

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,24 mg sodíka v 100 mg tablete a 0,35 mg sodíka v 150 mg tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety

Žltá až tmavožltá, oválna, bikonvexná tableta s vyrazeným „OP100“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety

Zelená až zelenosivá, oválna, bikonvexná tableta s vyrazeným „OP150“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm ovárií

Lynparza je indikovaná ako monoterapia na:

- udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou *BRCA1/2* (germinatívnou a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny.
- udržiavaciu liečbu rekurentného epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.

Lynparza je v kombinácii s bevacizumabom indikovaná na:

- udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homolognej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou *BRCA1/2* a/alebo genómovou nestabilitou (pozri časť 5.1).

Karcinóm prsníka

Lynparza je indikovaná ako:

- monoterapia alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2*, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou (pozri časti 4.2 a 5.1).
- monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2*, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov. Pacienti majú byť najprv liečení antracyklínom a taxánom v (neo)adjuvantnom alebo metastatickom režime, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná (pozri časť 5.1). U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.

Adenokarcinóm pankreasu

Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2* u dospelých pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia minimálne počas 16 týždňov liečby platinou v rámci chemoterapeutického režimu prvej línie.

Karcinóm prostaty

Lynparza je indikovaná:

- ako monoterapia na liečbu metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) s mutáciami *BRCA1/2* (germinatívnymi a/alebo somatickými) u dospelých pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej terapii zahŕňajúcej nový hormonálny liek.
- v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom na liečbu mCRPC u dospelých pacientov, u ktorých nebola klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Lynparzou má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

Výber pacienta

Prvá línia udržiavacej liečby pokročilého karcinómu ovárií s mutáciou BRCA:

Pacientky musia mať pred začatím liečby Lynparzou, ako prvej línie udržiavacej liečby epitelového karcinómu ovárií (EOC), Fallopiovej trubice (FTC) alebo primárneho peritoneálneho karcinómu (PPC) s vysokým gradingom, potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú, germinatívnu a/alebo somatickú mutáciu génov 1 alebo 2 predisponujúcich k rakovine prsníka (*BRCA*) stanovenú použitím validovanej testovacej metódy.

Udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovárií citlivého na platinu:

Nie je požiadavka na testovanie *BRCA1/2* pred použitím Lynparzy vo forme monoterapie na udržiavaciu liečbu rekurentného EOC, FTC alebo PPC u pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.

Prvá línia udržiavacej liečby HRD pozitívneho, pokročilého karcinómu ovárií v kombinácii s bevacizumabom:

Pred začatím liečby Lynparzou spolu s bevacizumabom, ako prvej línie udržiavacej liečby EOC, FTC alebo PPC, pacientky musia mať potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu *BRCA1/2* a/alebo genómovú nestabilitu stanovenú použitím validovanej testovacej metódy (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnou mutáciou BRCA

Pri vysokorizikovom karcinóme prsníka v skorom štádiu, HER2 negatívnom, musia mať pacienti potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu gBRCA1/2 s použitím validovaného testu predtým, ako začnú adjuvantnú liečbu Lynparzou (pozri časť 5.1).

Monoterapia metastatického karcinómu prsníka s mutáciou gBRCA1/2, HER2 negatívny:

Pri lokálne pokročilom alebo metastatickom karcinóme prsníka s germinatívnou mutáciou génov predisponujúcich k rakovine prsníka (germline breast cancer susceptibility genes, gBRCA1/2), negatívnom na receptory pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), musia mať pacienti potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu gBRCA1/2 predtým, ako začnú liečbu Lynparzou. Stav mutácie gBRCA1/2 sa má stanoviť s použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov. Údaje preukazujúce klinickú validáciu testov BRCA1/2 v nádoroch pri rakovine prsníka v súčasnosti nie sú k dispozícii.

Prvá línia udržiavacej liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu s mutáciou gBRCA:

Pri prvej línii udržiavacej liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnou mutáciou BRCA1/2 musia mať pacienti potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu gBRCA1/2 predtým, ako začnú liečbu Lynparzou. Stav mutácie gBRCA1/2 sa má stanoviť s použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov. Údaje preukazujúce klinickú validáciu testov BRCA1/2 v nádoroch pri adenokarcinóme pankreasu v súčasnosti nie sú k dispozícii.

Monoterapia metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami BRCA1/2:

Pri metastatickom, kastračne rezistentnom karcinóme prostaty (mCRPC) s mutáciami BRCA1/2 musia mať pacienti potvrdenú škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu BRCA1/2 (použitím vzorky nádoru alebo vzorky krvi) predtým, ako začnú liečbu Lynparzou (pozri časť 5.1). Stav mutácie BRCA1/2 sa má stanoviť s použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov.

Liečba mCRPC v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom:

Pred použitím Lynparzy v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom na liečbu pacientov s mCRPC sa nevyžaduje genómové testovanie.

Pacientom testovaným na mutácie génov BRCA1/2 sa má poskytnúť genetické poradenstvo v súlade s národnými usmerneniami.

Dávkovanie

Lynparza je dostupná vo forme 100 mg a 150 mg tabliet.

Odporúčaná dávka Lynparzy vo forme monoterapie alebo v kombinácii s bevacizumabom pri karcinóme ovárií, alebo v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom pri karcinóme prostaty alebo endokrinnou terapiou je 300 mg (dve 150 mg tablety) užívaných dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 600 mg. Na zníženie dávky je k dispozícii 100 mg tableta.

