grūtniecība ārstēšanās sākumā. Grūtniecības tests jāveic visām reproduktīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas un jāapsver nepieciešamība to veikt regulāri ārstēšanas laikā.

Reproduktīvā vecumā sievietēm jālieto divas drošas kontracepcijas metodes pirms Lynparza lietošanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas saņemšanas, ja vien izvēlēta kontracepcijas metode nav atturēšanās no dzimumdzīves (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamas divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes ar augstu efektivitāti.

Tā kā nevar izslēgt iespējamību, ka olaparibs enzīma inducēšanas dēļ var samazināt CYP2C9 substrātu kopējo iedarbību, pēc lietošanas vienlaicīgi ar olaparību var mazināties dažu perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāte. Tādēļ terapijas laikā jāapsver nepieciešamība papildus izmantot nehormonālus kontraceptīvos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm ar hormonatkarīgu vēzi jāapsver divu nehormonālu kontracepcijas metožu lietošana.

Kontracepcija vīriešiem

Nav zināms, vai olaparibs vai tā metabolīti ir atrodami sēklas šķidrumā. Vīriešu dzimuma pacientiem terapijas laikā un vēl 3 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas saņemšanas dzimumattiecībās ar grūtnieci vai reproduktīvā vecuma sievieti jālieto prezervatīvs. Ja vīriešu dzimuma pacientu partneres ir reproduktīvā vecuma sievietes, arī viņām jālieto kontracepcijas līdzekļi ar augstu efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacienti terapijas laikā un vēl 3 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas nedrīkst būt spermas donori.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, ieskaitot nopietnu teratogēno iedarbību un ietekmi uz embriju un augļa izdzīvošanu žurkām tādas sistēmiskās iedarbības uz mātīti gadījumā, kas mazāka par iedarbību cilvēkam, lietojot terapeitiskās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par olapariba lietošanu grūtniecēm nav, tomēr, ņemot vērā darbības mehānismu, Lynparza nedrīkst lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto drošu kontracepciju ārstēšanas laikā, un 6 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas (sīkāku informāciju par kontracepciju un grūtniecības testiem skatīt iepriekšējā rindkopā "Reproduktīvā vecuma sievietes/ kontracepcija sievietēm").

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem par olapariba ekskreciju mātes pienā nav veikti. Nav zināms, vai olaparibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Lynparza ir kontrindicēts krūts barošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas, ņemot vērā zāļu farmakoloģiskās īpašības (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Klīnisko datu par fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota ietekme uz grūsnības iestāšanos, bet tika novērota nelabvēlīga ietekme uz embriju/augļa izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lynparza mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri lieto Lynparza, var būt nogurums, astēnija vai reibonis. Pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lynparza terapija bija saistīta ar parasti vieglas vai vidēji smagas pakāpes (1. vai 2. *CTCAE* pakāpe) nevēlamām blakusparādībām, kuru dēļ ārstēšana parasti nebija jāpārtrauc. Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri saņēma Lynparza monoterapiju, biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija slikta dūša, nogurums/astēnija, anēmija, vemšana, caureja, samazināta ēstgriba, galvassāpes, neitropēnija, disgeizija, klepus, leukopēnija, reibonis, aizdusa un dispepsija.

≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas radās $> 2\%$ pacientu, bija anēmija (14%), neitropēnija (5%), nogurums/astēnija (4%), leukopēnija (2%) un trombocitopēnija (2%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana monoterapijas laikā visbiežāk bija jāizlaiž un/vai jāsamazina deva, bija anēmija (16%), slikta dūša (7%), nogurums/astēnija (6%), neitropēnija (6%) un vemšana (6%). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšanu visbiežāk pārtrauca pavisam, bija anēmija (1,7%), slikta dūša (0,9%), nogurums/astēnija (0,8%), trombocitopēnija (0,7%), neitropēnija (0,6%) un vemšana (0,5%).

Kad Lynparza lieto kombinācijā ar bevacizumabu olnīcu vēža ārstēšanai vai kombinācijā ar abirateronu un prednizonu vai prednizolonu priekšdziedzera vēža ārstēšanai, drošuma īpašības kopumā atbilst tām, kas novērotas, zāles lietojot atsevišķi.

57% pacientu bija nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ, olaparību lietojot kombinācijā ar bevacizumabu, ārstēšana bija jāizlaiž un/vai jāsamazina devas, un 21% pacientu olaparība/bevacizumaba grupā un 6% pacientu placebo/bevacizumaba grupā ārstēšana bija jāpārtrauc pavisam. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana bija jāizlaiž un/vai jāsamazina devas, bija anēmija (21,7%), slikta dūša (9,5%), nogurums/astēnija (5,4%), vemšana (3,7%), neitropēnija (3,6%), trombocitopēnija (3,0%) un caureja (2,6%). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana visbiežāk bija jāpārtrauc pavisam, bija anēmija (3,7%), slikta dūša (3,6%) un nogurums/astēnija (1,5%).

Lietojuot kombinācijā ar abirateronu, nevēlamu blakusparādību dēļ olaparība lietošana tika pārtraukta un/vai olaparība deva tika samazināta 50,7% pacientu, un blakusparādību dēļ olaparība/abiraterona vai placebo/abiraterona lietošanu pilnīgi pārtrauca attiecīgi 19,0% un 8,8% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk tika pārtraukta zāļu lietošana un/vai samazināta zāļu deva, bija anēmija (17,1%), nogurums/astēnija (5,5%), slikta dūša (4,1%), neitropēnija (3,4%), vemšana (2,3%), caureja (2,1%) un venozās trombozes notikumi (2,1%). Nevēlamās blakusparādības, kuras dēļ zāļu lietošana visbiežāk tika pārtraukta pavisam, bija anēmija (4,5%) un nogurums/astēnija (1,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma profils pamatojas uz apkopotiem datiem par 4499 pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Lynparza monoterapiju ieteicamajā devā.

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir konstatētas klīniskos pētījumos pacientiem, kuri saņēma Lynparza monoterapiju un kuriem bija zināma iedarbība. Nevēlamās blakusparādības 1. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai (*SOC*) un tad atbilstoši *MedDRA* ieteicamajam terminam. Katrā *SOC* grupā ieteicamie termini sarindoti biežuma un tad-nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

	Nevēlamās blakusparādības	
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	3. un lielākas CTCAE pakāpes reakciju biežums
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk Mielodisplastiskais sindroms / akūta mieloleikoze ^a	Retāk Mielodisplastiskais sindroms / akūta mieloleikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Anēmija ^a , neitropēnija ^a , leikopēnija ^a Bieži Limfopēnija ^a , trombocitopēnija ^a	Ļoti bieži Anēmija ^a Bieži Neitropēnija ^a , trombocitopēnija ^a , leikopēnija ^a , limfopēnija ^a
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk Paaugstināta jutība ^a Reti Angioedēma*	Reti Paaugstināta jutība ^a
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms Zāļu izraisīts aknu bojājums* Bieži Paaugstināts transamināžu līmenis	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba	Retāk Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Reibonis, galvassāpes, disgeizija ^a	Retāk Reibonis, galvassāpes
Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes traucējumi	Ļoti bieži Klepus ^a , aizdusa ^a	Bieži Aizdusa ^a Retāk Klepus ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija Bieži Stomatīts ^a , sāpes vēdera augšdaļā	Bieži Vemšana, slikta dūša Retāk Stomatīts ^a , caureja Reti Dispepsija, sāpes vēdera augšdaļā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Izsitumi ^a Retāk Dermatīts ^a Reti <i>Erythema nodosum</i>	Retāk Izsitumi ^a Reti Dermatīts ^a
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Nogurums (tai skaitā astēnija)	Bieži Nogurums (tai skaitā astēnija)
Izmeklējumi ^b	Bieži Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Retāk Palielināts vidējais eritrocītu tilpums	Reti Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Venoza trombembolija ^a	Bieži Venoza trombembolija ^a

^a MDS/AML ietver šādus ieteicamos terminus (IT): akūta mieloleikoze, mielodisplastiskais sindroms un mieloleikoze.

Anēmija ietver šādus IT: anēmija, makrocitāra anēmija, eritropēnija, samazināts hematokrīts, pazemināts hemoglobīna līmenis, normocitāra anēmija un samazināts eritrocītu skaits.

Neitropēnija ietver šādus IT: febrila neitropēnija, neitropēnija, neitropēniska infekcija, neitropēniska sepse un samazināts neitrofilo leikocītu skaits.

Trombocitopēnija ietver šādus IT: samazināts trombocītu skaits un trombocitopēnija.

Leikopēnija ietver šādus IT: leikopēnija un samazināts leikocītu skaits.

Limfopēnija ietver šādus IT: samazināts limfocītu skaits un limfopēnija.

Paaugstināta jutība ietver šādus IT: paaugstināta jutība pret zālēm un paaugstināta jutība.

Paaugstināts transamināžu līmenis ietver paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un hipertransaminēmiju.

Disgeizija ietver šādus IT; disgeizija un garšas traucējumi.

Klepus ietver šādus IT: klepus un produktīvs klepus.

Aizdusa ietver šādus IT: aizdusa un slodzes aizdusa.

Stomatīts ietver šādus IT: aftoza čūla, čūlas mutes dobumā un stomatīts.

Izsitumi ietver šādus IT: eritēma, eksfoliatīvi izsitumi, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi un niezoši izsitumi.

Dermatīts ietver šādus IT: dermatīts un alerģisks dermatīts.

Venoza trombolija ietver šādus IT: embolija, plaušu embolija, tromboze, dziļo vēnu tromboze, dobās vēnas tromboze un venoza tromboze.

- b Reģistrētie laboratoriskie dati ir norādīti turpmāk punktos "Hematoloģiska toksicitāte" un "Citas laboratoriskās atrades".

* Kā novērots pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiska toksicitāte

Anēmija un citāda hematoloģiskā toksicitāte parasti bija zemas pakāpes (1. vai 2. *CTCAE* pakāpe), taču saņemti ziņojumi arī par 3. vai augstākas *CTCAE* pakāpes notikumiem. Klīniskajos pētījumos biežākā ziņotā ≥ 3 . *CTCAE* pakāpes nevēlamā blakusparādība bija anēmija. Laika mediāna līdz anēmijas pirmās epizodes sākumam bija aptuveni 4 nedēļas (aptuveni 7 nedēļas 3. *CTCAE* pakāpes blakusparādībām). Anēmija tika ārstēta ar devas izlaišanu vai devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un asins pārliešanu nepieciešamības gadījumā. Klīniskos pētījumos par zāļu tablešu formu anēmijas blakusparādību sastopamība bija 35,2 % (≥ 3 . *CTCAE* pakāpe 14,8 %) un anēmijas izraisītas devas izlaišanas, devu samazināšanas un terapijas pilnīgas pārtraukšanas sastopamība bija attiecīgi 16,4 %, 11,1 % un 2,1 %; 15,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar olaparību, bija nepieciešama viena vai vairākas asins pārliešanas procedūras. Ir pierādīta kopējā iedarbības un atbildes reakcijas tipa saistība starp olaparību un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos. Tādu gadījumu sastopamība Lynparza klīniskajos pētījumos, kad *CTCAE* pakāpe salīdzinājumā ar pētījuma sākumu mainījās par ≥ 2 vienībām (bija vērojams samazinājums), bija 21 % attiecībā uz hemoglobīnu, 17 % attiecībā uz absolūto neitrofilo leikocītu skaitu, 5 % attiecībā uz trombocītu skaitu, 26 % attiecībā uz limfocītu skaitu un 19 % attiecībā uz leikocītu skaitu (visas procentuālās vērtības ir aptuvenas).

Tādu gadījumu sastopamība, kad eritrocītu vidējais tilpums no sākotnēji zema vai normāla līmeņa palielinājās līdz tādām, kas pārsniedz NAR, bija aptuveni 51 %. Līmeņi šķietami normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas, un to izmaiņām šķietami nebija klīnisku seku.

Ieteicams veikt sākotnēju pārbaudi un pilnas asins ainas uzraudzību reizi mēnesī pirmajos 12 ārstēšanas mēnešos un periodiski pēc tam, lai konstatētu jebkura rādītāja klīniski nozīmīgas izmaiņas ārstēšanas laikā, kuru dēļ var būt jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina deva un/vai jāveic papildu ārstēšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mielodisplastiskais sindroms / akūta mieloleikoze

MDS/AML ir būtiska nevēlama blakusparādība, kas klīniskajos pētījumos par monoterapiju, kuros olaparibs tika lietots terapeitiskā devā, visu indikāciju gadījumā radās retāk (0,9 %). Ieskaitot gadījumus, par kuriem ziņots drošuma ilgtermiņa novērošanas laikā, sastopamība bija 0,5 % (biežums aprēķināts

kopējā drošuma populācijā, kuru veidoja 18 576 pacienti, kas klīniskajos pētījumos bija saņēmuši vismaz vienu iekšķīgu olaparibu devu). Visiem pacientiem bija MDS/AML rašanos iespējami veicinoši faktori, jo visi pacienti iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju ar platīna līdzekli. Daudzi pacienti terapijā bija saņēmuši arī citus DNS bojājošus līdzekļus un staru terapiju. Vairums ziņojumu bija par pacientēm, kas bija iedzimtas mutācijas nēsātājas krūts vēža uzņēmības gēnā 1 vai 2 (*gBRCA1/2*). MDS/AML gadījumu rašanās sastopamība pacientēm ar *gBRCA1m* un pacientēm ar *gBRCA2m* bija līdzīga (attiecīgi 1,6 % un 1,2 %). Dažiem pacientiem medicīniskā vēsturē iepriekš bija bijis arī vēzis vai kaula smadzeņu displāzija.

Tām pacientēm ar *BRCAm*, pret platīna līdzekļiem jutīgu, recidivējošu olnīcu vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas vismaz divas ķīmijterapijas līnijas ar platīna līdzekli un kuras pētāmās zāles bija saņēmušas līdz slimības progresēšanai (pētījums SOLO2, zāļu forma – tabletes, 45 % pacienšu olapariba terapijas ilgums bija ≥ 2 gadi), pēc 5 gadus ilgas novērošanas MDS/AML sastopamība bija 8 % olapariba grupā un 4 % placebo grupā. Olapariba grupā 9 no 16 MDS/AML gadījumiem radās dzīvildzes novērošanas laikā pēc olapariba terapijas pārtraukšanas. MDS/AML sastopamība tika novērota olapariba grupā novērotās lielākās kopējās dzīvildzes un vēlākas MDS/AML rašanās kontekstā. Pirmās izvēles terapijas gadījumā, kad 2 gadus ilga olapariba uzturošā terapija tika nozīmēta pēc vienas platīnu saturošas ķīmijterapijas kārtas, MDS/AML risks saglabājās zems (1,5 %) pētījumā SOLO1 pēc 7 gadu novērošanas un 1,1 % pētījumā PAOLA-1 pēc 5 gadu novērošanas. Informāciju par riska mazināšanu un kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Venozās trombolijas notikumi

Vīriešiem, kuri mKRPV ārstēšanai pirmās izvēles terapijā saņēma olapariba un abiraterona kombināciju (pētījums PROpel), ar venozās trombolijas notikumu rašanās biežums olapariba un abiraterona kombinācijas grupā bija 8 %, bet placebo un abiraterona kombinācijas grupā 3,3 %. Laika mediāna līdz notikuma sākumam šajā pētījumā bija 170 dienas (diapazons: no 12 līdz 906 dienām). Lielākā daļa pacientu atguvās no notikuma un varēja turpināt olapariba lietošanu ar standarta medicīnisko ārstēšanu.

Pacienti ar nozīmīgām sirds un asinsvadu sistēmas slimībām pētījumā netika iesaistīti. Informāciju par kardiovaskulāriem izslēgšanas kritērijiem skatīt abiraterona zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas laboratoriskās atrades

Lynparza klīniskajos pētījumos kreatinīna līmeņa asinīs izmaiņas (paaugstināšanās) par ≥ 2 *CTCAE* pakāpēm salīdzinājumā ar sākumstāvokli sastopamība bija aptuveni 11%. Dubultmaskēta, placebo kontrolēta pētījuma dati liecināja, ka tā paaugstināšanās mediāna līdz pat 23% salīdzinājumā ar sākumstāvokli laika gaitā saglabājās nemainīga un pēc ārstēšanas pārtraukšanas atgriezās sākumstāvoklī bez redzamām klīniskām sekām. 90 % pacientu sākumstāvoklī kreatinīna vērtība atbilda 0. *CTCAE* pakāpei, bet 10% tā atbilda 1. *CTCAE* pakāpei.

Toksiska iedarbība uz kuņģa-zarnu traktu

Par sliktu dūšu parasti ziņoja visai agri; lielākajai daļai pacientu tā sākās pirmajā Lynparza terapijas mēnesī. Par vemšanu ziņoja agri un lielākajai daļai pacientu tā sākās pirmo divu Lynparza terapijas mēnešu laikā. Gan slikta dūša, gan vemšana lielākajai daļai pacientu bija neregulāra, un to var kontrolēt, izlaižot zāļu devu, samazinot devu un/vai lietojot pretvemšanas līdzekļus. Profilaktiska pretvemšanas līdzekļu lietošana nav nepieciešama.

Olnīcu vēža pirmās izvēles uzturošā terapijā pacientēm radās slikta dūša (77 % lietojot olaparibu, 38 % lietojot placebo), vemšana (40 % lietojot olaparibu, 15 % lietojot placebo), caureja (34 % lietojot olaparibu, 25 % lietojot placebo) un dispepsija (17 % lietojot olaparibu, 12% lietojot placebo). Sliktas dūšas dēļ terapiju pavisam pārtrauca 2,3 % ar olaparibu ārstēto pacienšu (*CTCAE* 2. pakāpe) un 0,8 % ar placebo ārstēto pacienšu (*CTCAE* 1. pakāpe); terapiju zemas pakāpes (*CTCAE* 2. pakāpe) vemšanas un dispepsijas dēļ pārtrauca attiecīgi 0,8 % un 0,4 % ar olaparibu ārstēto pacienšu. Neviena ar olaparibu vai placebo ārstētā paciente nepārtrauca ārstēšanu caurejas dēļ. Neviena ar placebo ārstētā paciente nepārtrauca ārstēšanu vemšanas vai dispepsijas dēļ. Sliktas dūšas dēļ devas izlaida un samazināja attiecīgi 14 % un 4 %, ar olaparibu ārstēto pacienšu. Vemšanas dēļ devas izlaida 10 % ar olaparibu ārstēto pacienšu; nevienai ar olaparibu ārstētai pacientei neradās vemšana, kuras dēļ tika samazināta deva.

Pediatriskā populācija

Pētījumi pediatriem pacientiem nav veikti.

Citas īpašas pacientu grupas

Par ne-baltās rases pacientiem pieejamie drošuma dati ir ierobežoti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze saistībā ar olapariba pārdozēšanu ir ierobežota. Nelielam skaitam pacientu, kuri divas dienas lietoja līdz 900 mg lielu olapariba tablešu dienas devu, nenovēroja neparedzētas nevēlamās blakusparādības. Pārdozēšanas simptomi nav noskaidroti, un Lynparza pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav. Pārdozēšanas gadījumā ārstiem jāveic vispārēji uzturoši pasākumi, un pacientam jāsaņem simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATK kods: L01XK01

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Olaparibs ir spēcīgs cilvēka poli(ADF-ribozes) polimerāzes enzīmu (PARP-1, PARP-2 un PARP-3) inhibitors, un tam pierādīta spēja inhibēt atsevišķu audzēja šūnu līniju augšanu *in vitro* un audzēja augšanu *in vivo*, lietojot to monoterapijas veidā vai kombinācijā ar apstiprinātiem ķīmijterapijas līdzekļiem vai jauniem hormonāliem līdzekļiem (JHL).

PARP ir nepieciešami viena DNS pavediena pārrāvumu efektīvai labošanai, un nozīmīgs PARP-inducētas labošanas aspekts nosaka, ka pēc hromatīna modifikācijas PARP modificē pats sevi un atdalās no DNS, lai atvieglotu piekļuvi bāzu izgriešanas reparācijas (BER; *base excision repair*) enzīmiem. Kad olaparibs ir piesaistījies pie ar DNS saistīta PARP aktīvā centra, tas novērš PARP atdalīšanos un fiksē to pie DNS, tādējādi bloķējot labošanas darbus. Šūnām, kas repliķējas, tas izraisa arī DNS dubultspirāles pārrāvumus, kad replikācijas dakšas sastopas ar PARP-DNS kompleksu. Veselas šūnas šos DNS dubultpārrāvumus efektīvi izlabo ar homologiskās rekombinācijas reparācijas (HRR; *homologous recombination repair*) palīdzību. Ja vēža šūnās nav kritisko funkcionējošu komponentu efektīvai HRR, piemēram, *BRCA1* vai *BRCA2* gēna, DNS dubultspirāles pārrāvumus nav iespējams pareizi un efektīvi novērst, radot būtisku homologas rekombinācijas deficītu (HRD; *homologous recombination deficiency*). Tā vietā aktivizējas alternatīvi un pret kļūdām uzņēmīgi mehānismi, piemēram, klasiskais nehomoloģisku galu savienošanas (NHEJ; *non-homologous end joining*) mehānisms, kas rada augstu genoma nestabilitātes līmeni. Pēc vairākām replikācijas reizēm genoma nestabilitāte var sasniegt galēju līmeni un izraisīt vēža šūnas bojāju, jo vēža šūnām jau ir liela DNS bojājumu slodze, salīdzinot ar veselām šūnām. HRR mehānismu var negatīvi ietekmēt citi mehānismi, lai gan cēloniskā aberācija un penetrācija nav pilnībā noskaidrota. Pilnīgi funkcionējoša HRR mehānisma trūkums ir viens no galvenajiem faktoriem, kas nosaka olnīcu vēža un iespējams citu vēža veidu jutību pret platīna savienojumiem.

In vivo BRCA1/2-deficīta modeļos, olapariba lietošanu pēc ārstēšanas ar platīnu aizkavēja audzēja progresēšanu un palielināja kopējo dzīvildzi, salīdzinot ar tikai platīnu saturošu terapiju un tas korelēja ar olapariba uzturošās terapijas ilgumu.

Kombinētā pretaudzēju iedarbība, lietojot kopā ar JHL

Priekšdziedzera vēža modeļu preklīniskie pētījumi liecina, ka PARP inhibitoru un nākamās paaudzes hormonterapijas līdzekļu vienlaicīga lietošana panāk kombinētu pretaudzēja iedarbību. PARP ir iesaistīts androgēnreceptora (AR) signālceļu pozitīvā koregulācijā, tādēļ vienlaicīga PARP un AR signālceļu inhibīcija pastiprina AR mērķģēnu nomākumu. Citi preklīniskie pētījumi liecina, ka JHL lietošana inhibē dažu HRR ģēnu transkripciju, tādēļ izraisa HRR deficītu un ar neģenētisku mehānismu palīdzību pastiprina jutību pret PARP inhibitoriem.

BRCA1/2 mutāciju noteikšana

Ģenētiskie testi jāveic pieredzējušā laboratorijā, izmantojot validētu testu. Dažādos pētījumos ir izmantota asins un audzēju paraugu testēšana dzimumšūnu un/vai somatisko BRCA1/2 mutāciju noteikšanai vietējās vai centrālās laboratorijās. DNS, kas iegūta no audu vai asins parauga, ir testēta vairumā pētījumu, izmantojot ctDNS izpēti. Atkarībā no izmantotā testa un starptautiskās vienošanās par klasifikāciju, BRCA1/2 mutācijas ir klasificētas kā kaitīgas/iespējami kaitīgas vai patogēnas/iespējami patogēnas. Homologas rekombinācijas deficīta (HRD) pozitīvo stāvokli var noteikt, konstatējot BRCA1/2 mutāciju, kas klasificēta kā kaitīga/iespējami kaitīga vai patogēna/iespējami patogēna. Šo mutāciju noteikšanu varētu kombinēt ar pozitīvu HRD rādītāju (zemāk), lai noteiktu HRD pozitīvo statusu.

Genomiskās nestabilitātes noteikšana

Ar HR deficītu saistītās genomiskās izmaiņas, kas pētītas PAOLA-1 pētījumā, ietver genoma mēroga heterozigositātes zudumu, telomērisko alēļu nelīdzsvarotību un liela mēroga pāreju, kas ir nepārtraukti pasākumi ar iepriekš noteiktiem kritērijiem un punktu skaitu. Salikto genomiskās nestabilitātes indeksu (GIS, ko sauc arī par HRD punktu skaitu) nosaka, ja kombinētos mērījumus un attiecīgos punktus izmanto, lai novērtētu specifisko genomisko aberācijas apjomu, kas uzkrāts audzēja šūnās. Zemāks rezultāts nosaka mazāku vēža šūnu HR deficīta iespējamību, un augstāks punktu skaits nosaka lielāku vēža šūnu HR deficīta iespējamību parauga ņemšanas laikā attiecībā pret saskari ar DNS bojājošiem līdzekļiem. Lai noteiktu GIS pozitīvo statusu, jāizmanto validētas robežvērtības.

HRD pozitīvu statusu var noteikt, izmantojot saliktu GIS rādītāju ar HR deficītu saistītām genomiskām izmaiņām, ko pārbaudījusi pieredzējusi laboratorija, izmantojot validētu testu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Progresējoša olnīcu vēža ar BRCA mutāciju pirmās izvēles uzturošā terapija

Pētījums SOLO1

Olapariba drošums un efektivitāte uzturošā terapijā tika pētīta 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā daudzcentru klīniskā pētījumā pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu progresējošu (FIGO III-IV stadijas) augstas pakāpes (*high grade*) serozu vai endometrioīdu olnīcu vēzi ar BRCA1/2 mutāciju (BRCA1/2m), kuras ir pabeigušas pirmās izvēles platīnu saturošu terapiju. Pētījumā 391 paciente tika randomizēta 2:1, lai saņemtu vai nu Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletes] divas reizes dienā), vai placebo. Pacientes tika stratificētas (iedalītas apakšgrupās) atkarībā no atbildes reakcijas pret pirmās izvēles platīnu saturošo ķīmijterapiju: pilnīga atbildes reakcija (CR) vai daļēja atbildes reakcija (PR). Terapija tika turpināta 2 gadus vai līdz brīdim, kad pamatslimība progresēja (to apstiprināja radioloģiski) vai attīstījās nepieņemama toksicitāte. Pacientēm, kurām saglabājās pilnīga klīniskā atbildes reakcija (t.i., nebija radioloģisku pierādījumu par slimību), terapijas maksimālais ilgums bija 2 gadi; savukārt pacientēm, kurām bija pierādījumi par slimību, bet kuru stāvoklis saglabājās stabils (t.i., nebija pierādījumu par slimības progresēšanu), Lynparza lietošanu varēja turpināt arī ilgāk par 2 gadiem.

Pacientes ar dzimumšūnu vai somatisku mutāciju BRCA ģenā tika atklātas prospektīvi – vai nu nosakot dzimumšūnu mutāciju statusu asins šūnās ar vietēju (n=208) testu vai centralizētu testu (n=181), vai arī pārbaudot audzēja paraugu ar vietēju testu (n=2). Centralizēti veiktā dzimumšūnu testā kaitīgas vai iespējami kaitīgas mutācijas tika identificētas attiecīgi 95,3% (365/383) un 4,7% (18/383) pacienšu. Plašas aberācijas BRCA1/2 gēnos tika atklātas 5,5% (21/383) randomizēto pacienšu. Retrospektīvi ar centrāli veiktu testu tika apstiprināts to pacienšu gBRCAm statuss, kuras pētījumā bija iesaistītas, pamatojoties uz

vietēji veiktā testa rezultātiem. Pacientēm ar pieejamiem audzēju paraugiem veica retrospektīvas pārbaudes, izmantojot centrālu testu, un rezultāts bija pozitīvs 341 pacientei, 95% no kurām bija pētījumam piemērota mutācija (zināmas [n=47] vai iespējami patogēnas [n=277]) mutācijas un 2 *gBRCAwt* pacientēm bija somatiska mutācija *sBRCAm*. SOLO1 pētījumā bija 389 pacientes, kurām bija pārmantota *BRCA1/2m* un divas pacientes, kurām bija somatiska *BRCA1/2m*.

Demogrāfiskās un klīniskās īpašības pētījuma sākumā olapariba un placebo terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Abās grupās vecuma mediāna bija 53 gadi. Olnīcu vēzis bija primārais audzējs 85% pacienšu. Biežākais histoloģiskais tips bija serozs (96%), bet par endometrioīdu histoloģiju tika ziņots 2% pacienšu. Vairumam pacienšu *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 0. pakāpei (78%), bet datu par pacientēm ar 2.-4. pakāpes funkcionālo statusu nav. 63% pacienšu bija veiktas tūlītējas citoreduktīvas operācijas, un lielākai to daļai (75%) nebija makroskopiski apstiprinātas reziduālas slimības. Citoreduktīvas operācijas pēc ķīmijterapijas tika veiktas 35% pacientēm un saskaņā ar ziņojumiem 82% no tām nebija reziduālas slimības. Septiņām pacientēm, kurām visām bija vēža IV stadija, citoreduktīvas operācijas nebija veiktas. Visas pacientes iepriekš bija saņēmušas pirmās izvēles platīnu saturošu terapiju. Iestājoties pētījumā, 73% un 77% pacienšu attiecīgi olapariba un placebo grupā nebija pierādījumu par slimību, tas ir, saskaņā ar pētnieka atzinumu nebija radioloģisku pierādījumu par slimību, un vēža antigēna 125 (CA-125) līmenis bija normāls. Daļēja atbildes reakcija, ko definēja kā izmērāma vai neizmērāma bojājuma klātbūtni pētījuma sākumā vai kā paaugstinātu CA-125 līmeni, bija ziņota 27% un 23% pacienšu attiecīgi olapariba un placebo grupās. Deviņdesmit trīs procenti (93%) pacienšu tika randomizētas 8 nedēļu laikā pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pēdējās devas. Ar bevacizumabu ārstētās pacientes pētījumā netika iekļautas, tādēļ dati par olapariba efektivitāti iepriekš bevacizumabu saņēmušām pacientēm nav pieejami. Dati par pacientēm ar somatiskām *BRCA* mutācijām ir ļoti ierobežoti.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*), kas tika definēta kā laiks no randomizācijas, līdz slimības progresēšanai atbilstoši pētnieka novērtējumam saskaņā ar modificētiem atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežotos audzējos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor; RECIST 1.1*) vai līdz nāvei. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija laiks no randomizācijas, līdz otrajai slimības progresēšanai vai nāvei (*PFS2*), kopējā dzīvildze (*OS*), laiks no randomizācijas, līdz terapijas pārtraukšanai vai nāvei (*TDT*), laiks no randomizācijas, līdz pirmajai nākamajai pretvēža terapijai vai nāvei (*TFST*) un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (*health related quality of life; HRQoL*). Audzēja novērtēšana tika veikta pētījuma sākumā, tad 3 gadus ik pēc 12 nedēļām, bet pēc tam – ik pēc 24 nedēļām atbilstoši randomizācijas datumam, līdz objektīvai radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai.

Pētījums pierādīja klīniski būtisku un statistiski nozīmīgu pētnieka noteiktās *PFS* palielināšanos olapariba grupā salīdzinājumā ar placebo. Datus par *PFS* pētnieka vērtējumā apstiprināja maskēts neatkarīgs centralizēts radioloģisks (*BICR; blinded independent central radiological*) *PFS* vērtējums. Aprakstošā analīze, kas tika veikta septiņus gadus pēc pēdējā pacienta randomizācijas, parādīja klīniski nozīmīgu *OS* ieguvumu, kas skaitliski bija labvēlīgs olapariba grupai. Efektivitātes rezultāti redzami 2.tabulā un 1. un 2.attēlā.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu *BRCA1/2m* progresējošu olnīcu vēzi pētījumā SOLO1

	Olaparibs pa 300 mg divas reizes dienā	Placebo ^c
<i>PFS</i> (apkopots 51% datu)^a		
Notikumu skaits: kopējais pacienšu skaits (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Laika mediāna (mēneši)	NS	13,8
RA (95 % TI) ^c	0,30 (0,23-0,41)	
p vērtība (abpusēja)	p<0,0001	
<i>PFS2</i> (apkopots 31% datu)		

Notikumu skaits: kopējais pacienšu skaits (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Laika mediāna (mēneši)	NS	41,9
RA (95 % TI) ^c	0.50 (0,35-0,72)	
p vērtība (divpusēja)	p=0,0002	

OS (apkopots 38% datu)

Notikumu skaits: kopējais pacienšu skaits (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Laika mediāna (mēneši)	NR	75,2
RA (95 % TI) ^b	0,55 (0,40-0,76)	

TFST (apkopot 60% datu)

Notikumu skaits: kopējais pacienšu skaits (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Laika mediāna (mēneši)	64,0	15,1
RA (95 % TI) ^c	0,37 (0,28-0,48)	

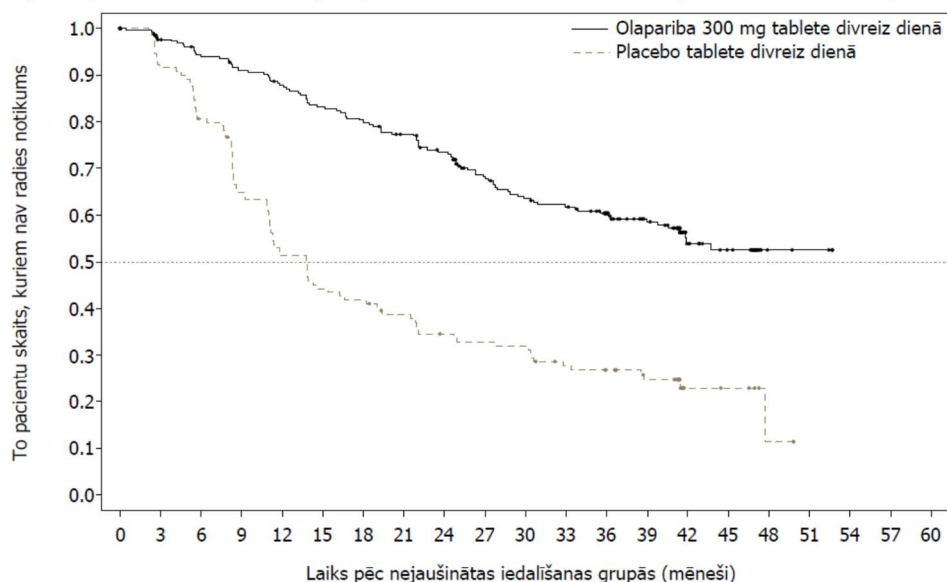
^a Pamatojoties uz aprēķinu pēc *Kaplan-Meier*, to pacienšu skaits, kurām nekonstatēja slimības progresēšanu 24 un 36 mēnešos bija 74 % un 60 % olapariba grupā salīdzinājumā ar 35 % un 27 % placebo grupā; apsekošanas laika mediāna bija 41 mēnesis gan olapariba, gan placebo grupā.

^b Vērtība <1 liecina par olapariba pārkāpumu. Analīze tika veikta, izmantojot Koksas proporcionālo risku modeli, tajā kā kovariātu iekļaujot atbildes reakciju uz iepriekšēju platīnu saturošo ķīmijterapiju (*CR* vai *PR*).

^c No 97 pacientēm placebo grupā, kas saņēma nākamo terapiju, 58 pacientes (60%) saņēma PARP inhibitoru.^d
Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aplēsēm, pacientu īpatsvars, kuri bija dzīvi 84 mēnešus, bija 67% olapariba grupā un 47% placebo grupā.

RA – risku attiecība (*hazard ratio*); NS – nav sasniegta; TI – ticamības intervāls; *PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); *PFS2* – laiks līdz slimības otrajai progresēšanai vai nāvei; *OS* – kopējā dzīvildze (*overall survival*); *TFST* – laiks no randomizācijas līdz pirmajai nākamajai pretvēža terapijai vai nāvei (*time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death*).

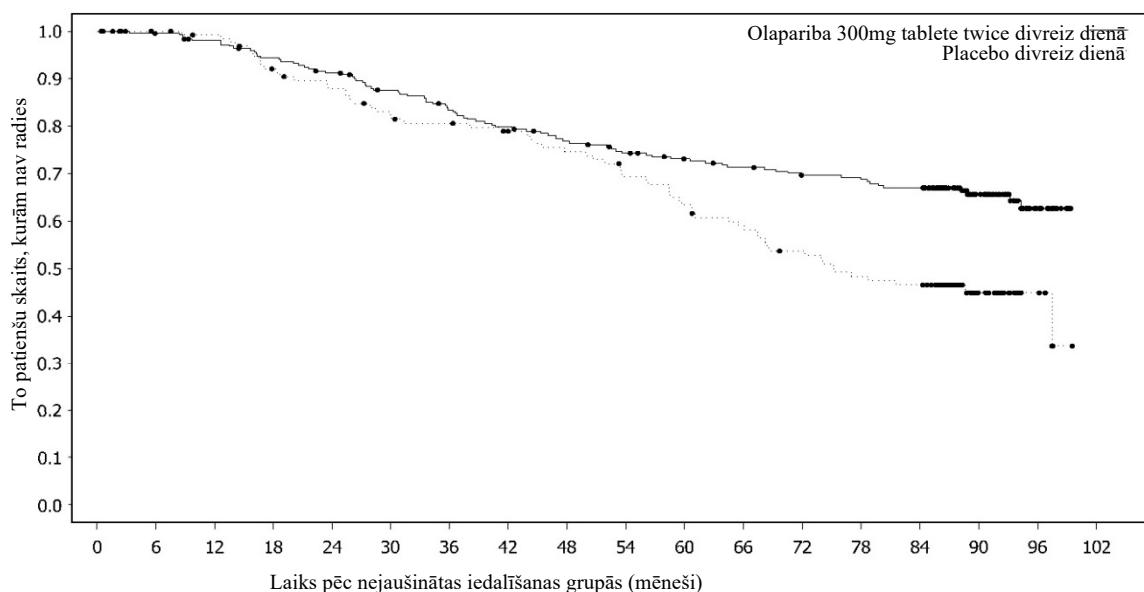
1. attēls. SOLO1: *Kaplan-Meier PFS* līkne pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu *BRCA1/2m* progresējošu olnīcu vēzi (apkopots 51 % datu atbilstoši pētnieka novērtējumam)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Olapariba 300mg tablete divreiz dienā	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo tablete divreiz dienā	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

2. attēls. SOLO1: Kaplan-Meier OS līkne pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu BRCA1/2m progresējošu olnīcu vēzi (apkopots 38 % datu)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
Olapariba 300mg tablete divreiz dienā	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo tablete divreiz dienā	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

Apakšgrupās, kas veidotas atkarībā no pierādījumiem par slimību iestāšanās pētījuma brīdī, tika novēroti konsekventi rezultāti. Pacientēm ar pilnīgu atbildes reakciju, saskaņā ar pētnieka vērtējumu RA 0,34 (95 % TI 0,24–0,47); PFS mediāna olapariba grupā netika sasniegta, salīdzinot ar 15,3 mēnešiem placebo grupā. Pēc 24 un 36 mēnešiem attiecīgi 68 % un 45 % pacienšu olapariba grupā bija saglabājusies pilnīga atbildes reakcija, bet placebo grupā tā bija attiecīgi 34 % un 22 % pacienšu. Pacientēm, kurām, iestājoties pētījumā, bija daļēja reakcija, PFS RA 0,31 (95 % TI 0,18, 0,52; PFS mediāna bija 30,9 mēneši olapariba grupā, salīdzinot ar 8,4 mēnešiem placebo grupā). Pacientes, kurām, iestājoties pētījumā, bija daļēja atbildes reakcija, sasniedza vai nu pilnīgu atbildes reakciju (15% olapariba grupā un 4% placebo grupā pēc 24 mēnešiem, saglabāja pilnīgu atbildes reakciju pēc 36 mēnešiem), vai arī viņām saglabājās daļēja atbildes reakcija/stabila slimība (43 % olapariba grupā un 15 % placebo grupā pēc 24 mēnešiem, 17 % olapariba grupā un 15 % placebo grupā pēc 36 mēnešiem). To pacienšu īpatsvars, kurām slimība progresēja 6 mēnešu laikā kopš pēdējās platīnu saturošās ķīmijterapijas, bija 3,5 % olapariba un 8,4 % placebo grupā.

Pret platīna līdzekļiem jutīga recidivējoša (PSR) olnīcu vēža uzturošā terapija
Pētījums SOLO2

Olapariba uzturošās terapijas drošumu un efektivitāti pacientēm ar PSR olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi ar dzimumšūnu BRCA1/2 mutāciju pētīja III fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā salīdzināja līdz slimības progresēšanai lietotas Lynparza uzturošās terapijas [300 mg (2x150 mg tabletes) divas reizes dienā] un placebo efektivitāti 295 pacientiem ar augstas pakāpes (high grade) serozu vai endometroīdu PSR olnīcu vēzi (randomizācija 2:1: 196 pacientes olapariba grupā un 99 pacientes placebo grupā), kurām vēl arvien turpinājās atbildes reakcija (CR vai PR) pēc platīnu saturošās ķīmijterapijas pabeigšanas.

Pētījumā iesaistīja pacientes, kuras bija saņēmušas divas vai vairāk platīnu saturošas shēmas un kurām bija radies slimības recidīvs >6 mēnešus pēc iepriekšējā platīnu saturoša pamata ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Pacientes iepriekš nedrīkstēja būt lietojušas olaparibu vai citu PARP inhibitoru. Pacientes iepriekš varēja būt lietojušas bevacizumabu, izņemot shēmā, kas izmantota tieši pirms randomizācijas.

Visām pacientēm pētījuma sākumā bija pierādīta *gBRCA1/2m* klātbūtne. Pacientes ar *BRCA1/2* mutācijām identificēja vai nu nosakot dzimumšūnu mutāciju asinīs ar lokālu testu vai ar centralizētu testu Myriad, vai arī pārbaudot audzēja paraugu ar lokālu testu. 4,7 % (14/295) randomizēto pacientu tika konstatētas plašas aberācijas *BRCA1/2* gēnos.

Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības bija labi līdzsvarotas starp olapariba un placebo grupu. Vecuma mediāna abās grupās bija 56 gadi. Olnīcu vēzis bija primārais audzējs > 80 % pacientu. Visizplatītākais histoloģiskais veids bija serozi audzēji (> 90 %), 6 % pacientu bija endometrioīda histoloģija. Olapariba grupā 55 % pacientu iepriekš bija saņēmušas tikai divas ārstēšanas shēmas un 45% pacientu iepriekš bija saņēmušas 3 vai vairāk ārstēšanas shēmas. Placebo grupā 61 % pacientu iepriekš bija saņēmušas tikai divas terapijas shēmas un 39 % pacientu iepriekš bija saņēmušas 3 vai vairāk ārstēšanas shēmu. Lielākajai daļai pacientu *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 0.pakāpei (81 %), dati par pacientiem, kuru *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 2. līdz 4. pakāpei, nav pieejami. Platīnbrīvais intervāls bija > 12 mēneši 60 % un > 6-12 mēneši 40 % pacientu. Pilnīga atbildes reakcija uz iepriekšējo platīna ķīmijterapiju bija 47 %, bet daļēja atbildes reakcija – 53 % pacientu. Olapariba un placebo grupā, attiecīgi 17 % un 20% pacientu attiecīgi iepriekš bija saņēmušas ārstēšanu ar bevacizumabu.

Primārais mērķa kritērijs bija *PFS*, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu atbilstoši *RECIST* 1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *PFS2*; *OS*, *TDT*, *TFST*, *TSST* un *HRQoL*.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga *PFS* uzlabošanās, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu par olaparibu salīdzinājumā ar placebo; RA bija 0,30 (95% TI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediāna 19,1 mēnesis olaparibam un 5,5 mēneši placebo). Pētnieka novērtēto *PFS* apstiprināja arī maskēta neatkarīga, centralizēta radioloģiskā *PFS* izvērtēšana (RA 0,25; 95% TI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediāna 30,2 mēneši ar olaparibu un 5,5 mēneši ar placebo). Pēc 2 gadiem 43% ar olaparibu ārstēto pacientu joprojām nebija slimības progresēšanas, kamēr placebo grupā tādu pacientu īpatsvars bija tikai 15%.

Nozīmīgāko efektivitātes rādītāju kopsavilkums pacientiem ar *gBRCA1/2m PSR* olnīcu vēzi pētījumā SOLO2 ir norādīts 3. tabulā un 3. attēlā.

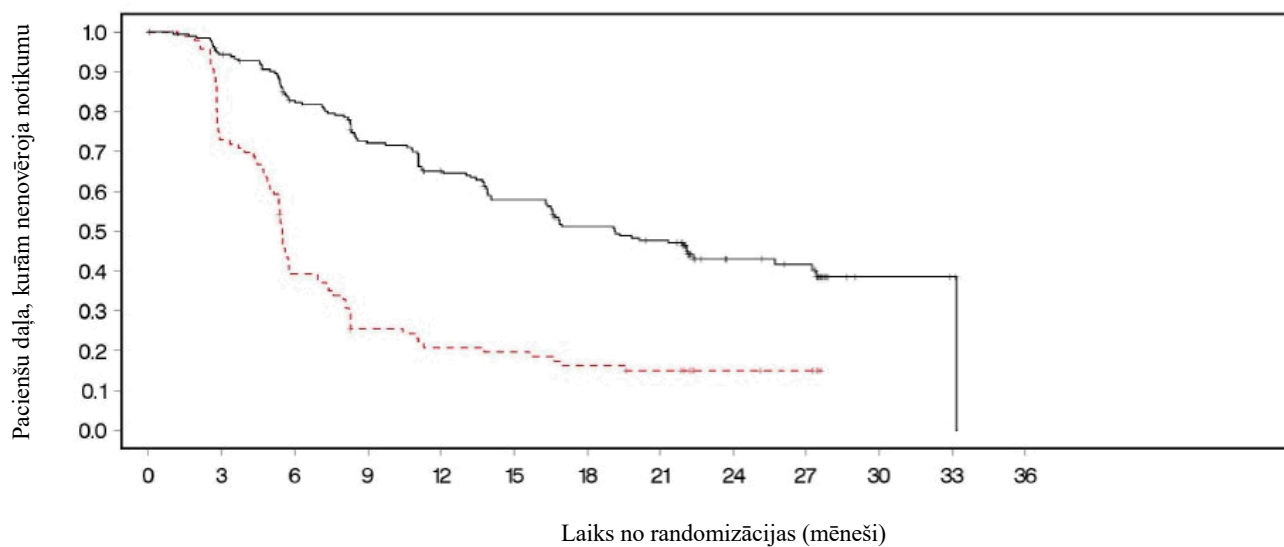
3. tabula. Nozīmīgāko efektivitātes rādītāju kopsavilkums pacientēm ar *gBRCA1/2m PSR* olnīcu vēzi pētījumā SOLO2

	Olapariba 300 mg tablete divas reizes dienā	Placebo
<i>PFS</i> (apkopoti 63% datu)		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Laika mediāna (mēneši) (95% TI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
RA (95 % TI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P vērtība (divpusējā)	$p < 0,0001$	

^a RA – risku attiecība (*hazard ratio*). Vērtība <1 liecina par olapariba pārākumu. Analīze veikta izmantojot Koksas (*Cox*) proporcionālo risku modeli kā kovariātas ietverot atbildes reakcijas uz iepriekšēju platīna ķīmijterapiju (*CR* vai *PR*) un laiku līdz slimības progresēšanai (>6-12 mēneši un >12 mēneši) priekšpēdējās platīna pamata ķīmijterapijas laikā.

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; *TI* = ticamības intervāls.

3. attēls. SOLO2: Kaplan-Meier PFS līknes pacientēm ar gBRCAm PSR olnīcu vēzi (apkopoti 63% datu- pamatojoties uz pētnieka vērtējumu)



Riskam pakļauto pacienšu skaits:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparibs 300 mg divas reizes dienā
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo divas reizes dienā

PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas

Galīgajā OS analizē (apkopots 61 % datu) RA bija 0,74 (95 % TI: 0,54-1,00; p=0,0537; mediāna olapariba grupā bija 51,7 mēneši un placebo grupā – 38,8 mēneši), kas nesasniedza statistisko nozīmīgumu. Novēroja noturīgu un statistiski nozīmīgu sekundāro mērķa kritēriju *TFST* un *PFS2* rādītāju uzlabošanos olaparibam salīdzinājumā ar placebo. *OS*, *TFST* un *PFS2* rezultāti ir norādīti 4. tabulā un 4. attēlā.

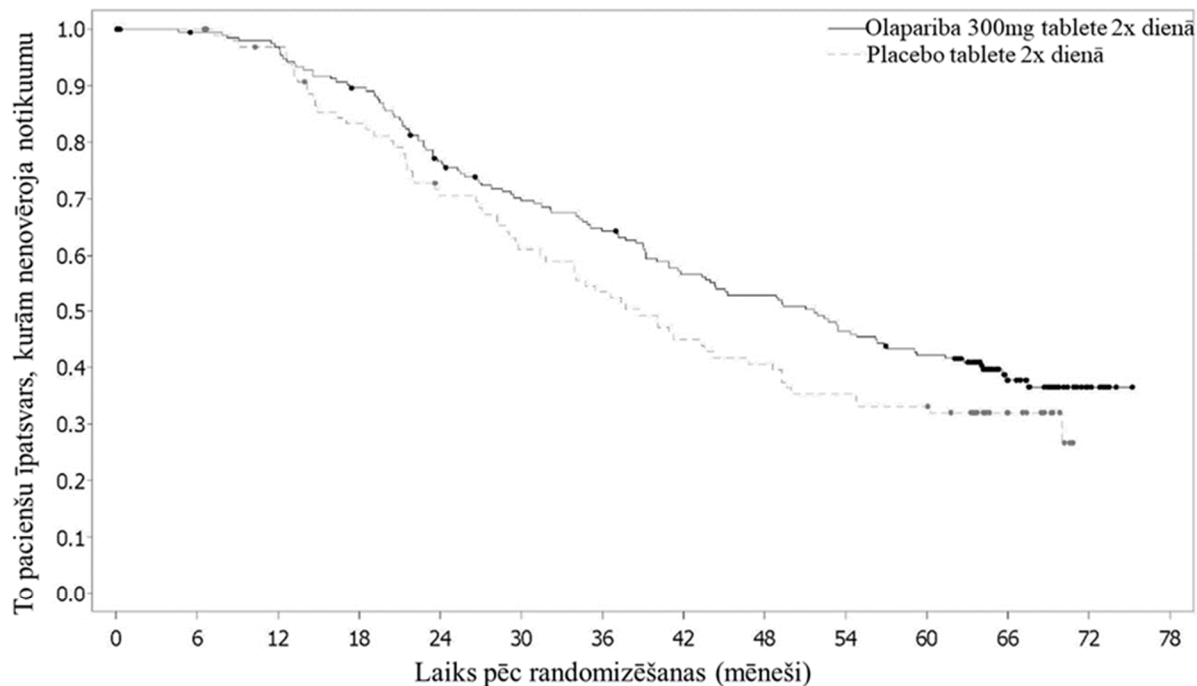
4. tabula. Galveno sekundāro objektīvo galarezultātu kopsavilkums pacientēm ar gBRCA1/2m PSR olnīcu vēzi pētījumā SOLO2

	Olapariba 300 mg tablete divas reizes dienā	Placebo
OS (apkopoti 61% datu)		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	51,7 (41,5-59,1)	38,8 (31,4-48,6)
RA (95 % TI) ^a	0,74 (0,54-1,00)	
P vērtība* (divpusēji)	p=0,0537	
TFST (apkopoti 71% datu)		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	27,4 (22,6-31,1)	7,2 (6,3-8,5)
RA (95 % TI) ^a	0,37 (0,28-0,48)	
P vērtība* (divpusēji)	p<0,0001	
PFS2 (apkopoti 40% datu)		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	NS (24,1-NS)	18,4 (15,4-22,8)
RA (95 % TI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P vērtība (divpusēji)	p=0,0002	

* Daudzveidība nav kontrolēta.

- ^a RA – risku attiecība (*hazard ratio*). Vērtība <1 liecina par olapariba pārākumu. Analīze veikta, izmantojot Koksas (*Cox*) proporcionālo risku modeli kā kovariātas ietverot atbildes reakcijas uz iepriekšēju platīna ķīmijterapiju (*CR* vai *PR*) un laiku līdz slimības progresēšanai (>6-12 mēneši un >12 mēneši) iepriekšējās platīna pamata ķīmijterapijas laikā.
- NS- nav sasniegts; TI- ticamības intervāls; *PFS2*- laiks līdz no randomizācijas līdz otrajai slimības progresēšanai vai nāvei; *TFST*- laiks no randomizācijas līdz pirmās nākamās terapijas sākumam vai nāvei.

4. attēls. SOLO2: Kaplan-Meier OS līkne pacientēm ar gBRCA1/2m PSR olnīcu vēzi (apkopoti 61% datu)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Olapariba 300mg tablete divas reizes dienā													
196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Placebo tablete divas reizes dienā													
99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

Starp pacientēm, kuras pētījumā iesaistījās ar izmērāmu slimības aktivitāti (mērķa bojājumi pētījuma sākumā), objektīva atbildes reakcija tika novērota 41 % pacientu Lynparza grupā un 17 % pacientu placebo grupā. No Lynparza grupas pacientēm, kuras iesaistījās pētījumā ar apstiprinātu slimību (mērķa vai ne-mērķa bojājumi pētījuma sākumā), 15,0 % bija vērojama pilnīga atbildes reakcija, savukārt placebo grupā šis rādītājs bija 9,1 % pacientu.

PFS izvērtēšanas laikā ārstēšanas ilguma mediāna olapariba grupā bija 19,4 mēneši un placebo grupā – 5,6 mēneši. Lielākā daļa pacientu turpināja lietot sākumdevu – 300 mg olapariba divas reizes dienā. Tādu gadījumu sastopamība, kad nevēlamo blakusparādību dēļ tika izlaista zāļu deva, samazināta deva vai pavisam pārtraukta zāļu lietošana, bija attiecīgi 45,1 %, 25,1 % un 10,8 %. Devas izlaišana visbiežāk tika novērota pirmo 3 mēnešu laikā, bet devu visbiežāk samazināja pirmo 3-6 ārstēšanas mēnešu laikā. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika izlaista vai samazināta zāļu deva, bija anēmija, slikta dūša un vemšana.

Pacientu ziņotie simptomi neliecināja par atšķirībām starp olapariba un placebo grupu, vērtējot *FACT-OTOI* rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Pētījums 19 (D0810C00019)

Olapariba uzturošās terapijas drošumu un efektivitāti, ārstējot *PSR* olnīcu (ieskaitot olvadū vai primāru peritoneālu) vēzi pēc ārstēšanas ar divām vai vairāk platīnu saturošām shēmām, pētīja apjomīgā 2. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījumā 19). Pētījumā salīdzināja Lynparza uzturošās terapijas, kuras lietoja līdz slimības progresēšanai, efektivitāti ar placebo 265 pacientēm (136 lietojot olaparibu un 129 lietojot placebo) ar *PSR* augstas pakāpes (*high grade*) serozu olnīcu vēzi, kurām pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas pabeigšanas bija atbildes reakcija (*CR* vai *PR*). Primārais mērķa kritērijs bija *PFS*, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu atbilstoši *RECIST* 1.0 kritērijiem. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS*, slimības kontroles rādītājs (*DCR*; *disease control rate*), kas definēts kā

apstiprināta *CR/PR + SD (stable disease)*– stabila slimība), *HRQoL* un ar slimību saistītie simptomi. Pētnieciski analizēja arī *TFST* un *TSST*.

Pētījumā iekļāva pacientes, kurām slimības recidīvs bija radies >6 mēnešus pēc iepriekšējā platīnu saturošas ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Lai pacientes iesaistītu pētījumā, nebija nepieciešams pierādīt *BRCA1/2* mutāciju (*BRCA* mutācijas statusu dažām pacientēm noteica retrospektīvi). Pacientes nedrīkstēja būt iepriekš lietojušas olaparību vai citu *PARP* inhibitoru. Pacientes iepriekš varēja būt lietojušas bevacizumabu, izņemot shēmā, kas izmantota tieši pirms randomizācijas. Atkārtota ārstēšana ar olaparību pēc slimības progresēšanas olaparība lietošanas laikā nebija atļauta.

Pacientes ar *BRCA1/2* mutācijām identificēja, vai nu nosakot dzimumšūnas asinīs ar lokālu testu, vai ar centralizētu testu Myriad, vai arī pārbaudot audzēja paraugu ar *Foundation Medicine* veiktu testu. 7,4 % (10/136) randomizēto pacientu tika konstatētas plašas aberācijas *BRCA1/2* gēnos.

Demogrāfiskās un sākotnējās īpašības starp olaparība grupu un placebo grupu vispārīgi bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna abās grupās bija 59 gadi. Olnīcu vēzis bija primārais audzējs 86 % pacientu. Olaparība grupā 44% pacientu iepriekš bija saņēmušas tikai divas ārstēšanas shēmas, bet 56 % iepriekš bija saņēmušas 3 vai vairāk ārstēšanas shēmas. Placebo grupā 49 % pacientu iepriekš bija saņēmušas tikai divas ārstēšanas shēmas, bet 51 % pacientu iepriekš bija saņēmušas 3 vai vairāk ārstēšanas shēmas. Lielākajai daļai pacientu *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 0.pakāpei (77 %), dati par pacientiem, kuru *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 2. līdz 4. pakāpei, nav pieejami. Platīnbrīvais intervāls > 12 mēneši un 6-12 mēneši bija attiecīgi 60 % un 40 % pacientu. Pilnīga atbildes reakcija uz iepriekšējo platīna ķīmijterapiju bija 45 %, bet daļēja atbildes reakcija 55 % pacientu. Olaparība un placebo grupās attiecīgi 6 % un 5 % pacientu iepriekš bija saņēmušas ārstēšanu ar bevacizumabu.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – pierādīta statistiski nozīmīga *PFS* uzlabošanās olaparība grupā, salīdzinot ar placebo, vispārējā populācijā ar *RA* 0,35 (95 % *TI* 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediāna 8,4 mēneši olaparība un 4,8 mēneši placebo grupā). Galīgajā *OS* analizē (datu nogrieznis (*DCO; data cut-off*) 2016. gada 9. maijs), kad bija apkopoti 79 % datu, *RA* olaparība salīdzinājumam ar placebo, bija 0,73 (95 % *TI* 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (netika sasniegts iepriekš noteiktais ticamības līmenis $< 0,0095$); mediāna 29,8 mēneši ar olaparību un 27,8 mēneši ar placebo). Olaparība grupā 23,5 % ($n = 32/136$) pacientu turpināja ārstēšanu ≥ 2 gadus, turpretī placebo grupā šis rādītājs bija tikai 3,9 % ($n = 5/128$). Lai gan pacientu skaits bija ierobežots, 13,2 % ($n = 18/136$) pacientu olaparība grupā turpināja lietot šīs zāles ≥ 5 gadus, turpretī placebo grupā šis rādītājs bija 0,8 % ($n = 1/128$).

Iepriekš plānotajā apakšgrupu analizē konstatēja, ka pacientes ar olnīcu vēzi ar *BRCA-1/2* mutāciju ($n = 136$, 51,3 %; tai skaitā 20 pacientes ar audzēja somatisku *BRCA1/2* mutāciju) ir apakšgrupa, kura guva vislielāko klīnisko ieguvumu no uzturošās terapijas ar olaparība monoterapiju. Klīniski nozīmīgu ieguvumu, lai gan mazākā mērā, novēroja arī pacientēm ar *BRCA1-2* savvaļas tipa alēli/nezināmas klīniskās nozīmes variantiem (*BRCA1/2 wt/VUS*). Apakšgrupu analīzei nebija izveidota vairākkārtējās testēšanas stratēģija.

Kopsavilkums par primārajiem efektivitātes raksturlielumiem par pacientiem ar *PSR* olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2 wt/VUS* pētījumā 19 ir parādīts 5.tabulā, bet par visām pētījuma 19 pacientiem – 5. tabulā un 5. attēlā.

5. tabula. Kopsavilkums par primārajiem objektīviem efektivitātes raksturlielumiem visām pacientēm un pacientēm ar *PSR* olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* pētījumā 19

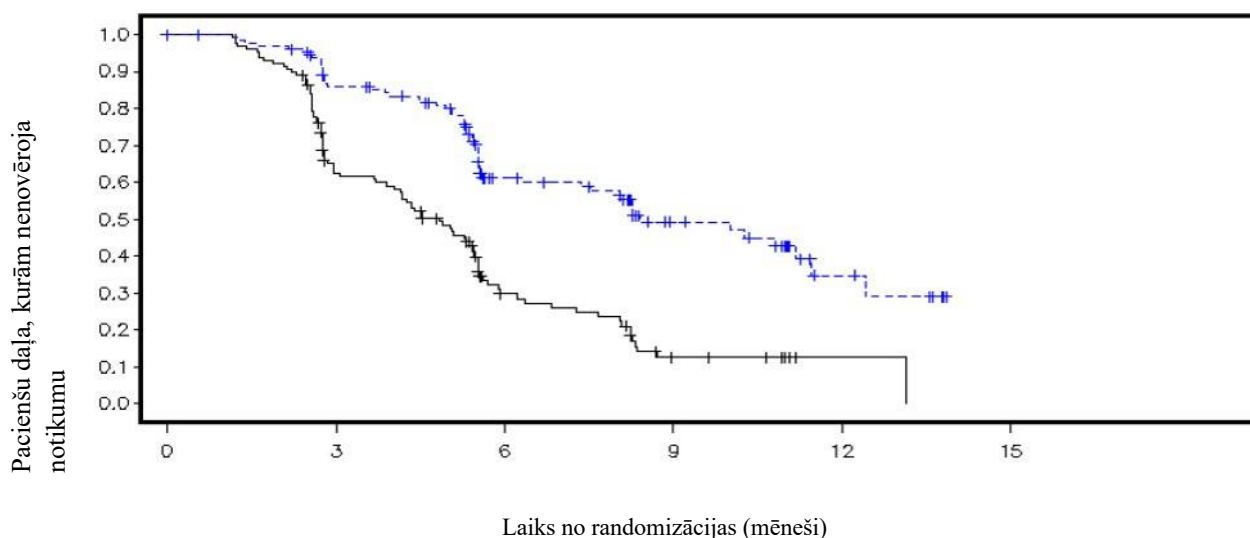
	Visas pacientes ^a		<i>BRCA1/2</i> mutācija		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparibs	Placebo	Olaparibs	Placebo	Olaparibs	Placebo
<i>PFS</i> – <i>DCO</i> 2010. gada 30. jūnijs						
Notikumu skaits:	60:136 (44)	94:129	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Kopējais pacienšu skaits (%)		(73)				
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NS)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
RA (95 % TI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P vērtība (divpusējā)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Pacientes ir iedalītas šādās apakšgrupās: *BRCA1/2* mutācija, *BRCA1/2wt/VUS* un nezināms *BRCA1/2* statuss (11 pacientes ar nezināmu statusu, tabulā nav parādītas kā atsevišķa apakšgrupa).

^b RA – risku attiecība (*hazard ratio*). Vērtība <1 liecina par olapariba pārākumu. Analīzi veica, izmantojot Cox proporcionālo risku modeli ar šādiem faktoriem: ārstēšana, etniskā izcelsme, jutīgums pret platīnu saturošu terapiju un atbildes reakcija uz pēdējo platīnu saturošo terapiju.

PFS - dzīvildze bez slimības progresēšanas; *DCO* – datu nogrieznis; *TI* – ticamības intervāls; *TSS* – Laiks no randomizācijas līdz otrās nākamās terapijas sākumam vai nāvei.

5. attēls. Pētījums 19: Kaplan-Meier *PFS* likne FAS (apkopoti 58% datu – pamatojoties uz pētnieka vērtējumu) *DCO* 2010. gada 30. jūnijs



Riskam pakļauto pacienšu skaits:

136	106	53	24	7	0	Olaparibs
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO = Datu nogrieznis; *FAS* (full analysis set) = Pilna analīzes kopa; *PFS* = Dzīvildze bez slimības progresēšanas

Kopsavilkums par galvenajiem sekundārajiem objektīvajiem efektivitātes raksturlielumiem pacientēm ar *PSR* olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* pētījumā 19 ir parādīts 6. tabulā, bet par visām pētījuma 19 pacientēm – 6. tabulā un 6. attēlā.

6. tabula. Kopsavilkums par svarīgākajiem sekundārajiem objektīvajiem efektivitātes raksturlielumiem visām pacientēm un pacientēm ar *PSR* olnīcu vēzi ar *BRCA1/2* mutāciju un *BRCA1/2wt/VUS* pētījumā 19

	Visas pacientēs ^a		<i>BRCA1/2</i> mutācija		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparibs	Placebo	Olaparibs	Placebo	Olaparibs	Placebo
<i>OS – DCO 2016. gada 9. maijs</i>						
Notikumu skaits:	98:136 (72)	112:129	49:74 (66)	50:62 (81)	45:57 (79)	57:61 (93)
Kopējais pacienšu skaits (%)		(87)		^c		
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	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)
RA (95 % TI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P vērtība* (divpusējā)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
<i>TFST – DCO 2016. gada 9. maijs</i>						
Notikumu skaits:	106:136 (78)	124:128	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Kopējais pacienšu skaits (%)		(97)				
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	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)
RA (95 % TI) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P vērtība* (divpusējā)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

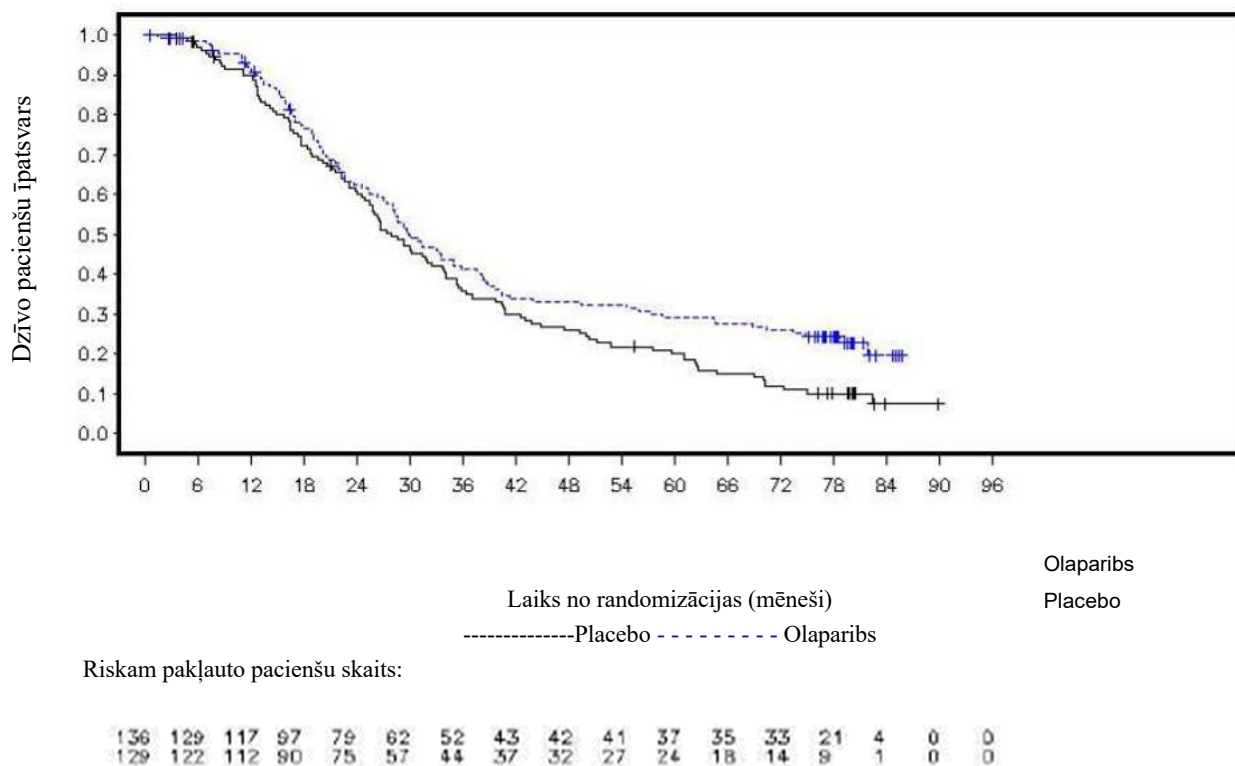
* Apakšgrupu analīzei un visu pacienšu *TFST* nebija izstrādāta vairākkārtējas testēšanas stratēģija.

^a Pacientes veido šādas apakšgrupas: *BRCA1/2* mutācija, *BRCA1/2wt/VUS* un nezināms *BRCA1/2* statuss (11 pacientes ar nezināmu statusu, tabulā nav parādītas kā atsevišķa apakšgrupa).

^b RA – risku attiecība (*hazard ratio*). Vērtība <1 liecina par olapariba pārākumu. Analīzi veica, izmantojot Cox proporcionālo risku modeli ar šādiem faktoriem: ārstēšana, etniskā izcelsme, jutīgums pret platīnu un atbildes reakcija uz pēdējo platīnu saturošo terapiju.

^c Aptuveni ceturtdaļa placebo grupas pacienšu *BRCA* mutācijas apakšgrupā (14/62; 22,6 %) vēlāk saņēma PARP inhibitoru. *OS* – kopējā dzīvildze; *PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas; *DCO* – datu nogrieznis; *TI* – ticamības intervāls; *TSST* – laiks no randomizācijas līdz otrās nākamās terapijas sākumam vai nāvei.

6. attēls. Pētījums 19: Kaplan Meier OS līkne FAS (apkopoti 79 % datu) DCO 2016. gada 9. maijs



DCO- datu nogrieznis; FAS- pilna analīzes kopa; OS – kopējā dzīvildze

PFS analīzes brīdī ārstēšanas ilguma mediāna bija 8 mēneši olapariba grupā, un 4 mēneši placebo grupā. Lielākā daļa pacienšu turpināja lietot sākumdevu. Tādu gadījumu sastopamība, kad nevēlamas blakusparādības dēļ tika izlaista zāļu deva, samazināta deva vai zāļu lietošana pārtraukta pavisam, bija attiecīgi 34,6 %, 25,7 % un 5,9 %. Visbiežāk zāļu devu izlaida un devu samazināja pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika izlaista vai samazināta zāļu deva, bija slikta dūša, anēmija, vemšana, neitropēnija un nogurums. Anēmijas nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 22,8% (≥ 3 . CTCAE pakāpe 7,4 %).

Vērtējot pacienšu ziņotos simptomus, kas noteikta pēc TOI un Vēža terapijas funkcionālās analīzes-olnīcu kopējā punktu skaita (FACT-O kopējais; *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score*) uzlabošanās un pasliktināšanās rādītājiem, nekonstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp ārstēšanas grupām.

Pētījums OPINION

3.b fāzes daudzcentru pētījumā OPINION ar vienu pacientu grupu tika vērtēta olapariba lietošana uzturošajai terapijai pacientēm ar PSR olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi pēc tam, kad ir izmantotas vismaz divas ķīmijterapijas līnijas uz platīnu saturošu zāļu bāzes, ja pacientēm nav zināmo bīstamopazīstamo bīstamās vai iespējami bīstamo gBRCA mutāciju. Pētījumā tika iekļautas pacientes, kurām bija vērojama slimības atbildes reakcija (CR vai PR) pēc tam, kad bija pabeigta ķīmijterapija uz platīnu saturošu zāļu bāzes. Šajā pētījumā bija iekļautas 279 pacientes, kuras olapariba terapiju saņēma līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pamatojoties uz centrālajā laboratorijā iegūtajiem rezultātiem, tika apstiprināts, ka 90,7% pacienšu nebija gBRCA mutāciju, un 9,7% pacienšu tika atklātas gBRCA mutācijas.

Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka vērtēta PFS, izmantojot modificētu RECIST 1.1 versiju. OS bija sekundārais mērķa kritērijs.

Tika novērots, ka uzturošajai terapijai lietots olaparibs ir klīniski aktīvs pacientēm ar PSR olnīcu vēzi bez

gBRCA mutācijām. Pēdējā kopējās dzīvildzes analīzē (DCO 2021. gada 17. septembris), bija apkopoti 52,3 % OS datu.

Kopsavilkums par primāro PFS un OS sekundāro mērķa kritēriju pacientēm ar PSR olnīcu vēzi bez gBRCA mutācijām ir parādīts 7. tabulā.

7. tabula. Kopsavilkums par svarīgākajiem sekundārajiem objektīvajiem efektivitātes raksturlielumiem pacientēm ar PSR olnīcu vēzi bez gBRCA mutācijām pētījumā OPINION

	Olapariba 300 mg tabletes bd
PFS (apkopoti 75 % datu) pēc DCO līdz 2020. gada 2. oktobrim	
Gadījumu skaits: pacienšu kopējais skaits (%)	210: 279 (75,3)
PFS mediāna 95 % TI, mēneši ^a	9,2 (7,6–10,9)
OS (apkopoti 52.3% datu) (DCO 2021. gada 17. septembris)	
Gadījumu skaits: pacienšu kopējais skaits (%)	146: 279 (52,3)
OS mediāna 95 % TI, mēneši ^a	32,7 (29,5; 35,3)

^a Aprēķināts pēc Kaplan-Meier metodes

PFS un OS mediānas ticamības intervāli atvasināti, pamatojoties uz Brookmeyer Crowley metodi.

bd – divas reizes dienā; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; OS – kopējā dzīvildze; DCO – datu nogrieznis; TI – ticamības intervāls.

Pirmās izvēles uzturošā terapija pacientēm ar HRD pozitīvu progresējošu olnīcu vēzi

Pētījums PAOLA-1

Pētījums PAOLA-1 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kurā Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletes] divreiz dienā) kombinācijā ar bevacizumabu (15 mg/kg ķermeņa masas ik pēc trim nedēļām intravenozas infūzijas veidā) efektivitāti un drošumu salīdzināja ar placebo un bevacizumaba kombinācijas efektivitāti un drošumu, zāles lietojot uzturošai terapijai pacientēm ar progresējošu (FIGO III vai IV stadijas) augstas pakāpes (*high grade*) epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi pēc pirmās izvēles platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijā ar bevacizumabu. Bevacizumaba terapijas ilgums bija līdz 15 mēnešiem/22 cikliem, ieskaitot laiku, kad to lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju un uzturošai terapijai.

Pētījumā randomizēja 806 pacientes (attiecībā 2:1, 537 pacientes saņēma olaparibu un bevacizumabu, un 269 pacientes saņēma placebo un bevacizumabu), kurām pēc pilnīgas ķirurģiskas rezekcijas nebija slimības pierādījumu vai kurām pēc tam, kad bija pabeigta pirmās izvēles platīnu saturoša ķīmijterapija kombinācijā ar bevacizumabu, tika novērota pilnīga atbildes reakcija (CR) vai daļēja atbildes reakcija (PR). Pacientēm bija pabeigti vismaz 4 un ne vairāk kā 9 ārstēšanas cikli, un vairums (63%) pacienšu bija saņēmušas 6 pirmās izvēles platīnu un taksānu saturošas ķīmijterapijas ciklus, tai skaitā vismaz 2 bevacizumaba ciklus kombinācijā ar 3 pēdējiem ķīmijterapijas cikliem. Pirms randomizēšanas saņemto bevacizumaba ciklu skaita mediāna bija 5.

Pacientes stratificēja pēc pirmās izvēles terapijas iznākuma (pēc citoredukcijas operācijas laika un iznākuma un pēc atbildes reakcijas uz platīnu saturošu ķīmijterapiju) un pēc tBRCAm statusa, kas noteikts, izmantojot lokālu prospektīvu testēšanu. Pacientes turpināja bevacizumaba lietošanu uzturošai terapijai un ārstēšanos ar Lynparza uzsāka vismaz 3 un ne vēlāk kā 9 nedēļas pēc ķīmijterapijas pēdējās devas ievadīšanas. Ārstēšanu ar Lynparza turpināja līdz pamatslimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 2 gadus. Pacientes, kuras pēc ārstējošā ārsta domām varētu saņemt papildu ieguvumu no Lynparza terapijas turpināšanas, varēja ārstēt ilgāk par diviem gadiem.

Abās grupās ITT populācijā un biomarķieru vērtēšanas apakšgrupā bija labi līdzsvaroti demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji pēc tBRCAm (perspektīvi un retrospektīvi noteikti), GIS un HRD statusa (noteikts ar abu biomarķieru kombināciju šajā pētījumā). Visu pacienšu vecuma mediāna bija 61 gads. Vairumam (70%) abu grupu pacienšu ECOG funkcionālā statusa vērtējums bija 0,86% pacienšu primārais audzējs bija olnīcu vēzis. Visbiežāk novērotais histoloģiskais tips bija serozs audzējs (96%), un ir ziņots, ka endometrioīda histoloģija ir novērota 2% pacienšu. Vairumam (63%) pacienšu bija diagnosticēta FIGO IIIC stadijas slimība. Visas pacientes bija saņēmušas pirmās izvēles platīnu saturošu terapiju un bevacizumabu.

Pacientes netika ierobežotas pēc ķirurģiskās operācijas iznākuma, 63% pacienšu bija veikta pilnīga citoredukcija sākotnējās operācijas vai periodisko audzēja apjomu samazinošo operāciju laikā, un 37% pacienšu bija makroskopiski apstiprināta reziduāla slimība. Trīsdesmit procentiem (30%) abu grupu pacienšu skrīninga laikā bija *tBRCAm*. Biomarkķieru vērtēšanas apakšgrupās demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji bija līdzīgi kā ITT populācijā.

HRD pozitīvajā apakšgrupā 65% pacienšu bija veikta pilnīga citoredukcija, un 35% pacienšu bija makroskopiski apstiprināta reziduāla slimība. Iekļauto pacienšu kopējā populācijā 30% pacienšu abās grupās saskaņā ar vietējās testēšanas rezultātiem skrīninga laikā bija *tBRCAm* (kaitīgas vai patogēnas mutācijas), un 4% pacienšu *BRCAm* statuss nebija zināms. Kā aprakstīts iepriekš, *tBRCAm* statusa noteikšanai un genomiskās nestabilitātes indeksa vērtēšanai tika retrospektīvi analizēti pieejamie no 97% pacientēm paņemtie klīniskie paraugi. Starp pacientēm, kurām nebija *tBRCAm*, 29% (19% kopējās populācijas) bija pozitīvs GIS, kas pētījumā bija definēts kā kopējais indekss ≥ 42 . Kombinēta *tBRCAm* statusa un pozitīva GIS gadījumā kopējā pacienšu populācijā HRD pozitīvs, HRD negatīvs vai HRD nezināms statuss bija attiecīgi 48, 34 un 18% pacienšu. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), kas definēta kā laiks no randomizēšanas līdz progresēšanai un noteikta saskaņā ar pētnieka novērtējumu, izmantojot norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (RECIST) 1.1 versiju, vai nāve. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija laiks no randomizēšanas līdz slimības otrajai progresēšanai vai nāves iestāšanās brīdim (*PFS2*), kopējā dzīvildze (*OS*), laiks no randomizēšanas līdz pirmajai nākamajai pretvēža terapijai vai nāves iestāšanās brīdim (*TFST*) un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (*HRQoL*). Pacientēm audzēji, izmantojot *RECIST* 1.1 versiju, tika vērtēti pētījuma sākumā un ik pēc 24 nedēļām (12. nedēļā notika DT/MRI, ja tika novērota klīniska vai CA 125 progresēšana) ne ilgāk kā 42 mēnešus vai līdz objektīvai radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai.

ITT populācijā tika sasniegts pētījuma primārais mērķa kritērijs un salīdzinājumā ar placebo un bevacizumaba kombinācijas grupu olapariba un bevacizumaba kombinācijas grupā tika pierādīta statistiski ticama pētnieka vērtētās PFS uzlabošanās (RA 0,59, 95 % TI 0,49–0,72, $p < 0,0001$, olapariba un bevacizumaba grupā mediāna 22,1 mēnesis salīdzinājumā ar 16,6 mēnešiem placebo un bevacizumaba grupā). Minētais PFS novērtējums atbilda BICR novērtējumam.

Tomēr vislielāko ieguvumu saņēma pacientes, kas definētas kā biomarkķieru pozitīvas (*tBRCAm*, GIS un HRD pozitīvs statuss bija definēts kā pozitīvs statuss attiecībā uz *tBRCAm* un/vai GIS).

PFS2 galīgā analīze (DCO 2020. gada 22. marts, apkopotu 53 % datu) kopējā populācijā bija statistiski ticama (RA 0,78, 95 % TI 0,64–0,95, $p = 0,0125$, olapariba un bevacizumaba grupā mediāna 36,5 mēneši salīdzinājumā ar 32,6 mēnešiem placebo un bevacizumaba grupā).

Galīgajā *OS* analīzē (DCO 2022. gada 22. marts) pacientiem ar pozitīvu HRD statusu (*tBRCAm* un/vai GIS) tika konstatēts klīniski nozīmīgs skaitliskos OS uzlabojums olapariba un bevacizumaba grupā salīdzinājumā ar placebo un bevacizumaba grupu (skatīt 8. tabulu).

tBRCAm apakšgrupā kā randomizētā apakšgrupā (241 no 806 pacientiem) *PFS* mediāna olapariba un bevacizumaba grupā bija 37,2 mēneši salīdzinājumā ar 22,0 mēnešiem placebo un bevacizumaba grupā (RA =0,34, 95 % TI 0,23–0,51). Galīgajā kopējās dzīvildzes analīzē (DCO 2022. gada 22. marts) *tBRCAm* kā randomizētā apakšgrupa uzrāda klīniski nozīmīgu nāves riska skaitlisko samazinājumu olapariba un bevacizumaba gadījumā, salīdzinot ar placebo un bevacizumabu (RA 0,63; 95% TI 0,41, 0,97).

Efektivitāti raksturojošie rezultāti citā biomarkķieru apakšgrupā, pamatojoties uz retrospektīvu audzēja paraugu analīžu rezultātiem, ir parādīti 8. tabulā.

8. tabula. Galveno efektivitāti raksturojošo atražu kopsavilkums pacientēm ar HRD pozitīvu (definēts pēc tBRCAm un/vai GIS) progresējošu olnīcu vēzi PAOLA-1 pētījumā (pētnieka vērtējums)

	tBRCAm^{*,c} (n = 235)		GIS pozitīvs (HRD pozitīvs, izņemot tBRCAm)^{*,d} (n = 152)		HRD pozitīvs[*] (n = 387)	
	Olaparibs/ bevacizum abs	Placebo/b evacizum abs	Olaparibs/ bevacizum abs	Placebo/b evacizum abs	Olaparibs/ bevacizum abs	Placebo/bev acizumabs
PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu (apkopoti 46 % datu) pēc DCO, 2019. gada 22. marts^a						
Gadījumu skaits: pacienšu kopējais skaits (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Laika mediāna (mēneši)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
RA (95 % TI) ^b	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	
PFS2 rezultāti saskaņā ar pētnieka novērtējumu (apkopoti 40 % datu) pēc DCO 2020. gada 22. marts						
Gadījumu skaits: pacienšu kopējais skaits (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Laika mediāna (mēneši)	NS	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
RA (95% TI) ^b	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
Galīgais OS (apkopoti 42 % datu) pēc DCO, 2022. gada 22. marts						
Gadījumu skaits: pacienšu kopējais skaits (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Laika mediāna (mēneši)	75,2	66,9	NS	52,0	75,2	57,3
RA (95 % TI) ^b	0,57 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45, 1,13)		0,62 (0,45, 0,85)	

* Iepriekš plānotās subgrupas.

^a Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes, to pacienšu īpatsvars, kurām 12. Un 24. Mēnesī netika novērota slimības progresēšana, olapariba un bevacizumaba grupā bija 89% un 66% salīdzinājumā ar 71% un 29% placebo un bevacizumaba grupā.

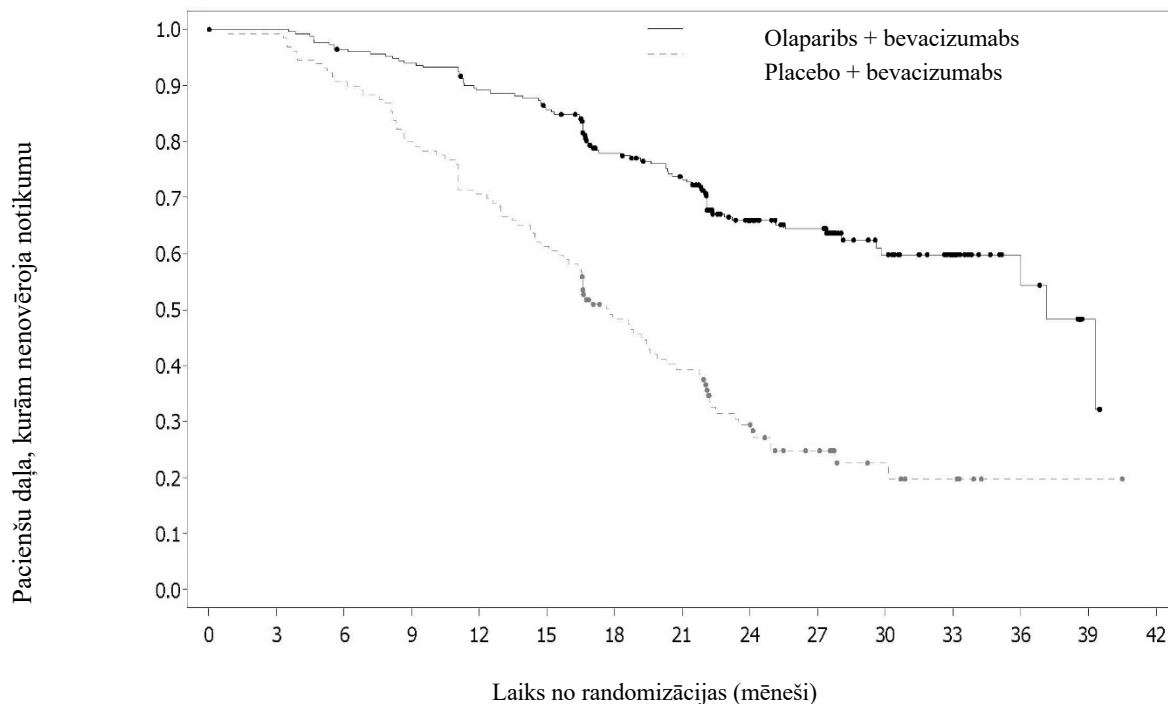
^b A vērtība < 1 par labu olaparibam. Analīzei tika izmantots Koksas (Cox) proporcionālā riska modelis, stratificējot pēc pirmās izvēles terapijas rezultātiem skrīninga laikā un skrīninga laboratorijā noteiktā tBRCA statusa.

^c tBRCAm statuss pēc Myriad

^d HRD pozitīvi, izņemot tBRCAm, noteikts kā genomiskās nestabilitātes rādītājs (GIS – genomic instability score) pēc Myriad ≥ 42 (iepriekš noteiktas robežvērtības).

TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NS – nav sasniegts.

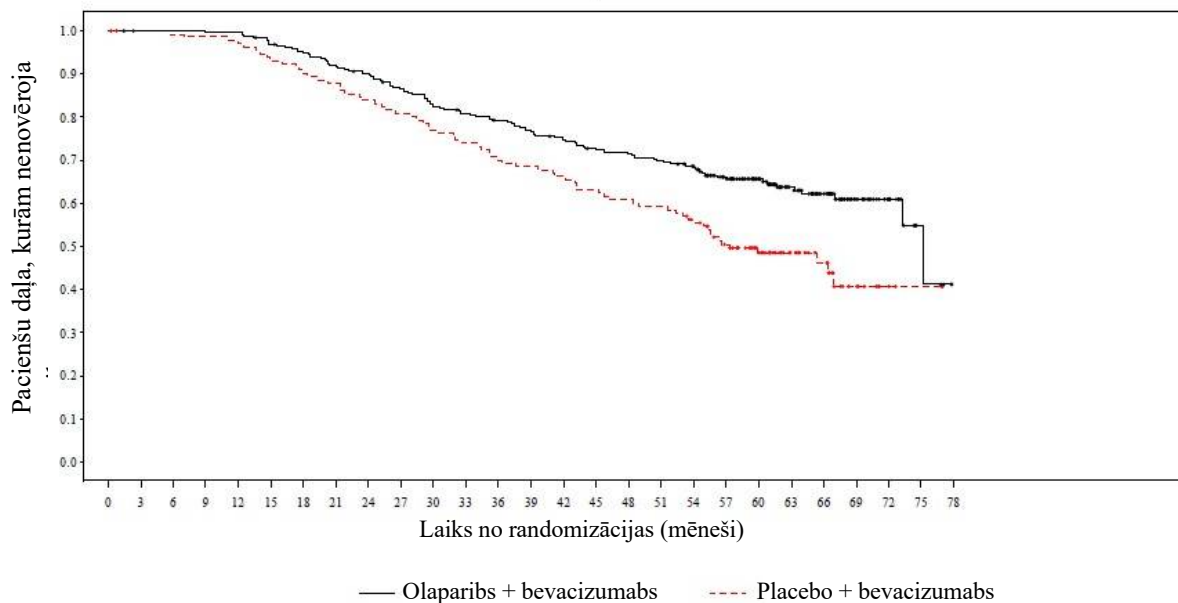
7. attēls. PAOLA-1: Kaplan-Meier PFS līkne pacientēm ar HRD pozitīvu progresējošu olnīcu vēzi (iegūti 46% datu – pētnieka vērtējums)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

	Olaparibs + bevacizumabs														
	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
	Placebo + bevacizumabs														
	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

8. attēls. PAOLA-1: Kaplan-Meier PFS līkne, galīgā kopējā dzīvildze pozitīvu HRD statusa (iekļaujot tBRCAm) (DCP 2022. gada 22. marts)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0	Olaparibs + bevacizumabs
132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0	Placebo + bevacizumabs

Augsta riska agrīna krūts vēža adjuvantā terapija pacientiem ar dzimumšūnu BRCA1/2 mutācijām
Pētījums OlympiA

Olapariba adjuvantās terapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar dzimumšūnu BRCA1/2 mutācijām un HER2-negatīvu, augsta riska agrīnu krūts vēzi, kas iepriekš bija pabeiguši piemērotāko vietējo terapiju un neoadjuvanto vai adjuvanto ķīmijterapiju, tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu, ar placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (OlympiA). Pacientiem iepriekš bija jābūt saņēmušiem vismaz 6 pilnus neoadjuvantās vai adjuvantās ķīmijterapijas kursus ar antraciklīna grupas un/vai taksāna grupas līdzekļiem. Iepriekšējā terapija ar plāfīna grupas līdzekli iepriekšēja vēža (piemēram, olnīcu vēža) ārstēšanai vai krūts vēža adjuvantā vai neoadjuvantā terapijā bija atļauta. Pacientiem bija augsta riska agrīns krūts vēzis tad, ja tie atbilda šādiem kritērijiem:

- pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši neoadjuvanto ķīmijterapiju – pacienti ar trīskārši negatīvu krūts vēzi (TNKV) vai hormonreceptoru pozitīvu krūts vēzi ar atlikušu (reziduālu) invazīvu vēzi krūts dziedzerī un/vai rezecētos limfmezglos (nepatoloģiska pilnīga remisija) ķirurģiskās terapijas laikā. Turklāt pacientiem ar hormonreceptoru pozitīvu krūts vēzi bija jāatbilst arī šādiem kritērijiem: vērtējums CPS&EG skalas novērtējums ≥ 3 punkti, pamatojoties uz pirmsterapijas klīnisko un pēcterapijas patoloģisko stadiju (CPS), estrogēna receptora (ER) statusu un histoloģisko malignitāti atbilstoši 9. tabulai.

9. tabula. Agrīna krūts vēža stadijas, receptoru statusa un malignitātes kritēriji iesaistīšanai pētījumā *

Stadija/pazīme		Punkti
Klīniskā stadija (pirms terapijas)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patoloģiskā stadija (pēc terapijas)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2

Stadija/pazīme		Punkti
Receptoru statuss	ER pozitīvs	0
	ER negatīvs	1
Kodolu malignitātes pakāpe	Kodolu malignitātes 1.-2. Pakāpe	0
	Kodolu malignitātes 3. Pakāpe	1

* Pacienti ar hormonreceptoru pozitīvu krūts vēzi atbilda iekļaušanas kritērijiem, ja kopējais vērtējums bija ≥ 3 punkti.

- pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši adjuvanto ķīmijterapiju – pacientiem ar trīskārši negatīvu krūts vēzi (TNKV) ir jābūt pozitīvai atradei limfmezglos vai negatīvai atradei limfmezglos, bet ar primārā audzēja izmēru ≥ 2 cm; pacientiem ar HR pozitīvu krūts vēzi, pacientiem ar HER2-negatīvu krūts vēzi ir jābūt patoloģiski apstiprinātai pozitīvai atradei ≥ 4 limfmezglos.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu olaparibu 300 mg (2 x 150 mg tabletes) divreiz dienā (n=921), vai placebo (n=915). Randomizācija tika stratificēta pēc hormonreceptoru statusa (HR pozitīvs/HER2 negatīvs vai TNKV), pēc iepriekš saņemtās neoadjuvantās vai adjuvantās ķīmijterapijas un pēc iepriekšējās platīna grupas līdzekļa lietošanas šī krūts vēža ārstēšanai (jā vai nē). Terapiju turpināja līdz 1 gadam vai līdz slimības recidīvam, vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti ar HR pozitīvu audzēju saņēma arī endokrīno terapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (*invasive disease free survival; IDFS*), kas bija definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmā recidīva datumam; recidīvs tika definēts kā invazīvs, lokoreģionāls, attāls recidīvs, kontralaterāls invazīvs krūts vēzis, jauns ļaundabīgs audzējs vai jebkāda cēloņa izraisīta nāve. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS, dzīvildze bez attālām metastāzēm (*distant disease free survival; DDFS*); definēta kā laiks no randomizācijas līdz pierādījumiem par pirmo attālo krūts vēža recidīvu), saslimstība ar jaunu primāru kontralaterālu krūts vēzi (invazīvu vai neinvazīvu), pirmreizēju primāru olnīcu vēzi, pirmreizēju primāru olvadu vēzi un pirmreizēju primāru peritoneālo vēzi, kā arī pacientu ziņotie iznākumi (*patient reported outcomes; PRO*) atbilstoši *FACIT-Fatigue* un *EORTC QLQ-C30* anketas rezultātiem.

Pacientu piemērotība dalībai pētījumā noteica ar *gBRCA* testu centralizēti *Myriad* vai vietējā laboratorijā, ja tajā bija pieejams šāds tests. Pacientiem, kuri tika iekļauti, pamatojoties uz vietējiem *gBRCA* testa rezultātiem, paņēma paraugu retrospektīvai apstiprinošai testēšanai. Prospektīvā vai retrospektīvā centralizētā testēšanā *gBRCA* mutācija tika apstiprināta 1623 no *Olympia* iesaistītajiem 1836 pacientiem.

Demogrāfiskais un sākotnējā stāvokļa raksturojums pirms terapijas starp abām terapijas grupām bija labi līdzsvarots. Vecuma mediāna bija 42 gadi. Sešdesmit septiņi procenti (67 %) pacientu bija baltās rases, 29 % bija aziātu, bet 2,6 % - melnās rases pārstāvji. Divi pacienti (0,2 %) olapariba grupā un četri pacienti (0,4 %) placebo grupā bija vīrieši. Sešdesmit vienam procentam (61 %) pacienšu nebija iestājusies menopauze. Astoņdesmit deviņiem procentiem (89 %) pacientu *ECOG* funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, bet 11 % pacientu *ECOG* FS bija 1. Astoņdesmit diviem procentiem (82 %) pacientu bija TNKV, bet 18 % pacientu – HR pozitīvs krūts vēzis. Piecdesmit procenti (50 %) pacientu iepriekš bija saņēmuši neoadjuvanto un 50 % pacientu – adjuvanto ķīmijterapiju. Devīdesmit četri procenti (94 %) pacientu bija saņēmuši antraciklīna grupas un taksāna grupas līdzekli. Divdesmit seši procenti (26 %) pacientu iepriekš krūts vēža ārstēšanai bija saņēmuši platīna grupas līdzekli. Olapariba un placebo grupā attiecīgi 87 % un 92 % pacientu ar HR pozitīvu krūts vēzi vienlaicīgi saņēma endokrīno terapiju. Kopumā 89,5% pacientu ar HR pozitīvu slimību saņēma endokrīno terapiju, kas ietvēra letrozolu (23,7%), tamoksifēnu (40,9%), anastrozolu (17,2%) vai eksemestānu (14,8%).

Pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju, pierādot statistiski nozīmīgu *IDFS* uzlabošanu olapariba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. *IDFS* notikums iestājās 284 pacientiem – 12 % pacientu olapariba grupā (attāls 8 %; vietējs/reģionāls 1,4 %; kontralaterāls invazīvs krūts vēzis 0,9 %; otrs primārs ļaundabīgs audzējs citā orgānā, kas nav krūts, 1,2 %; nāve 0,2 %) un 20 % pacientu placebo grupā (attāls 13 %; vietējs/reģionāls 2,7 %; kontralaterāls invazīvs krūts vēzis 1,3 %; otrs primārs ļaundabīgs audzējs citā orgānā, kas nav krūts, 2,3 %; nāve 0 %). Olapariba grupā tika novērota arī statistiski nozīmīga *DDFS* uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo grupu. Nākamajā iepļānotajā OS analizē olapariba grupā tika

novērots statistiski nozīmīgas OS uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo grupu. Efektivitātes rezultāti FAS ir norādīti 10. Tabulā un 9. un 10. attēlā.

10. tabula. Aduvantās terapijas efektivitātes rezultāti pacientiem ar agrīnu krūts vēzi un dzimumšūnu BRCA mutāciju pētījumā OlympiA

	Olaparibs 300 mg 2xd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (datu gatavība 15 %) – DCO 2020. gada 27. marts		
Notikumu skaits:kopējais pacientu skaits (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
RA (99,5 % TI) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
Vērtība (divpusēja) ^b	0,0000073	
Pacientu īpatsvars (95 % TI) bez invazīvas slimības pēc 3 gadiem ^c	86 (83; 88)	77 (74; 80)
DDFS (datu gatavība 13 %) – DCO 2020. gada 27. marts		
Notikumu skaits:kopējais pacientu skaits (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
RA (99,5 % TI) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
Vērtība (divpusēja) ^b	0,0000257	
Pacientu īpatsvars (95 % TI) bez attālām metastāzēm pēc 3 gadiem ^c	88 (85; 90)	80 (77; 83)
OS (datu gatavība 10 %) – DCO 2021. gada 12. jūlijs		
Notikumu skaits:kopējais pacientu skaits (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
RA (98,5 % TI) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	
Vērtība (divpusēja) ^b	0,0091	
Pacientu īpatsvars (95 % TI), kas pēc 3 gadiem bija dzīvi ^c	93 (91; 94)	89 (87; 91)
Pacientu īpatsvars (95 % TI), kas pēc 4 gadiem bija dzīvi ^c	90 (87; 92)	86 (84; 89)

^a Pamatojoties uz stratificēto Koksā (Cox) proporcionālā riska modeli vērtība <1 liecina, ka olapariba grupā risks ir zemāks nekā placebo grupā.

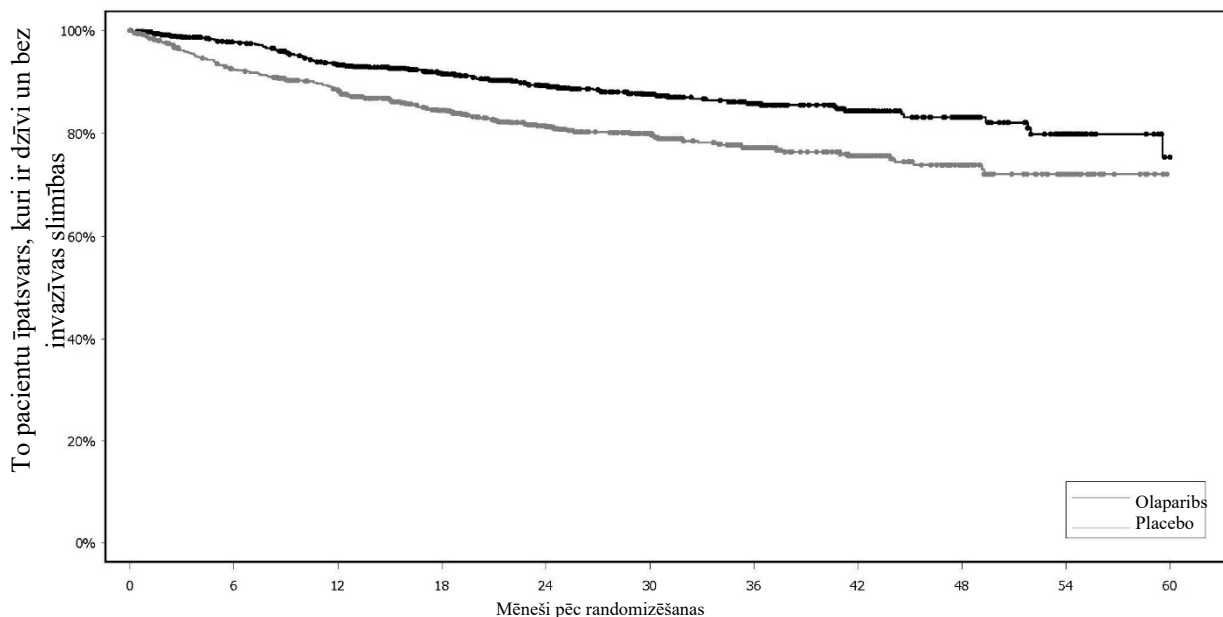
^b p vērtība no stratificēta log-rank testa.

^c Īpatsvars aprēķināts, izmantojot KM metodi.

2xd = divreiz dienā; TI = ticamības intervāls; DDFS = distant disease free survival (dzīvildze bez attālām metastāzēm);

IDFS = invasive disease free survival (dzīvildze bez invazīvas slimības); KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival (kopējā dzīvildze).

9. attēls. Adjuvantās terapijas Kaplan-Meier IDFS līkne pacientiem ar dzimumšūnu BRCA mutāciju un augsta riska agrīnu krūts vēzi pētījumā OlympiA

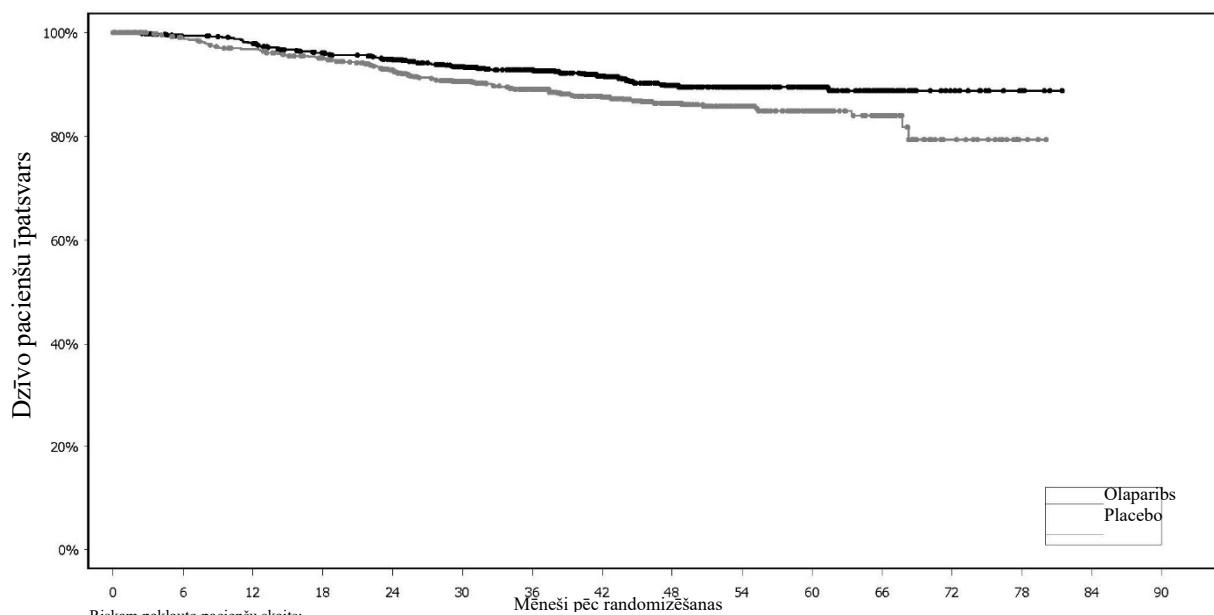


Riskam pakļauto pacientu skaits:

Olaparibs 300 mg 2xd

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

10. attēls. Adjuvantās terapijas Kaplan-Meier OS līkne pacientiem ar dzimumšūnu BRCA mutāciju un augsta riska agrīnu krūts vēzi pētījumā OlympiA



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Olaparibs 300 mg 2xd

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

HER2 negatīvs metastātisks krūts vēzis ar gBRCA1/2 mutāciju
OlympiAD (pētījums D0819C00003)

Olapariba drošums un efektivitāte pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar gBRCA1/2 mutāciju, kas iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju, pētīts randomizētā, nemaskētā, kontrolētā III fāzes pētījumā (OlympiAD). Šajā pētījumā 302 pacienti ar dokumentētu kaitīgu vai iespējami kaitīgu gBRCA mutāciju attiecībā 2:1 tika randomizēti šādās grupās: Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletes] divas reizes dienā) vai ārsta izvēlētas ķīmijterapijas (kapecitabīns 42 %, eribulīns 35 % vai vinorelbīns 17 %) lietošanai līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte. Pacientus ar BRCA1/2 mutācijām identificēja veicot vai nu dzimumšūnu mutāciju noteikšanu asinīs ar lokālu testu vai ar centralizētu testu Myriad. Pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz: iepriekš saņemtām metastātiska krūts vēža ķīmijterapijas shēmām (jā/nē), hormonreceptoru (HR) pozitīvu vai trīskārši negatīvu (TNBC) krūts vēzi, iepriekš saņemtu platīna grupas līdzekli krūts vēža ārstēšanai (jā/nē). Primārais vērtēšanas kritērijs bija PFS neatkarīgi veiktā maskētā centralizētā pārbaudē (*blinded independent central review*, BICR), izmantojot RECIST 1.1. Sekundārie vērtēšanas kritēriji ietvēra PFS2, OS, objektīvas atbildes reakcijas rādītāju (ORR) un HRQoL.

Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar antraciklīnu (ja vien tas nebija kontrindicēts) un taksānu vai nu neoadjuvantā, vai adjuvantā terapijā, vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacientiem ar HR pozitīvu (ER un/vai PgR pozitīvu) audzēju vajadzēja būt saņēmušiem vismaz vienu endokrīnu terapiju (adjuvantu vai metastātiskas slimības ārstēšanai), kuras laikā slimība bija progresējusi, vai arī viņu slimībai ārstējošā ārsta vērtējumā bija jābūt nepiemērotai endokrīnās terapijas izmantošanai. Bija atļauta iepriekšēja terapija ar platīna grupas zālēm metastātiska krūts vēža ārstēšanai, ja platīna terapijas laikā nebija pierādīta slimības progresēšana un (neo)adjuvanta terapijā pēdējā deva bija saņemta ne mazāk kā 12 mēnešus pirms randomizācijas. Pacienti iepriekš nedrīkstēja būt saņēmuši PARP inhibitorus, ieskaitot olaparibu.

Olapariba un kontroles terapijas grupās demogrāfiskās un klīniskās īpašības pētījuma sākumā bija labi līdzsvarotas (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Pacientu demogrāfiskais un sākotnējā stāvokļa raksturojums pētījumā OlympiAD

	Olapariba 300 mg tablete divas reizes dienā n=205	Ķīmijterapija n=97
Vecums -gadi (mediāna)	44	45
Dzimums (%)		
Sievietes	200 (98)	95 (98)
Vīrieši	5 (2)	2 (2)
Rase (%)		
Baltā rase	134 (65)	63 (65)
Āzijas rase	66 (32)	28 (29)
Cita	5 (2)	6 (6)
ECOG funkcionālais statuss (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Kopējā slimības klasifikācija		
Metastātiska	205 (100)	97 (100)
Lokāli progresējoša	0	0
Jauns metastazējis krūts vēzis (%)	26 (13)	12 (12)
Hormonu receptoru statuss (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (50)

gBRCA mutācijas tips (%)		
<i>gBRCA1</i>	117 (57)	51 (53)
<i>gBRCA2</i>	84 (41)	46 (47)
<i>gBRCA1</i> un <i>gBRCA2</i>	4 (2)	0
≥2 metastāžu vietas (%)	159 (78)	72 (74)
Metastāžu lokācija (%)		
Tikai kaulos	16 (8)	6 (6)
Cita	189 (92)	91 (94)
Izmērāma slimības aktivitāte atbilstoši <i>BICR</i> vērtējumam (%)	167 (81)	66 (68)
Progresējoša slimība randomizācijas laikā (%)	159 (78)	73 (75)
Audzēja pakāpe diagnosticēšanas laikā		
Labi diferencēts (G1)	5 (2)	2 (2)
Mēreni diferencēts (G2)	52 (25)	23 (24)
Vāji diferencēts (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferencēts (G4)	4 (2)	0
Nenovērtējama (GX)	27 (13)	15 (16)
Nav	9 (4)	2 (2)
Ķīmijterapiju shēmu skaits metastazējušam krūts vēzim (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Iepriekšēja platīnu saturoša terapija (%)	55 (27)	21 (22)
tikai (neo)adjuvantā terapija	12 (6)	6 (6)
tikai metastātiska vēža terapija	40 (20)	14 (14)
(neo)adjuvantā un metastātiska vēža terapija	3 (1)	1 (1)
Iepriekšēja terapija ar antraciklīnu		
(neo)adjuvantā terapija	169 (82)	76 (78)
metastātiska vēža terapija	41 (20)	16 (17)
Iepriekšēja terapija ar taksānu		
(neo)adjuvantā terapija	146 (71)	66 (68)
metastātiska vēža terapija	107 (52)	41 (42)
Iepriekšēja terapija ar antraciklīnu un taksānu	204 (99,5)	96 (99)

Pētāmo zāļu un kontroles terapijas grupās attiecīgi 0,5 % un 8 % pacientu kā nākamo terapiju saņēma PARP inhibitoru, savukārt attiecīgi 29 % un 42 % pacientu – platīnu saturošu terapiju.

Pacienti olapariba grupā tika pierādīta statistiski nozīmīga primārā efektivitātes mērķa kritērija *PFS* palielināšanās salīdzinājumā ar kontroles terapijas grupu (skatīt 12. tabulu un 10. attēlu).

12. tabula. Kopsavilkums par nozīmīgākajiem efektivitātes raksturlielumiem pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar *gBRCA1/2* mutācijām pētījumā OlympiAD

	Olaparibs 300 mg divas reizes dienā	Ķīmijterapija
PFS (apkopoti 77% datu) – DCO 2016. gada 9. decembris		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
RA (95 % TI)	0,58 (0,43-0,80)	
P vērtība (divpusējā) ^a	p=0,0009	
PFS2 (apkopoti 65% datu) – DCO 2017. gada 25. septembris^b		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
RA (95 % TI)	0,55 (0,39-0,77)	
P vērtība (divpusējā) ^a	p=0,0005	
OS (apkopoti 64% datu) – DCO 2017. gada 25. septembris		
Notikumu skaits: Kopējais pacientu skaits (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Laika mediāna (mēneši) (95 % TI)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
RA (95 % TI)	0,90 (0,66-1,23)	
P vērtība (divpusējā) ^a	p=0,5131	
Apstiprināta ORR – DCO 2016. gada 9. decembris		
Objektīvo atbildes reakciju skaits: Kopējais pacientu skaits ar izmērāmu slimības aktivitāti (%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23)
95 % TI	44,2-59,9	13,3-35,7
DOR – DCO 2016. gada 9. decembris		
Mediāna, mēneši (95 % TI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

^a Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu.

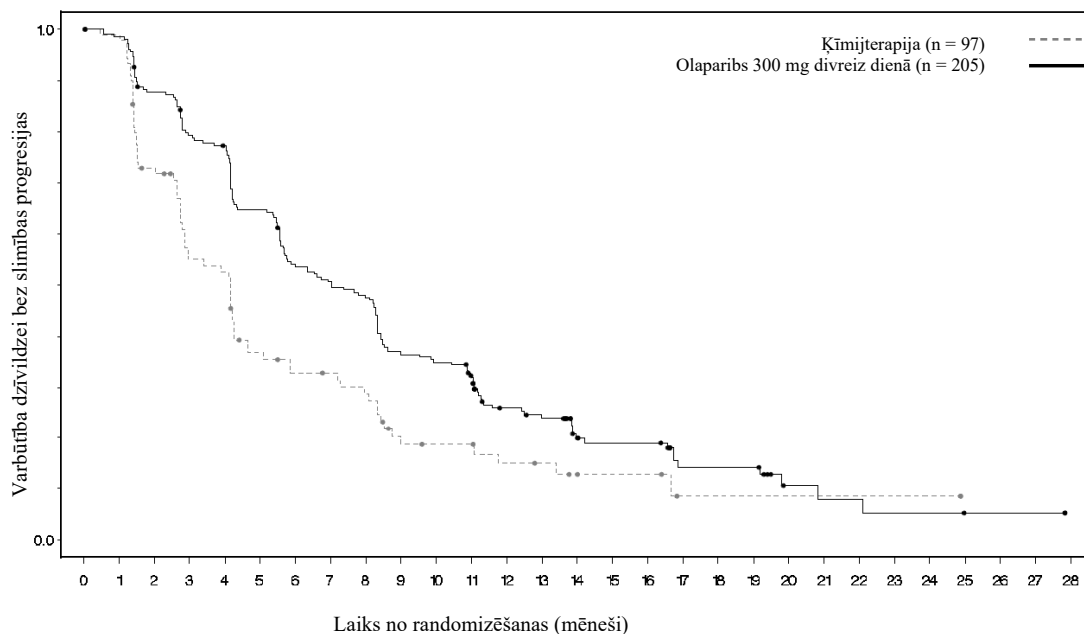
^b *Post hoc* analīze.

^c Novērošanas ilguma mediāna cenzētajiem pacientiem bija 25,3 mēneši olapariba grupā un 26,3 mēneši kontroles terapijas grupā.

^d Apstiprināta atbildes reakcija (ar *BIRC*) tika definēta kā reģistrēta *CR* vai *PR*, kas pierādīta ar atkārtotu attēldiagnostikas izmeklējumu vismaz 4 nedēļas pēc apmeklējuma, kad atbildes reakcija tika novērota pirmo reizi. 8 % pacientu ar izmērāmu slimības aktivitāti olapariba grupā bija pilnīga atbildes reakcija salīdzinājumā ar 1,5 % pacientu kontroles terapijas grupā; 74/167 (44 %) pacientiem olapariba grupā bija daļēja atbildes reakcija salīdzinājumā ar 14/66 (21 %) pacientiem ķīmijterapijas grupā. *TNBC* apakšgrupā apstiprināta *ORR* tika novērota 48 % (41/86) pacientu olapariba grupā un 12 % (4/33) pacientu kontroles terapijas grupā. *HR+* krūts vēža apakšgrupā apstiprināta *ORR* tika novērota 57% (46/81) pacientu olapariba grupā un 33 % (11/33) pacientu kontroles terapijas grupā.

TI – ticamības intervāls; *DOR* – atbildes reakcijas ilgums; *DCO* – datu nogrieznis (*Data cut off*); *RA* – risku attiecība (*hazard ratio*); *HR+* - hormonreceptoru pozitīvs; *ORR* – objektīvais atbildes reakcijas rādītājs; *OS* – kopējā dzīvildze; *PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas; *PFS2* – laiks līdz slimības otrajai progresēšanai vai nāvei; *TNBC* – trīskārši negatīvs krūts vēzis.

11. attēls. OlympiAD: Kaplan-Meier BICR PFS līkne pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar gBRCA1/2 mutācijām (iegūti 77 % datu), DCO 2016. gada 9. decembris



Riskam pakļauto pacientu skaits

Olapariba 300 mg tablete divreiz dienā

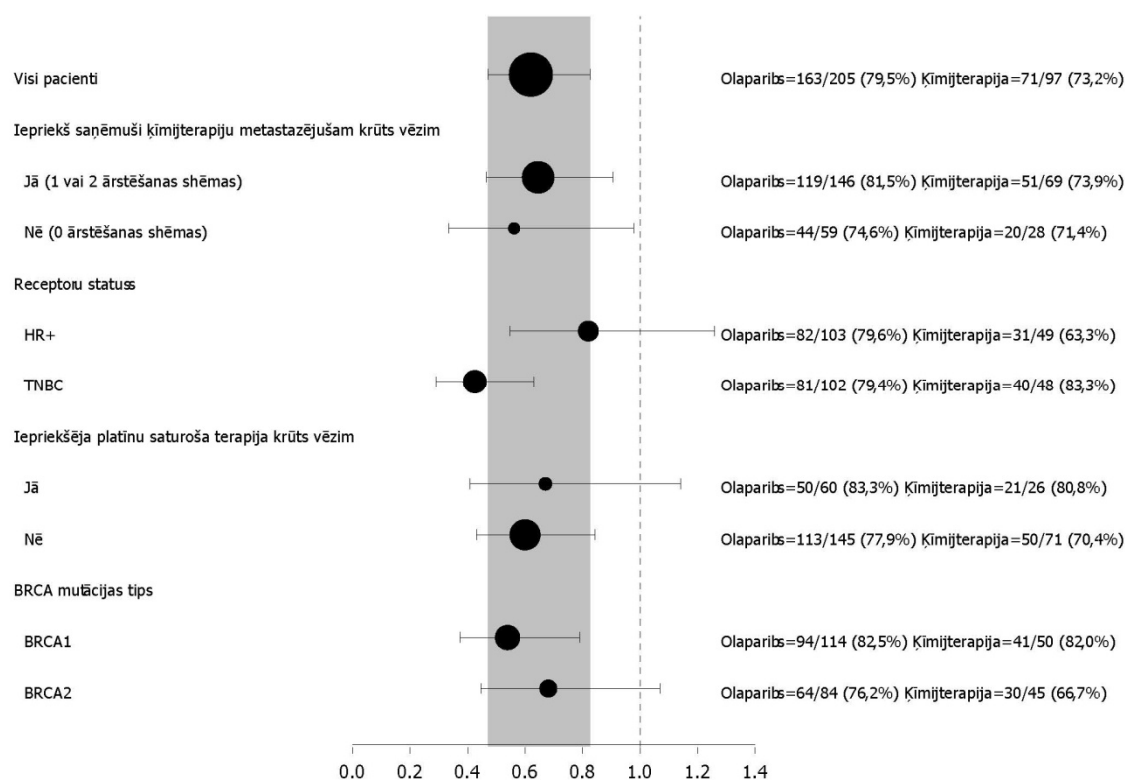
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 38 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Ķīmijterapija

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 1 0 0 0 0

Rezultāti bija konsekventi visās iepriekš definētajās pacientu apakšgrupās (skatīt 12. attēlu). Apakšgrupu analīze liecināja par labvēlīgu olapariba ietekmi uz PFS gan TNBC (RA 0,43; 95 % TI: 0,29-0,63; $n=152$), gan HR+ krūts vēža (RA 0,82; 95 % TI: 0,55-1,26; $n=150$) pacientu apakšgrupās.

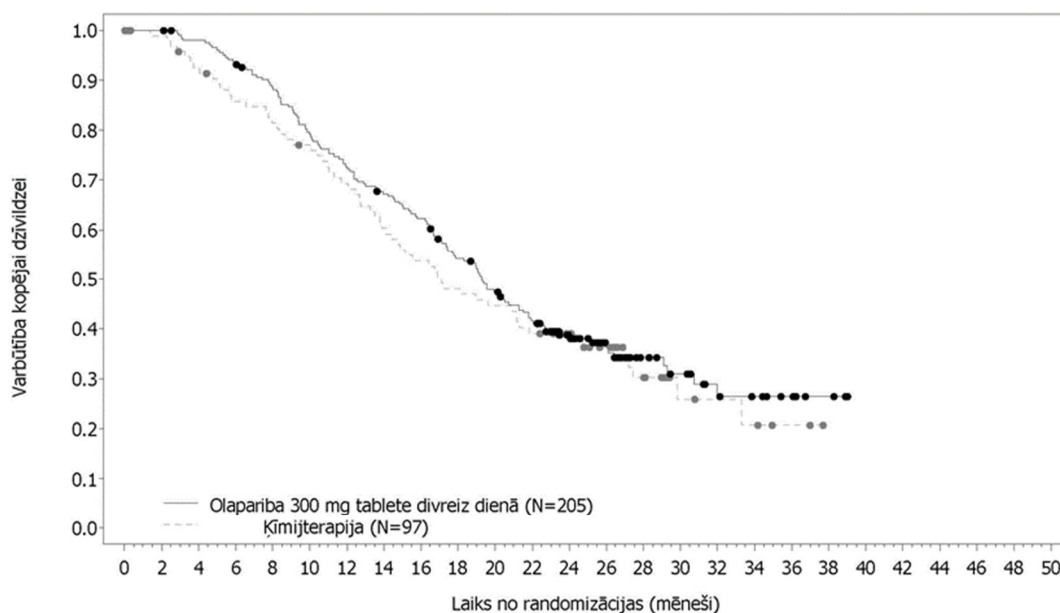
12. attēls. PFS (BICR), Forest grafiks, pēc iepriekš noteiktām apakšgrupām



Veicot *post-hoc* analīzi to pacientu apakšgrupā, kuru slimība nebija progresējusi lietojot platīna grupas līdzekli nesaturošu ķīmijterapiju, PFS mediāna bija 8,3 mēneši (95 % TI: 3,1-16,7) olapariba grupā (n=22) un 2,8 mēneši (95 % TI: 1,4-4,2) ķīmijterapijas grupā (n=16) ar RA 0,54 (95 % TI: 0,24-1,23). Taču pacientu skaits ir pārāk mazs, lai izdarītu pamatotus secinājumus par efektivitāti šajā apakšgrupā.

Grupās tika randomizēti septiņi vīrieši (5 olapariba un 2 kontroles terapijas grupā). PFS analīzes laikā vienam pacientam olapariba grupā bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija, un tās ilgums bija 9,7 mēneši. Kontroles terapijas grupā nebija neviena apstiprinātas atbildes reakcijas gadījuma.

13. attēls. OlympiAD: Kaplan-Meier OS līknes pacientiem ar HER2 negatīvu metastātisku krūts vēzi ar gBRCA1/2 mutāciju (apkopoti 64 % datu; DCO 2017. gada 25. septembris)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

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

OS analīze par pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska krūts vēža ārstēšanai, liecināja par labvēlīgu ietekmi šai grupā, un RA bija 0,45 (95 % TI: 0,27-0,77), taču turpmākām terapijas izvēlēm RA bija lielāka par 1.

Uzturošā terapija pēc pirmās līnijas ārstēšanas ar dzimumšūnu BRCA mutācijas izraisītu aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu:

POLO pētījums

Uzturošai terapijai lietota olapariba drošums un efektivitāte tika vērtēta 3:2 randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā, iesaistot 154 pacientus ar dzimumšūnu BRCA1/2 mutāciju, kuriem bija metastātiska aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma. Pacienti saņēma vai nu Lynparza 300 mg (divas 150 mg tabletes) divreiz dienā (n=92) vai placebo (n=62) līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacientu slimība nedrīkstēja būt progresējusi pirmās izvēles platīnu saturošo ķīmijterapijas shēmu lietošanas laikā, un viņiem bija jābūt vismaz 16 nedēļas saņēmušiem platīnu saturošu līdzekļu terapiju, kas vēlāk varēja jebkurā laikā tikt pārtraukta nepieņemamas toksicitātes dēļ, kamēr tika turpināta citu līdzekļu lietošana saskaņā ar plānoto shēmu vai pārtraukta citu komponentu nepieņemamas toksicitātes dēļ. Pacienti, kuri spēja panest pilnu platīna saturošu ķīmijterapijas shēmu līdz slimības progresēšanai, netika pētīti. Uzturošā terapija tika uzsākta 4–8 nedēļas pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas komponentu devas ievadīšanas, ja netika novērota slimības progresēšana un bija novērstas visas iepriekš lietotās pretvēža terapijas izraisītās toksicitātes izpausmes (līdz CTCAE 1. pakāpei). Izņēmumi bija alopēcija, perifēra 3. pakāpes neiropātija un Hgb līmenis ≥ 9 g/dl.

Iepriekš veiktos vietējos testos tika atklāts 31% pacientu ar dzimumšūnu BRCA1/2 mutācijām, bet centralizēti veiktos testos – 69 % pacientu. Olapariba terapijas grupā 32 % pacientu bija dzimumšūnu BRCA1 mutācija, 64 % - dzimumšūnu BRCA2 mutācija, bet 1 % - gan dzimumšūnu iedzimta BRCA1 mutācija, gan BRCA2 mutācija. Placebo grupā 26 % pacientu bija dzimumšūnu BRCA1 mutācija, 73 % - dzimumšūnu BRCA2 mutācija un nebija neviena pacienta gan ar iedzimtu BRCA1 mutāciju, gan BRCA2 mutāciju. Visiem pacientiem, kuri tika atklāti iepriekš veiktajos vietējos izmeklējumos, BRCA mutācijas statuss tika apstiprināts, veicot centralizētus testus. 98% pacientu bija kaitīga mutācija, bet

iespējama kaitīga mutācija bija 2% pacientu. Plašas strukturālas izmaiņas *BRCA1/2* gēnos tika atklātas 5,2 % (8/154) randomizēto pacientu.

Demogrāfiskās un klīniskās īpašības pētījuma sākumā olaparība un placebo terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna abās grupās bija 57 gadi; 30% pacientu bija ≥ 65 gadi olaparība grupā, salīdzinot ar 20% pacientu placebo grupā. Piecdesmit astoņi procenti (58%) pacientu olaparība grupā un 50 % pacientu placebo grupā bija vīrieši. Olaparība grupā 89% pacientu bija eiropēidi, bet 11% neeiropēidi; placebo grupā 95% pacientu bija eiropēidi un 5% - neeiropēidi. Vairumam pacientu *ECOG* funkcionālais statuss bija 0 (71% pacientu olaparība grupā un 61% placebo grupā). Kopumā metastāzes pirms ķīmijterapijas bija lokalizētas aknās 72% pacientu, plaušās 10% pacientu un citos orgānos 50% pacientu. Laika mediāna no diagnozes pirmreizējās noteikšanas līdz randomizēšanai abās grupās kopā bija 6,9 mēneši (diapazons: 3,6-38,4 mēneši).

Visā pētījuma populācijā 75 % pacientu saņēma FOLFIRINOX ar ciklu skaita mediānu 9 (diapazons: 4-61), 8 % pacientu saņēma FOLFOX vai XELOX, 4% pacientu saņēma GEMOX un 3% pacientu saņēma gemcitabīna un cisplatīna kombināciju; atlikušie 10% pacientu saņēma citu ķīmijterapijas shēmu. Pirmās izvēles ķīmijterapija, ārstējot metastātisku slimību, tika lietota attiecīgi 4–6 mēnešus, > 6–<12 mēnešus un ≥ 12 mēnešus 77 %, 19 % un 4 % olaparība grupas un 80 %, 17 % un 3 % placebo grupas pacientu, ar aptuveni vienu mēnesi no pirmās izvēles ķīmijterapijas komponentu pēdējās devas lietošanas līdz pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai abās grupās. Vislabākā atbildes reakcija uz pirmās izvēles ķīmijterapiju 7 % ar olaparību ārstēto un 5% placebo saņēmušo pacientu bija pilnīga atbildes reakcija, 44 % ar olaparību ārstēto un 44% placebo saņēmušo pacientu bija daļēja atbildes reakcija, un 49 % ar olaparību ārstēto un 50 % placebo saņēmušo pacientu notika slimības stabilizēšanās. Ziņots, ka randomizēšanas laikā kvantitatīvi raksturojama slimība bija attiecīgi 85% un 84% olaparība un placebo grupas pacientu. Vidējais laiks no pirmās platīnu saturošās ķīmijterapijas uzsākšanas līdz randomizācijai bija 5,7 mēneši (no 3,4 līdz 33,4 mēnešiem).

PFS analīzes laikā 33 % olaparība grupas pacientu un 13 % placebo grupas pacientu turpināja lietot pētāmās zāles. Ārstēšana tika turpināta 49 % olaparība un 74 % placebo grupas pacientu. 42 % olaparība grupas pacientu un 55 % placebo grupas pacientu turpināja lietot pētāmās zāles uz platīna bāzes. 1 % olaparība grupas pacientu un 15 % placebo grupas pacientu laikā, kad ārstēšana tika turpināta, saņēma PARP inhibitorus. No 33 (36 %) un 28 (45 %) pacientiem, kuri olaparība un placebo grupās turpināja saņemt pirmo platīnu saturošo terapijas shēmu, slimības stabilizēšanās tika novērota attiecīgi 8 un 6 pacientiem, un atbildes reakcija tika novērota attiecīgi 1 un 2 pacientiem.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*), definējot to kā laiku no randomizēšanas līdz slimības progresēšanai, ko noteica *BICR* atbilstoši Atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (*RECIST*) 1.1, kuri bija modificēti, lai vērtētu pacientus bez slimības pazīmēm vai nāves iestāšanās brīdīm. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*OS*), laiks no randomizēšanas līdz slimības otrajai progresēšanai vai nāves iestāšanās brīdīm (*PFS2*), laiks no randomizēšanas līdz pirmajai nākamajai pretvēža terapijai vai nāves iestāšanās brīdīm (*TFST*), objektīvas atbildes reakcijas biežums (*ORR*), atbildes reakcijas ilgums (*DoR*), atbildes reakcijas biežums, laiks līdz atbildes reakcijas sākumam un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (*HRQoL*).

Pētījums pierādīja statistiski nozīmīgu *PFS* uzlabošanos olaparība grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (13. tabula). *BICR* veiktais *PFS* novērtējums saskanēja ar pētnieka vērtējumu.

Galīgās *OS* analīzes laikā dzīvo un novērošanā esošo pacientu skaits bija 28 % olaparība un 18 % placebo grupā.

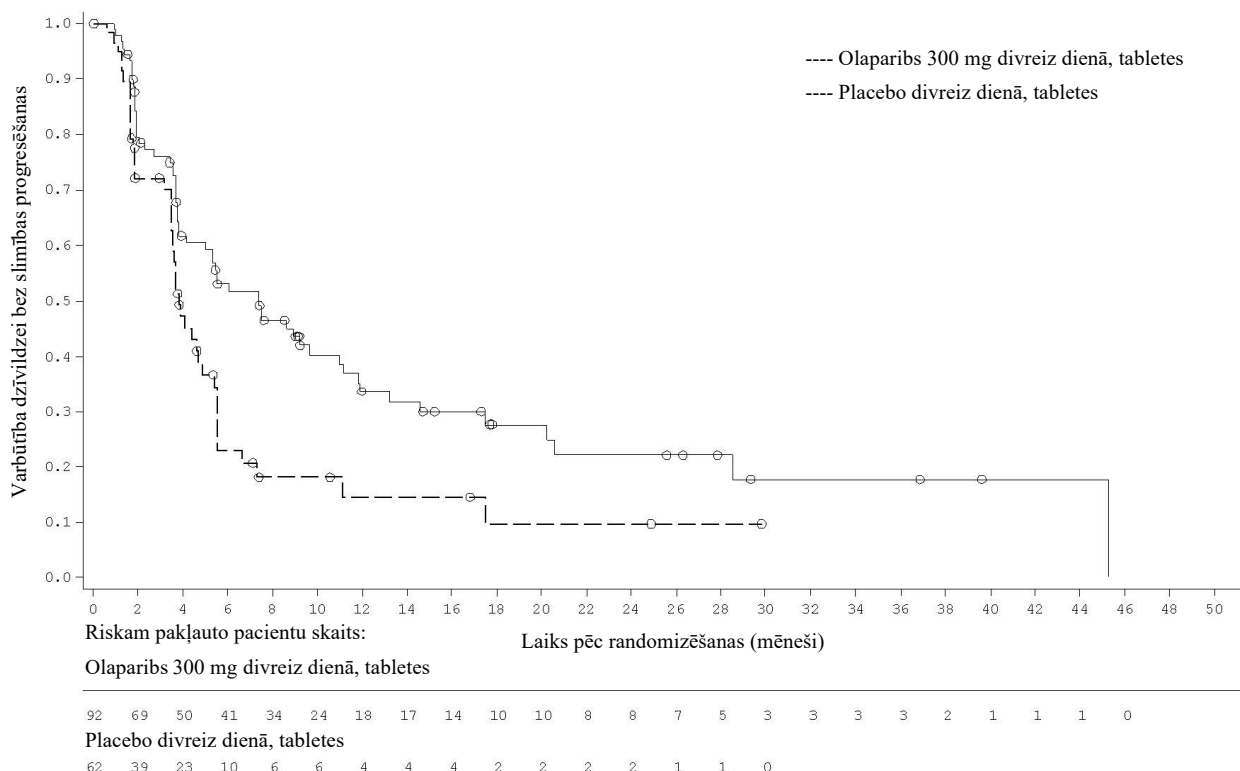
13. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar gBRCAm un aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu pētījumā POLO

	Olaparibs 300 mg 2xd	Placebo
PFS (68% gatavība)^{a, b} (BICR, DCO 2019. gada 15. janvāris)		
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Laika mediāna, mēneši (95 % TI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
RA (95 % TI) ^{c, d}	0,53 (0,35-0,82)	
P vērtība (abpusēja)	p=0,0038	
OS (70% gatavība)^e (DCO 2020. gada 21. jūlijs)		
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Laika mediāna, mēneši (95 % TI)	19,0 (15,28-26,32)	19,2 (14,32-26,12)
RA (95 % TI) ^d	0,83 (0,56-1,22)	
P vērtība (abpusēja)	p=0,3487	

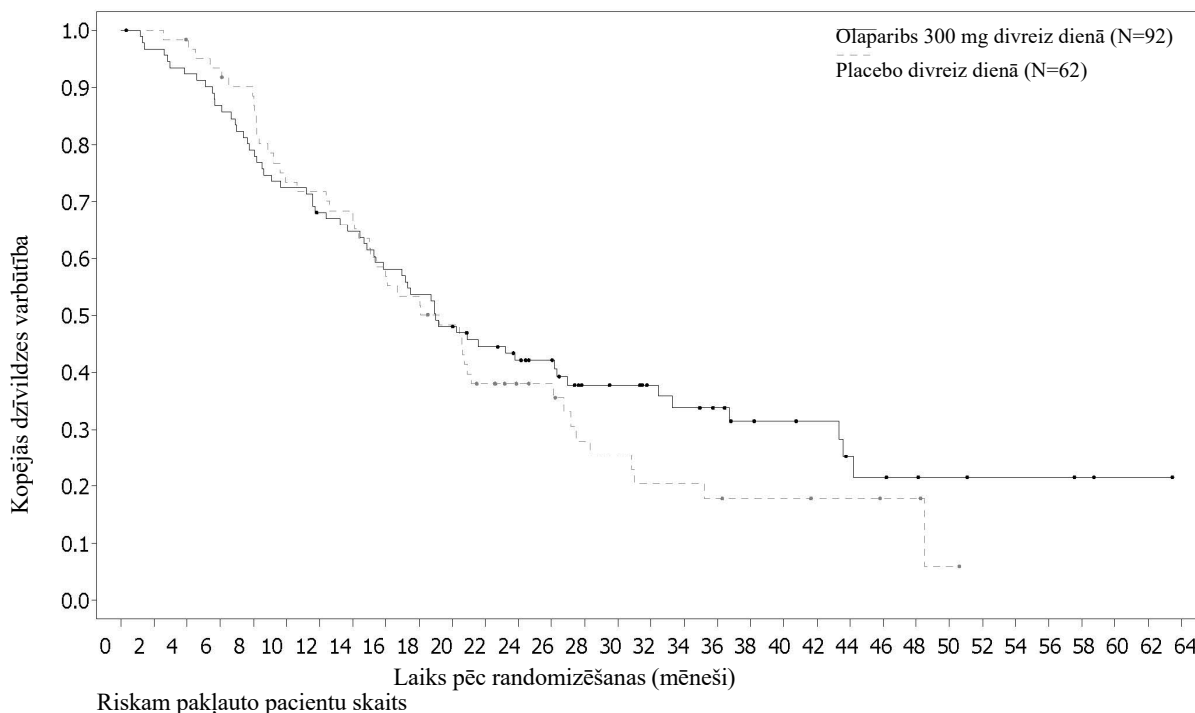
- ^a Pamatojoties uz aprēķinu pēc *Kaplan Meier* metodes, to pacientu īpatsvars, kuri 12. Un 24. Mēnesī bija dzīvi un kuriem nebija novērota slimības progresēšana, olapariba grupā bija 34 un 22% attiecībā pret 15 un 10% placebo grupā.
- ^b PFS aprēķinam novērošanas laika mediāna cenzēto pacientu vidū bija 9,1 mēnesis olapariba grupā un 3,8 mēneši placebo grupā.
- ^c Vērtība <1 liecina par labu olaparibam.
- ^d Analīze tika veikta ar *log-rank* testu.
- ^e OS aprēķinam novērošanas laika mediāna cenzētiem pacientiem bija 31,3 mēneši olapariba grupā un 23,9 mēneši placebo grupā.

2xd – divreiz dienā; TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; OS – kopējā dzīvildze; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas.

14. attēls. POLO: PFS Kaplan-Meier liknes pacientiem ar gBRCAm un aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu (datu gatavība 68 % – BICR, DCO 2019. gada 15. janvāris)



15. attēls. POLO: OS Kaplan-Meier liknes pacientiem ar gBRCAm un aizkuņģa dziedzera metastātisku adenokarcinomu (datu gatavība 70 % –DCO, 2020. gada 21. jūlijs)



Olaparibs 300 mg divreiz dienā

92 88 84 79 72 66 61 58 52 48 43 38 34 31 23 22 19 17 15 12 11 10 7 6 5 4 3 3 3 2 1 1 0

Placebo divreiz dienā

62 62 60 57 53 44 43 40 34 32 28 21 17 16 11 10 8 8 7 6 6 5 5 4 4 1 0 0 0 0 0 0 0

Metastātisks pret kastrāciju rezistents priekšdziedzera vēzis ar BRCA1/2 mutāciju: PROfound pētījums

Olapariba efektivitāte un drošums vīriešiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi (mKRPV) tika pētīts III fāzes randomizētā, nemaskētā daudzcentru pētījumā, kurā novērtēja Lynparza efektivitāti salīdzinājumā ar pētnieka izvēlētu kontroles terapiju — JHL ([jaunu hormonālo līdzekli] enzalutamīdu vai abiraterona acetātu).

Pacientu slimībai bija jābūt progresējušai laikā, kad metastātisks priekšdziedzera vēzis vai KRPV tika ārstēts ar iepriekš izmantoto JHL. Lai pacienti tiktu iekļauti A kohortā, viņiem bija jābūt kaitīgām vai iespējami kaitīgām BRCA1 vai BRCA2 gēna mutācijām. A kohortā randomizēti tika iekļauti arī pacienti ar ATM mutācijām, tomēr šajā pacientu apakšpopulācijā neizdevās pierādīt labvēlīgu ieguvuma un riska attiecību. Pacienti ar citu gēnu mutācijām tika randomizēti iekļauti B kohortā.

Šajā pētījumā 387 pacienti attiecībā 2:1 tika randomizēti vai nu olapariba (300 mg [2 x 150 mg tabletes] divas reizes dienā), vai salīdzināmo zāļu grupā. A kohortā bija 245 pacienti (162 olapariba un 83 salīdzināmo zāļu grupā), un B kohortā bija 142 pacienti (94 olapariba un 48 salīdzināmo zāļu grupā). Pacienti tika stratificēti atkarībā no iepriekšējās taksānu lietošanas un izmēramas slimības aktivitātes pierādījuma. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai.

Salīdzināmo zāļu grupā randomizētajiem pacientiem bija dota iespēja pāriet uz olapariba lietošanu pēc tam, kad saskaņā ar BICR novērtējumu tika radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana. Pacienti, kuru audzējos bija atklātas BRCA1m un/vai BRCA2m, tika iekļauti pētījumā, pamatojoties uz prospektīvas centrālās testēšanas rezultātiem. Izņēmums bija trīs pacienti, kuri tika iekļauti, pamatojoties uz vietējās testēšanas rezultātiem. No 160 pacientiem ar BRCA1 vai BRCA2 gēna mutācijām, kuri bija iekļauti PROfound pētījumā, 114 bija retrospektīvi testēti, lai noteiktu, vai atklātā BRCA1/2 gēna mutācija ir

dzimumšūnu vai somatiskas izcelsmes. Starp šiem pacientiem 63 *BRCA1/2* gēna mutācijas bija atklātas dzimumšūnu asiņu paraugos, tādēļ tika noteikts, ka tās ir dzimumšūnu izcelsmes. Atlikušajam 51 pacientam dzimumšūnu asiņu paraugos netika atklātas *BRCA1/2* gēna mutācijas, tādēļ tika noteikts, ka tās ir somatiskas izcelsmes. Pārējiem 46 pacientiem dzimumšūnu vai somatiskā mutāciju izcelsme nebija zināma.

Olapariba un salīdzināmo zāļu grupas pacientiem ar *BRCA1/2* gēna mutācijām demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji bija labi līdzsvaroti. Olapariba un salīdzināmo zāļu grupās pacientu vecuma mediāna bija attiecīgi 68 un 67 gadi. Pirms ārstēšanas olapariba grupā 71 % pacientu bija saņēmis taksānus, 41 % pacientu – enzalutamīdu, 37 % pacientu – abiraterona acetātu un 20 % pacientu – gan enzalutamīdu, gan abiraterona acetātu. Pirms ārstēšanas salīdzināmo zāļu grupā 60 % pacientu bija saņēmuši taksānus, 50 % pacientu – enzalutamīdu, 36 % pacientu – abiraterona acetātu un 14 % pacientu – gan enzalutamīdu, gan abiraterona acetātu. Pētījuma iekļaušanas brīdī 58 % olapariba grupas pacientu un 55 % salīdzināmo zāļu grupas pacientu bija izmērāma slimība. Olapariba grupā to pacientu daļa, kuriem kaulos, limfmezglos, elpceļos vai aknās bija metastāzes, bija attiecīgi 89 %, 62 %, 23 % un 12 %, bet salīdzināmo zāļu grupā šādu pacientu daļa bija attiecīgi 86 %, 71 %, 16 % un 17 %. Abās terapijas grupās vairuma (93%) pacientu ECOG funkcionālais statuss atbilda 0. vai 1. pakāpei. Sākotnējais sāpju novērtējums (visstiprākās sāpes saskaņā ar BPI-SF anketu) bija 0–<2 (52%), 2–3 (10%) vai > 3 (34%) olapariba grupā un 0–<2 (45 %), 2–3 (7 %) vai > 3 (45 %) salīdzināmo zāļu grupā. PSA sākotnējā līmeņa mediāna bija 57,48 µg/l olapariba un 103,95 µg/l salīdzināmo zāļu grupā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS) A kohortā, kura noteikta pēc BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju (mīkstajos audos) un Priekšdziedzera vēža ārstēšanas darba grupas (PCWG3) kritērijus (kaulos). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija pēc BICR noteiktas apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas sastopamība (ORR) un rPFS, laiks līdz sāpju progresēšanai (TTPP) un kopējā dzīvildze (OS).

Pētījuma laikā A kohortā tika novērots, ka salīdzinājumā ar kontroles zālēm olaparibs statistiski ticami uzlabo pēc BICR vērtēto rPFS un galīgo OS novērtējumu.

Rezultāti par pacientiem ar *BRCA1/2* gēna mutācijām ir parādīti 14. tabulā. To pacientu grupā, kuriem bija *BRCA1/2* gēna mutācijas, salīdzinājumā ar pētnieka izvēlēto JHL lietošanu olapariba lietošana bija saistīta ar statistiski ticamu pēc BICR vērtētās rPFS uzlabošanu. OS galīgās analīzes rezultāti salīdzinājumā ar kontroles zāļu lietošanu norādīja uz nomināli statistiski ticamu OS uzlabošanu Lynparza lietošanai randomizētajiem pacientiem ar *BRCA1/2* gēna mutācijām.

14. tabula. PROfound pētījumā novērotie galvenie efektivitāti raksturojošie rādītāji pacientiem ar mKPRK un *BRCA1/2* gēna mutācijām

	300 mg olapariba bd (n = 102)	Pētnieka izvēlēts JHL (n = 58)
Pēc BICR^{a, b, c} noteiktā rPFS, DCO 2019. gada 4. jūnijs		
Gadījumu skaits:pacientu kopējais skaits (%)	62:102 (61) ^c	51:58 (88) ^c
rPFS mediāna 95% TI (mēneši)	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
RA (95 % TI) ^c	0,22 (0,15, 0,32)	
Pēc BICR noteiktā apstiprinātā ORR^a		
To pacientu skaits, kuriem novērota objektīva atbildes reakcija:to pacientu kopējais skaits, kuriem pētījuma sākumā bija izmērāma slimība (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Riska attiecība (95 % TI)	NA (NA, NA)	
OS^a pēc DCO 2020. gada 20. marts^c		
Gadījumu skaits:pacientu kopējais skaits (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
OS mediāna 95% TI (mēneši)	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
RA (95% TI)	0,63 (0,42, 0,95)	

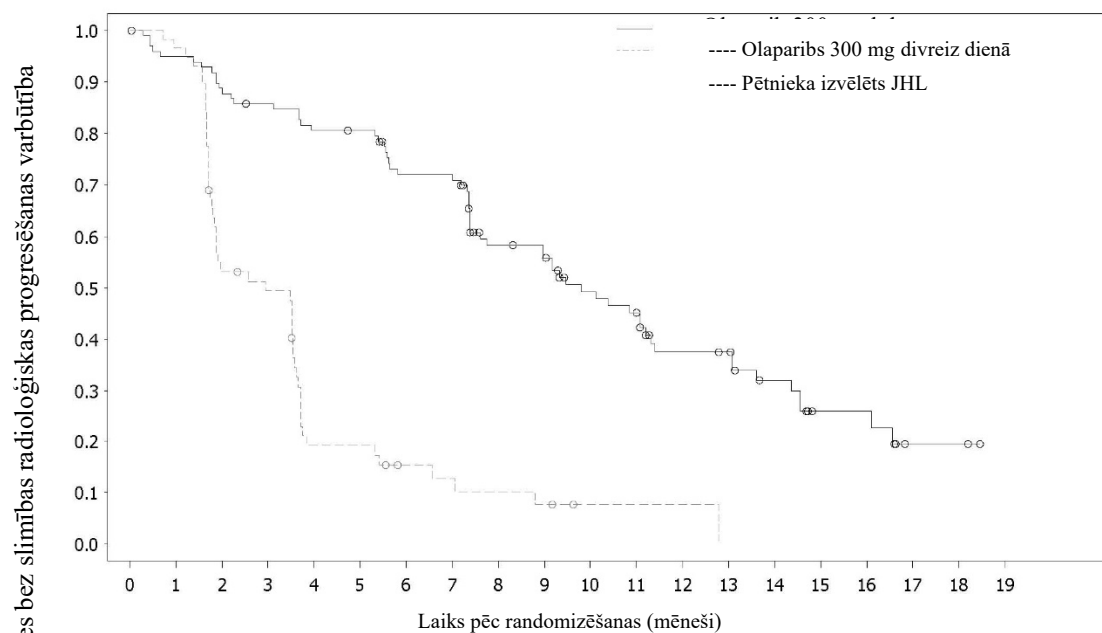
^a Nav kontrolēts attiecībā uz daudzveidību

^b rPFS dati apstrādāti par 71%

^c RA un TI ir aprēķināts, izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli ar tādiem mainīgajiem kā ārstēšanas veids, faktori un ārstēšanas veids atkarībā no mijiedarbības ar faktoru.

Bd – divas reizes dienā; BICR – maskēti centrālā novērtējuma rezultāti; TI – ticamības intervāls; RA – riska attiecība; NA – nav aprēķināms; JHL – jauns hormonāls līdzeklis; ORR – objektīvas atbildes reakcijas sastopamība; OS – kopējā dzīvildze; rPFS – dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas.

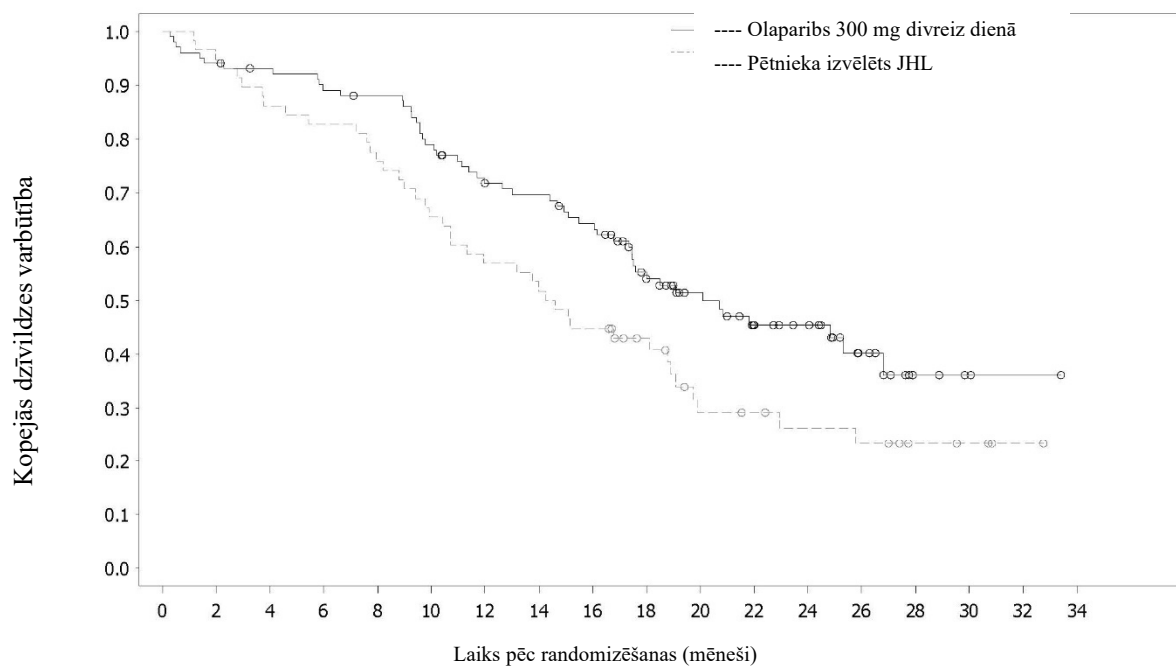
16. attēls. Pacienti ar *BRCA1/2m*: Kaplan-Meier rPFS līknes (BICR)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Laiks pēc randomizēšanas (mēneši)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Olaparibs 300 mg divreiz dienā	102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
Olaparib 300 mg bd	58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Pētnieka izvēlēts JHL																				

17. attēls. Pacienti ar *BRCA1/2m*: Kaplan-Meier OS līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Olaparibs 300 mg divreiz dienā

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

Pētnieka izvēlēts JHL

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

Pirmās izvēles terapija mKRPV slimnieku ārstēšanai

Pētījums PROpel

Olapariba drošums un efektivitāte vīriešiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi (mKRPV) tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā, kurā Lynparza (300 mg deva [2 x 150 mg tabletes] divas reizes dienā) un abiraterona (1000 mg deva [2 x 500 mg tabletes] vienu reizi dienā) kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta ar kontroles terapiju – placebo un abiraterona kombināciju. Abu grupu pacienti divas reizes dienā saņēma arī prednizona vai prednizolona 5 mg devu.

Pētījuma grupās randomizēti tika iedalīti 796 pacienti (attiecībā 1:1; 399 pacienti olapariba/abiraterona grupā; 397 pacienti placebo/abiraterona grupā), kuriem bija histoloģiski apstiprināta priekšdziedzera adenokarcinoma un slimības metastātiska stadija, kas bija definēta kā vismaz viens dokumentēts metastātisks bojājums kaulu scintigrāfijā vai DT/MR izmeklējumā, un kuri iepriekš mKRPV ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju vai JHL. Slimības posmā pirms mKRPV stadijas bija pieļaujama terapija ar JHL (izņemot abirateronu), ja šādas terapijas laikā nebija novērota klīniska vai radioloģiska PSA līmeņa progresēšana un terapija bija pārtraukta vismaz 12 mēnešus pirms randomizētās iedalīšanas grupās. Bija pieļaujama arī terapija ar pirmās paaudzes antiadrogēnu līdzekļiem (piemēram, bikalutamīdu, nilutamīdu, flutamīdu), ja pirms pētāmās terapijas bija 4 nedēļas ilgs zāļu izvadīšanas periods. Lokalizēta priekšdziedzera vēža neoadjuvantas/adjuvantas ārstēšanas laikā un metastātiska hormonu jutīga priekšdziedzera vēža (mHJPV) stadijā bija pieļaujama arī docetaksela lietošana, ja šādas terapijas laikā vai uzreiz pēc šādas terapijas beigām nebija novērotas slimības progresēšanas pazīmes. Visi pacienti lietoja GnRH analogu vai bija pārcietuši abpusēju orhiektomiju. Pacienti tika stratificēti pēc metastāžu veida (tikai kaulos, tikai iekšējos orgānos vai cita veida metastāzes) un docetaksela terapijas slimības mHJPV stadijā (saņemta vai nav saņemta). Terapija tika turpināta līdz brīdim, kad tika novērota slimības radioloģiska progresēšana vai radās nepieņemama toksicitāte.

Pirms terapijas pacientu demogrāfiskais un sākotnējie raksturlielumi starp abām ārstēšanas grupām bija labi līdzsvaroti. Pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi, un vairums (71 %) pacientu bija vecumgrupā no ≥ 65 gadiem. Docetaksela terapiju mHJPV ārstēšanai iepriekš bija saņēmuši 189 pacienti (24 %). Metastāzes kaulos (metastāzes kaulos un metastāžu neesamība citās distāntās lokalizācijās) bija 434 (55 %) pacientiem, metastāzes iekšējos orgānos (distāntas mīksto audu metastāzes iekšējā orgānā, piemēram, aknās vai plaušās) bija 105 (13 %) pacientiem, bet cita veida metastāzes (piemēram, metastāzes kaulos un distāntos limfmezglos vai metastāzes tikai distāntos limfmezglos) bija 257 (32 %) pacientiem. Abās terapijas grupās vairumam pacientu (70 %) ECOG funkcionālais statuss bija 0. Simptomātisku pacientu skaits olapariba grupā bija 103 (25,8 %), bet placebo grupā - 80 (20,2 %). Simptomātiski pacienti bija pacienti, kuriem pirms terapijas īsās sāpju aptaujas anketas (*Brief Pain Inventory-Short Form; BPI-SF*) 3. jautājumā vērtējums bija ≥ 4 un/vai kas pirms terapijas lietoja opiātus.

Pacientu iesaistīšana pētījumā nebija atkarīga no biomarkieru statusa. HRR gēnu mutācijas statuss tika noteikts retrospektīvi, izmantojot ctDNS un audzēja audu testus, lai noteiktu terapijas efekta stabilitāti visā FAS populācijā. Pārbaudīto pacientu grupā ar ctDNS un audzēja audu testu HRRm statuss bija pierādīts attiecīgi 198 un 118 pacientiem. HRRm statusa sadalījums starp abām terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs bija rPFS, kas bija definēta kā laiks no grupu randomizācijas brīža līdz slimības radioloģiskai progresēšanai atbilstoši pētnieka atzinumam, balstoties uz RECIST 1.1 un PCWG-3 kritērijiem (kaulos). Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (OS). Citi sekundārie mērķa kritēriji bija PFS2, TFST un HRQoL.

Pētījumā tika sasniegta atbilstība primārajam mērķa kritērijam, pierādot statistiski nozīmīgu slimības radioloģiskās progresēšanas vai nāves iestāšanās riska samazinājumu olapariba/abiraterona grupā salīdzinājumā ar placebo/abiraterona grupu atbilstoši pētnieka atzinumam, un attiecīgā RA bija 0,66; 95 % TI: no 0,54 līdz 0,81; $p < 0,0001$; rPFS mediāna olapariba/abiraterona grupā bija 24,8 mēneši, bet placebo/abiraterona grupā – 16,6 mēneši. Pētnieka veikto rPFS novērtējumu atbalstīja maskēts neatkarīgs centrāls radioloģisks (BICR) pārskats. rPFS jutīguma analīze ar BICR saskanēja ar pētnieku veikto analīzi ar RA 0,61; 95% TI 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; rPFS mediāna 27,6 mēneši olapariba/abiraterona grupā, salīdzinot ar 16,4 mēnešiem attiecīgi placebo/abiraterona grupā.

Apakšgrupu rezultāti atbilda vispārējiem rezultātiem par olaparibu/abirateronu, salīdzinot ar placebo/abirateronu visās iepriekš definētajās apakšgrupās, ieskaitot pacientus ar vai bez iepriekšēja taksāna mHJPV stadijā, pacientus ar atšķirīgu metastātisku slimību sākuma stāvokli (tikai kaulos pret iekšējos orgānos pret citur) un pacienti ar vai bez HRRm (20. attēls).

Efektivitātes rezultāti ir attēloti 15. tabulā, 16. tabulā, 18. attēlā un 19. attēlā.

15. tabula. Kopsavilkums par galvenajām ārstēšanas efektivitātes atradēm pacientiem ar mKRPV pētījumā PROpel

	Olaparibs/abiraterons N = 399	Placebo/abiraterons N = 397
rPFS atbilstoši pētnieka atzinumam (datu gatavība 50%) (DCO 2021. gada 30. jūlijs)		
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	168:399 (42.1)	226:397 (56.9)
Laika mediāna (95 % TI) (mēneši)	24.8 (20.5, 27.6)	16.6 (13.9, 19.2)
RA (95 % TI)	0.66 (0.54, 0.81)	
p-vērtība ^b	<0.0001	
OS gala analīzē (datu gatavība 48%) (DCO 2022. gada 12. oktobris)		
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	176:399 (44.1)	205:397 (51.6)
Laika mediāna (95 % TI) (mēneši)	42.1 (38.4; NA)	34.7 (31.0; 39.3)
RA (95 % TI)	0.81 (0.67, 1.00)	

	Olaparibs/abiraterons N = 399	Placebo/abiraterons N = 397
p-vērtība ^b	p=0.0544	
% dzīvi pēc 36 mēnešiem	56.9 (51.7, 61.7)	49.5 (44.3, 54.5)

^a RA un TI tika aprēķināti, izmantojot Koksas proporcionālā riska modeli, kas pielāgots mainīgajiem lielumiem, kas izvēlēti primārajā apvienošanas stratēģijā: metastāzes, ārstēšana ar docetakselu mHJPV stadijā. Efrona pieceja tika izmantota, lai apstrādātu saites. RA vērtība < 1 liecina par labu olapariba lietošanai 300 mg devā divas reizes dienā + abiraterons 1000 mg vienu reizi dienā.

^b Divpusējā p vērtība tika aprēķināta, izmantojot log-rank testu, kas stratificēts ar tiem pašiem mainīgajiem, kas atlasīti primārajā apvienošanas stratēģijā.

^c Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

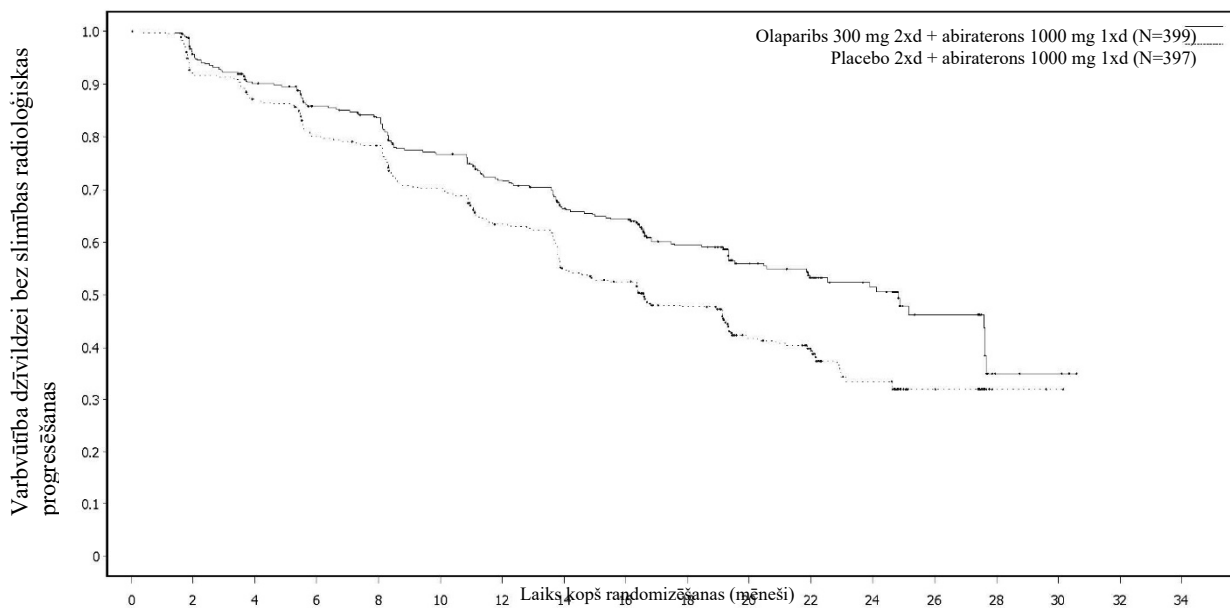
16. tabula. rPFS (atbilstoši pētnieka atzinumam) apakšgrupu analīze – pētījums PROpel (DCO 2021. gada 30. jūlijs)

	Olaparibs/abiraterons	Placebo/abiraterons
Dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (rPFS) atbilstoši pētnieka atzinumam		
Salikto HRRm apakšgrupu analīze^a		
Pozitīvs HRRm statuss	N=111	N=115
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	43:111 (38.7)	73:115 (63.5)
Mediāna (mēneši)	NA	13,8
RA (95 % TI) ^b	0.50 (0.34, 0.73)	
Negatīvs HRRm statuss	N=297	N=273
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	119:279 (42.7)	149:273 (54.6)
Mediāna (mēneši)	24,11	18,96
RA (95 % TI) ^b	0.76 (0.60, 0.97)	
Salikto BRCAm apakšgrupu analīze^a		
Pozitīvs BRCAm statuss	N=47	N=38
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	14:47 (29.8)	28:38 (73.7)
Mediāna (mēneši)	NA	8,38
RA (95 % TI) ^b	0.23 (0.12, 0.43)	
Negatīvs BRCAm statuss	N=343	N=350
Notikumu skaits: kopējais pacientu skaits (%)	148:343 (43.1)	194:350 (55.4)
Mediāna (mēneši)	24,11	18,96
RA (95 % TI) ^b	0.76 (0.61, 0.94)	

^a Saliktās apakšgrupas tika iegūtas, apvienojot grupējumu atbilstoši ctDNS un audu testu rezultātiem.

^b Analīzes tika veiktas, izmantojot Koksas proporcionālās bīstamības modeli, iekļaujot mainīgos, kas raksturoja terapijas grupu, apakšgrupas faktoru un terapiju pēc apakšgrupu mijiedarbības. Ticamības intervāls tika aprēķināts, izmantojot profila iespējamības metodi. arA vērtība < 1 liecina par labu olapariba lietošanai 300 mg devā divas reizes dienā.

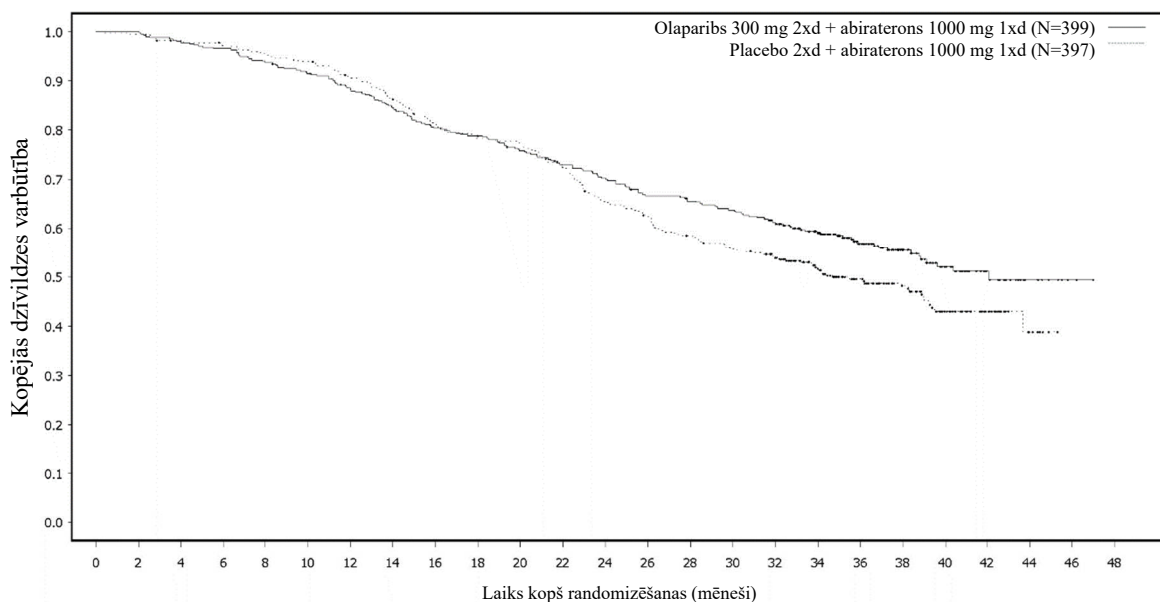
18. attēls. rPFS Kaplan-Meier līkne (atbilstoši pētnieka atzinumam) - pētījums PROpel (datu gatavība 50%) DCO 2021. gada 30. jūlijs



Riskam pakļauto pacientu skaits:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Olaparibs 300 mg 2xd + abiraterons 1000 mg 1xd	399	367	340	313	301	274	251	227	219	167	104	87	57	26	5	4	0	0
Placebo 2xd + abiraterons 1000 mg 1xd	397	359	338	306	297	264	232	198	186	141	87	73	43	17	2	1	0	0

19. attēls. OS Kaplan-Meier līkne - pētījums PROpel (datu gatavība 48%) DCO 2022. gada 12. oktobris



Riskam pakļauto pacientu skaits:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Olaparibs 300 mg 2xd + abiraterons 1000 mg 1xd	399	399	391	385	374	364	349	334	318	312	298	283	273	258	253	246	226	192	135	96	63	29	10	2	0
Placebo 2xd + abiraterons 1000 mg 1xd	397	395	388	383	376	370	355	337	316	305	301	282	254	241	225	213	201	157	119	84	53	25	7	0	0

Uzsūkšanās

Pēc olapariba iekšķīgas lietošanas tablešu veidā (2 x 150 mg) uzsūkšanās notiek strauji, un maksimālās koncentrācijas mediāna plazmā parasti tiek sasniegta 1,5 stundas pēc zāļu lietošanas.

Lietošana vienlaicīgi ar uzturu samazināja šo ātrumu (t_{max} palielinājās par 2,5 stundām un C_{max} pazeminājās par aptuveni 21%), taču tas būtiski neietekmēja olapariba uzsūkšanās apjomu (AUC palielinājās par 8%). Tas nozīmē, ka Lynparza drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

In vitro ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 82% olapariba, kura koncentrācija ir 10 µg/ml, kas aptuveni atbilst C_{max} .

In vitro olapariba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem bija atkarīga no zāļu devas: ja koncentrācija bija 1 µg/ml, ar proteīniem saistījās aptuveni 91 % olapariba, un šī daļa samazinājās līdz attiecīgi 82%, ja koncentrācija bija 10 µg/ml un 70 %, ja koncentrācija bija 40 µg/ml. Attīrītu proteīnu šķīdumos ar albumīnu saistījās aptuveni 56 % olapariba, neatkarīgi no olapariba koncentrācijas. Identiskā testā ar alfa-1 skābo glikoproteīnu saistījās 29 % olapariba koncentrācijā 10 µg/ml, bet augstākā koncentrācijā īpatsvaram bija tendence samazināties.

Biotransformācija

In vitro pierādīts, ka olapariba metabolismu nodrošina galvenokārt CYP3A4/5 enzīmi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ^{14}C -olapariba iekšķīgas lietošanas pacientiem neizmainīts olaparibs veidoja lielāko daļu plazmā cirkulējošās radioaktivitātes (70 %) un bija galvenais urīnā un fēcēs konstatētais savienojums (attiecīgi 15 % un 6 % devas). Olapariba metabolisms ir ekstensīvs. Lielākā daļa metabolisma bija saistīta ar oksidācijas reakcijām, veidojoties vairākiem savienojumiem, kas tad tiek konjugēti ar glikuronīdu vai sulfātu. Plazmā, urīnā un fēcēs konstatēja līdz attiecīgi 20, 37 un 20 metabolītiem, lielākā daļa no tiem atbilda < 1% lietotā savienojuma. Galvenie cirkulējošie savienojumi bija piperazīn-3-ola daļa ar atvērtu gredzenu un divi mono-oksigenēti metabolīti (katrs ~10 %), viens no mono-oksigenētiem metabolītiem bija arī galvenais izdalījumos konstatētais metabolīts (attiecīgi 6 % un 5 % no urīnā un fēcēs konstatētās radioaktivitātes).

In vitro olaparibs nedaudz inhibēja vai nemaz neinhibēja UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 vai CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 2E1, un nav paredzams, ka tas būs klīniski nozīmīgs no laika atkarīgs inhibitors kādam no šiem CYP enzīmiem. *In vitro* olaparibs inhibēja UGT1A1, taču PBPK simulācijas liecina, ka tam nav klīniskas nozīmes. *In vitro* olaparibs ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts, taču maz ticams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dati arī liecina, ka olaparibs nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP vai MRP2 substrāts un OATP1B3, OAT1 vai MRP2 inhibitors.

Eliminācija

Pēc vienreizējas ^{14}C -olapariba devas lietošanas ~86 % lietotās radioaktivitātes atguva 7 dienu savākšanas periodā, ~44 % urīnā un ~42 % fēcēs. Lielākā daļa materiāla izdalījās metabolītu veidā.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analizē pacienta vecums, dzimums, ķermeņa masa vai rase (analīzē bija iekļauti dati par baltās rases un Japānas izcelsmes pacientiem) nebija nozīmīgas kovariātas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 51 - 80 ml/min) AUC palielinājās par 24 % un C_{max} par 15 %, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 31 - 50 ml/min) AUC palielinājās par 44 % un C_{max} par 26 %, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot Lynparza devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palielinājās par 15 % un C_{max} par 13 %, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) AUC palielinājās par 8%, bet C_{max} pazeminājās par 13 %, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāla aknu darbība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Lynparza deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par olapariba farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Līdz 6 mēnešus ilgus atkārtotas devas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem katru dienu iekšķīgi lietotu olapariba devu panesamība bija laba. Galvenais primārais toksiskās iedarbības mērķorgāns abām sugām bija kaulu smadzenes, izraisot saistītas perifēro hematoloģisko rādītāju izmaiņas. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Žurkām konstatēja arī minimālu deģeneratīvu ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu. Šīs atrades radās pie iedarbības līmeņa, kas bija zemāks par klīniski novēroto. Pētījumos ar cilvēka kaulu smadzeņu šūnām arī konstatēja, ka olapariba tieša iedarbība var izraisīt toksisku ietekmi uz kaulu smadzeņu šūnām *ex vivo* testos.

Genotoksicitāte

Olaparibam nebija mutagēnas iedarbības, bet tas bija klastogēns zīdītāju šūnās *in vitro*. Lietojot iekšķīgi žurkām, olaparibs izraisīja mikrokodoliņu veidošanos kaulu smadzenēs. Šī klastogenitāte atbilst zināmajai olapariba farmakoloģijai un liecina par iespējamu genotoksicitāti cilvēkam.

Kancerogēnēze

Kancerogēnēzes pētījumi ar olaparibu nav veikti.

Reproduktīvā toksikoloģija

Mātīšu fertilitātes pētījumā, kurā žurkām zāles lietoja līdz implantācijai, pārošanās efektivitātes un grūsnības biežums nemainījās, lai gan dažiem dzīvniekiem novēroja pagarinātu meklēšanos. Taču embriju/augļu izdzīvošana nedaudz samazinājās.

Žurku embriju/augļa attīstības pētījumos lietojot devas, kas neizraisīja nozīmīgu toksicitāti mātei, olaparibs izraisīja embriju/augļu izdzīvošanas samazināšanos, augļa ķermeņa masas samazināšanos un augļa attīstības patoloģijas, ieskaitot smagas acu malformācijas (t.i., anoftalmija, mikroftalmija), mugurkaula skriemeļu/ribu anomālijas un iekšējo orgānu un skeleta patoloģijas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Mannīts
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Makrogols 400
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai 150 mg tabletēm)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Neperforēts Alu/Alu blisteris, kurā ir 8 apvalkotās tabletes.

Iepakojumu lielumi:

56 apvalkotās tabletes (7 blisteri).

Vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 112 apvalkotās tabletes (2 kastītes pa 56 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/002 56 apvalkotās tabletes (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 apvalkotās tabletes (divi iepakojumi pa 56 tabletēm) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 apvalkotās tabletes (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 apvalkotās tabletes (divi iepakojumi pa 56 tabletēm) (150 mg)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 16. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 1. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu; zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>PAES: lai apstiprinātu olaparība kā uzturošas terapijas efektivitāti pēc platīnu saturošas pirmās izvēles terapijas pacientēm ar recidivējošu <i>BRCA</i> mutantu augstas pakāpes (<i>high grade</i>) serozu olnīcu vēzi, RAĪ jāiesniedz 3. fāzes randomizēta, dubultmaskēta, placebo kontrolēta daudzcentru pētījuma D0818C00001 (SOLO1) atjaunināti rezultāti par laiku līdz slimības otrajai progresēšanai un atjaunināti rezultāti par kopējo dzīvildzi un galīgo kopējo dzīvildzi.</p> <p>Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz:</p>	<p>2029. gada decembris</p>

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE - ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 apvalkotās tabletes (2 kastītes pa 56 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE - ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 apvalkotās tabletes (2 kastītes pa 56 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes
olaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/959/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lynparza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 100 mg tabletes
olaparib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lynparza 150 mg tabletes
olaparib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lynparza 100 mg apvalkotās tabletes Lynparza 150 mg apvalkotās tabletes olaparib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas
3. Kā lietot Lynparza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lynparza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lynparza un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lynparza un kā tas darbojas

Lynparza satur aktīvo vielu olaparibu. Olaparibs pieder pie vēža zālēm, ko sauc par PARP inhibitoriem (poli [adenozīna difosfāta-ribozes]polimerāzes inhibitoriem).

PARP inhibitori var iznīcināt vēža šūnas, kuras nespēj pietiekami labi novērst DNS bojājumus. Šādas vēža šūnas var atpazīt pēc:

- atbildes reakcijas uz platīna ķīmijterapiju vai
- nosakot defektīvus DNS labošanas gēnus, piemēram, *BRCA* (*BR*east *C*ancer, krūts vēža) gēnus.

Lynparza lietošana kombinācijā ar abirateronu (androgēna receptora signālceļu inhibitoru) var pastiprināt pretvēža iedarbību uz priekšdziedzera vēža šūnām, kurās DNS bojājumu labošanas gēni (piemēram, *BRCA* gēni) ir defektīvi vai funkcionāli.

Kādam nolūkam Lynparza lieto

Lynparza lieto

- **lai ārstētu noteikta veida (ar *BRCA* mutāciju) olnīcu vēzi, kas ir reagējis uz pirmo ārstēšanu ar platīnu saturošas ķīmijterapijas standartshēmu.**
 - lai noteiktu, vai Jums ir olnīcu vēzis ar *BRCA* mutāciju, jāveic tests;
- **lai ārstētu olnīcu vēzi, kas ir atjaunojies (recidivējis).** To var lietot pēc tam, kad vēzis ir reagējis uz iepriekšēju ārstēšanu ar standarta platīnu saturošu ķīmijterapiju;
- **lai ārstētu noteikta veida (*HRD* pozitīvu, kas definēts kā vēzis ar *BRCA* mutāciju vai genoma nestabilitāti) olnīcu vēzi, kas ir reagējis uz pirmo ārstēšanu ar platīnu saturošas ķīmijterapijas un bevacizumaba standartshēmu.** Lynparza lieto kopā ar bevacizumabu;

- lai ārstētu noteikta veida krūts vēzi (ar *BRCA* mutāciju, HER2-negatīvs), kad tas vēl nav izplatījies uz citiem orgāniem, un ārstēšana tiek nozīmēta pēc ķirurģiskas operācijas (ārstēšanu pēc operācijas sauc par adjuvanto terapiju). Pirms operācijas vai pēc tās Jums ir jābūt saņēmumai ķīmijterapiju. Ja vēzis ir ar pozitīvu hormonreceptoru atradi, ārsti Jums var nozīmēt arī hormonterapiju.
 - Lai noskaidrotu, vai Jums ir krūts vēzis ar mutāciju *BRCA* gēnā, tiks veikts tests.
- lai ārstētu noteikta veida krūts vēzi (ar *BRCA* mutāciju, HER2 negatīvs), kas izplatījies ārpus sākotnējā audzēja. Jums jābūt lietojušam ķīmijterapijas preparātus vai nu pirms, vai pēc vēža izplatīšanās.
 - Lai noskaidrotu, vai Jums ir krūts vēzis ar *BRCA* mutāciju, izmanto testu.
- lai ārstētu noteikta veida aizkuņģa dziedzera vēzi (ar *BRCA* mutāciju), ja tas ir reagējis uz pirmo ārstēšanu ar standarta platīna līdzekli saturošu ķīmijterapiju.
 - Lai noskaidrotu, vai Jums ir aizkuņģa dziedzera vēzis ar *BRCA* mutāciju, izmanto testu.
- lai ārstētu priekšdziedzera vēzi (ar *BRCA* mutāciju), kas izplatījies ārpus sākotnējā audzēja un vairs nepadodas farmakoloģiskai vai ķirurģiskai ārstēšanai testosterona koncentrācijas samazināšanai. Jums jābūt lietojušam noteiktus hormonālos preparātus, piemēram, enzalutamīdu vai abiraterona acetātu.
 - Lai noskaidrotu, vai Jums ir priekšdziedzera vēzis ar *BRCA* mutāciju, izmanto testu.
- lai ārstētu priekšdziedzera vēzi, kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja uz citām ķermeņa daļām (metastātisks) un vairs nereaģē uz testosterona līmeni pazeminošu medikamentozu vai ķirurģisku terapiju. Lynparza un cita pretvēža līdzekļa - abiraterona - kombināciju lieto kopā ar steroīdu līdzekli - prednizonu vai prednizolonu.

Kad Lynparza jālieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ir būtiski izlasīt arī šo pārējo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, uzdodiet tos ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Lynparza lietošanas

Nelietojiet Lynparza šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret olaparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (sīkaku informāciju skatīt tālāk 2. punktā).

Nelietojiet Lynparza, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Lynparza lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos

- ja pārbaudēs Jums ir mazs asins šūnu skaits. Tas var būt mazs eritrocītu vai leikocītu skaits, vai arī mazs trombocītu skaits. Sīkaku informāciju par šīm blakusparādībām, tai skaitā par pazīmēm un simptomiem, kam jāpievērš uzmanība (piemēram, drudzi vai infekciju, asinsizplūdumiem vai asiņošanu), skatīt 4. punktā. Retos gadījumos tas var liecināt par nopietnākiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem, piemēram, mielodisplastisko sindromu (MDS) vai akūtu mieloleikozi (AML);
- ja Jums rodas vai pastiprinās tādi simptomi kā elpas trūkums, klepus vai sēkšana. Nelielam skaitam ar Lynparza ārstēto pacientu ziņots par plaušu iekaisumu (pneimonītu). Pneimonīts ir nopietns stāvoklis, kura dēļ bieži var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

- ja Jums pirmreizēji rodas vai pastiprinās šādi simptomi: sāpes ekstremitātē vai ekstremitātes pietūkums, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība. Nelielam skaitam Lynparza lietojušo pacientu radās asins receklis (trombs) dziļi novietotā vēnā, parasti kājā (venoza tromboze), vai asins receklis (trombs) plaušās (plaušu embolija).
- ja novērojat ādas vai acu baltumu dzelti, neparasti tumšu urīnu (brūnas krāsas), sāpes vēdera labajā pusē (vēderā), nogurumu, mazāku izsalkuma sajūtu nekā parasti vai neizskaidrojamu sliktu dūšu un vemšanu, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.

Ja domājat, ka kaut kas no tā attiecas uz Jums, pirms ārstēšanas ar Lynparza vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Testi un pārbaudes

Pirms ārstēšanas ar Lynparza un tās laikā ārsts Jums veiks asinis analīzes.

Asins analīzi Jums veiks

- pirms ārstēšanas;
- vienu reizi mēnesī pirmajā ārstēšanas gadā;
- ar ārsta noteiktiem regulāriem starplaikiem pēc pirmā ārstēšanas gada.

Ja asins šūnu skaits kļūst ļoti mazs, Jums var būt nepieciešama asins pārlišana (kuras laikā Jums ievadīs jaunas, no donora iegūtas asinis vai asins produktus).

Citas zāles un Lynparza

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājusies bez receptes, un uz ārstniecības augu preparātiem. Tas nepieciešams tādēļ, ka Lynparza var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Lynparza iedarbību.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs lietojat vai plānojat lietot kādas no šīm zālēm:

- jebkuras citas pretvēža zāles;
- vakcīnu vai zāles, kas nomāc imūno sistēmu, jo Jums var būt nepieciešama rūpīga novērošana;
- itrakonazolu, flukanazolu – lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- telitromicīnu, klaritromicīnu, eritromicīnu – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- proteāzes inhibitorus kombinācijā ar ritonavīru vai kobicistatu, boceprevīru, telaprevīru, nevirapīnu, efavirenzu – lieto vīrusa infekciju, tai skaitā HIV infekcijas ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifapentīnu, rifabutīnu – lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes (TB) ārstēšanai;
- fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu – lieto kā sedatīvus līdzekļus vai krampju un epilepsijas ārstēšanai;
- ārstniecības augu divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus, ko lieto galvenokārt depresijas ārstēšanai;
- digoksīnu, diltiazemu, furosemīdu, verapamilu vai valsartānu – lieto sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- bosentānu – lieto pulmonālās hipertensijas ārstēšanai;
- statīnus, piemēram, simvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu – lieto asinīs esošā holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- dabigatrānu – lieto asiņu šķīdināšanai;
- glibenklamīdu, metformīnu vai repaglinīdu – lieto cukura diabēta ārstēšanai;
- melnā rudzu grauda alkaloīdus – lieto migrēnas un galvassāpju ārstēšanai;
- fentanilu – lieto vēža izraisītu sāpju ārstēšanai;
- pimoziīdu, kvetiapīnu – lieto garīgās veselības traucējumu ārstēšanai;
- cisapriīdu – lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai;
- kolhicīnu – lieto podagras ārstēšanai;
- ciklosporīnu, sirolimu vai takrolimu – lieto imūnās sistēmas nomākšanai;
- metotreksātu – lieto vēža, reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

Informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojat jebkuras no iepriekš minētajām vai jebkuras citas zāles. Šeit minētās zāles var nebūt vienīgās, kas var ietekmēt Lynparza.

Lynparza kopā ar dzērienu

Ārstēšanas laikā ar Lynparza nedzeriet greipfrūtu sulu. Tā var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

Sieviešu dzimuma pacientes

- Nelietojiet Lynparza, ja esat grūtniece vai Jums varētu iestāties grūtniecība, jo tas var apdraudēt nedzimušo bērnu.
- Jums nedrīkst iestāties grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Ja dzīvojat dzimumdzīvi, Jums jālieto divas drošas kontracepcijas metodes šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas. Nav zināms, vai Lynparza var ietekmēt dažu hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekli, jo ārsts var Jums ieteikt papildu nehormonālu kontracepcijas metodi.
- Jums jāveic grūtniecības tests pirms Lynparza lietošanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā, un 6 mēnešus pēc Lynparza pēdējās devas lietošanas. Ja šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.
- Nav zināms, vai Lynparza izdalās mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Lynparza lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās Lynparza devas lietošanas. Ja Jūs plānojat bērna barošanu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.

Vīriešu dzimuma pacienti

- Lynparza lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas dzimumattiecībās ar sieviešu dzimuma partneri Jums jāizmanto prezervatīvs pat tad, ja viņai ir iestājusies grūtniecība. Nav zināms, vai Lynparza nonāk spermatozoīdos.
- Piemērota kontracepcijas metode jāizmanto arī Jūsu partneri.
- Lynparza lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas Jūs nedrīkstat būt spermas donors.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lynparza var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ja Lynparza lietošanas laikā jūtat reiboni, vājumu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

Informācija par citām šo zāļu sastāvdaļām

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg vai 150 mg tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturēšas”.

3. Kā lietot Lynparza

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā lietot

- Norijiet Lynparza tabletes veselas, ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no ēšanas.
- Lietojiet Lynparza vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet, nešķīdiniet un nesadaliet tabletes, jo tas var ietekmēt, cik ātri zāles nonāk organismā.

Cik daudz zāļu jālieto

- Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Lynparza tablešu jālieto. Ir svarīgi, lai Jūs katru dienu lietotu visu ieteicamo devu. Turpiniet to darīt tik ilgi, cik iesaka Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa.
- Parastā ieteicamā deva ir 300 mg (2 x 150 mg tabletes) divas reizes dienā – kopā 4 tabletes katru dienu.

Ārsts Jums var parakstīt citādu devu, ja

- Jums ir nieru darbības traucējumi. Jums būs jālieto 200 mg (2 x 100 mg tabletes) divas reizes dienā — pavisam 4 tabletes katru dienu;
- Jūs lietojat noteiktas zāles, kas var ietekmēt Lynparza (skatīt 2. punktu);
- Jums ir noteiktas blakusparādības Lynparza lietošanas laikā (skatīt 4. punktu). Ārsts Jums var samazināt devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu — uz neilgu laiku vai pavisam.

Ja esat lietojis Lynparza vairāk, nekā noteikts

Ja esat pārsniedzis ierasto Lynparza devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot Lynparza

Ja esat aizmirsis lietot Lynparza, lietojiet nākamo ierasto devu plānotajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas uzreiz), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- elpas trūkums, stiprs nogurums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tie var būt samazināta eritrocītu skaita (anēmijas) simptomi.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (piemēram, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis, kas ir paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi);
- niezoši izsitumi vai pietūkusi, apsārtusi āda (dermatīts);
- nopietni kaula smadzeņu traucējumi (mielodisplastiskais sindroms vai akūta mieloleikoze). Skatīt 2. punktu.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- nogurums vai vājums (nespēks);
- gremošanas traucējumi vai grēmas (dispepsija);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija);
- reibonis;
- klepus;
- elpas trūkums (aizdusa);
- caureja — ja tā kļūst smaga, nekavējoties informējiet ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības, ko var konstatēt asins analīzēs

- mazs leikocītu skaits (leikopēnija un neitropēnija), kas var samazināt spēju pretoties infekcijai un var būt saistīts ar drudzi.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi;
- mutes dobuma iekaisums (stomatīts).

- sāpes kuņģa apvidū parībā (sāpes vēdera augšdaļā);
- asins receklis (trombs) dziļi novietotā vēnā, parasti kājā (venoza tromboze), kas var izraisīt tādus simptomus kā kāju sāpes vai pietūkums, vai asins receklis (trombs) plaušās (plaušu embolija), kas var izraisīt tādus simptomus kā elpas trūkums, sāpes krūškurvī, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība.

Biežas blakusparādības, ko var konstatēt asins analīzēs

- samazināts leikocītu skaits (limfopēnija), kas var samazināt spēju pretoties infekcijām un var būt saistīts ar drudzi;
- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija) – Jūs varat pamanīt šādus simptomus:
 - asinsizplūdumu rašanās vai pēc savainošanās asiņošana ir ilgāk nekā parasti;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs – šo pārbaudi izmanto, lai noskaidrotu, kā darbojas nieres;
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes.

Retākas blakusparādības, ko var konstatēt asinsanalīzēs

- palielināts eritrocītu izmērs (nav saistīts ne ar kādiem simptomiem).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- sejas pietūkums (angioedēma);
- zemādas taukaidu sāpīgs iekaisums (mezglainā eritēma).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- Aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, ādas vai acu baltumu dzelte, slikta dūša vai vemšana, sāpes kuņģa (vēdera) labajā pusē, tumšs urīns (brūnā krāsā), mazāka izsalkuma sajūta nekā parasti, nogurums

Ārsts veiks Jums asins analīzes reizi mēnesī pirmā ārstēšanas gada laikā un ar regulāriem intervāliem pēc tam. Ārsts informēs Jūs, ja asins analīzes parādīsies jebkādas izmaiņas, kuru dēļ nepieciešama ārstēšana.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, lūdzam nekavējoties sazināties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lynparza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un folijas blistera „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lynparza satur

Aktīvā viela ir olaparibs.

- Katra Lynparza 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg olapariba.
- Katra Lynparza 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg olapariba.

Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir

- Tabletes kodols: kopovidons, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, mannīts, nātrija stearilfumarāts.
- Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols 400, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai 150 mg tabletēm).

Skatīt 2. punktu, "Informācija par citām šo zāļu sastāvdaļām".

Lynparza ārējais izskats un iepakojums

Lynparza 100 mg tabletes ir dzeltenas līdz tumši dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu "OP100" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Lynparza 150 mg tabletes ir zaļas līdz zaļpelēkas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu "OP150" vienā pusē un gludas otrā pusē.

Lynparza pieejams iepakojumos pa 56 apvalkotajām tabletēm (7 blisteri, pa 8 tabletēm katrā) vai vairāku kastīšu iepakojumos pa 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Norther Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>