Monoterapia Lynparzou

Pacientky s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, s vysokým gradingom, citlivým na platínu (platinum-sensitive relapsed, PSR), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na liečbu chemoterapiou na báze platíny, majú začať liečbu Lynparzou najneskôr 8 týždňov po absolvovaní poslednej dávky ich liečebného režimu obsahujúceho platínu.

Lynparza v kombinácii s bevacizumabom

Keď sa Lynparza používa v kombinácii s bevacizumabom ako prvá línia udržiavacej liečby epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, po ukončení liečby prvej línie na báze platiny spolu s bevacizumabom, dávka bevacizumabu je 15 mg/kg každé 3 týždne. Pozrite si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku bevacizumabu (pozri časť 5.1).

Lynparza v kombinácii s endokrinnou terapiou

Odporúčané dávkovanie v kombinácii podávaných endokrinných liekov (inhibitor aromatázy/antiestrogén a/alebo LHRH) nájdete v súhrne charakteristických vlastností daných liekov.

Lynparza v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom

Keď sa Lynparza používa v kombinácii s abiraterónom na liečbu pacientov s mCRPC, dávka abiraterónu je 1 000 mg perorálne jedenkrát denne (pozri časť 5.1). Abiraterón sa má podávať s 5 mg prednizónu alebo prednizolónu perorálne dvakrát denne. Pozrite si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku abiraterónu.

Trvanie liečby

Prvá línia udržiavacej liečby pokročilého karcinómu ovárií s mutáciou BRCA:

Pacientky môžu pokračovať v liečbe až do rádiologickej progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo po dobu 2 rokov, ak sa po 2 rokoch liečby nezaznamenajú rádiologické dôkazy ochorenia. Pacientky s dôkazom ochorenia v priebehu 2 rokov, ktoré podľa názoru ošetrojúceho lekára môžu získať ďalšiu výhodu plynúcu z nepretržitej liečby, môžu byť liečené dlhšie ako 2 roky.

Udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovárií citlivého na platinu:

U pacientok s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, s vysokým gradingom, citlivým na platinu sa odporúča pokračovať v liečbe až do progresie základného ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Prvá línia udržiavacej liečby HRD pozitívneho, pokročilého karcinómu ovárií v kombinácii s bevacizumabom:

Pacientky môžu pokračovať v liečbe Lynparzou až do rádiologickej progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo po dobu 2 rokov, ak sa po 2 rokoch liečby nezaznamenajú rádiologické dôkazy ochorenia. Pacientky s dôkazom ochorenia v priebehu 2 rokov, ktoré podľa názoru ošetrojúceho lekára môžu získať ďalší prínos z nepretržitej liečby Lynparzou, môžu byť liečené dlhšie ako 2 roky. Pozrite si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku bevacizumabu pre odporúčané celkové trvanie liečby v dĺžke maximálne 15 mesiacov zahŕňajúce obdobie chemoterapie a udržiavacej liečby (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnou mutáciou BRCA

Odporúča sa, aby boli pacienti liečení po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

Monoterapia metastatického karcinómu prsníka s mutáciou gBRCA1/2, HER2 negatívny:

Odporúča sa pokračovať v liečbe až do progresie základného ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Účinnosť a bezpečnosť opätovného nasadenia udržiavacej liečby Lynparzou po prvom alebo následnom relapse u pacientok s karcinómom ovárií sa nestanovili. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti u pacientov opätovne liečených na karcinóm prsníka (pozri časť 5.1).

Prvá línia udržiavacej liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu s mutáciou gBRCA:
Odporúča sa pokračovať v liečbe až do progresie základného ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Monoterapia metastatického, kastročne rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami BRCA1/2:
Odporúča sa pokračovať v liečbe až do progresie základného ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Liečba mCRPC v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom:
Keď sa Lynparza použije v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom, odporúča sa pokračovať v liečbe až do progresie základného ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. U všetkých pacientov má počas liečby pokračovať liečba analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), alebo by pacienti mali pred liečbou podstúpiť bilaterálnu orchiektómiu. Pozrite si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku abiraterónu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti v prípade opätovného nasadenia Lynparzy u pacientov s karcinómom prostaty (pozri časť 5.1).

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku Lynparzy, svoju ďalšiu zvyčajnú dávku má užiť v naplánovanom čase.

Úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám

Liečba môže byť prerušená za účelom zvládnutia nežiaducich reakcií, ako napríklad nauzea, vracanie, hnačka a anémia a môže sa zvažiť zníženie dávky (pozri časť 4.8).

Odporúčané zníženie dávky je na 250 mg (jedna 150 mg tableta a jedna 100 mg tableta) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 500 mg).

Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, odporúča sa zníženie na 200 mg (dve 100 mg tablety) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg).

Úpravy dávky pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A

Súbežné používanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa neodporúča a majú sa zvažiť alternatívne liečivá. Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 100 mg (jedna 100 mg tableta) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg). Ak je nevyhnutné súbežne podávať stredne silný inhibítor CYP3A, odporúča sa zníženie dávky Lynparzy na 150 mg (jedna 150 mg tableta) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky.

Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) je odporúčaná dávka Lynparzy 200 mg (dve 100 mg tablety) užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg) (pozri časť 5.2).

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min).

Lynparza sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientov neskúmali. Lynparza sa môže použiť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, len ak prínos preváži možné riziko a u pacienta sa má starostlivo sledovať funkcia obličiek a nežiaduce udalosti.

Porucha funkcie pečene

Lynparza sa môže podávať bez úpravy dávky pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A alebo B) (pozri časť 5.2). Lynparza sa neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C), pretože bezpečnosť a farmakokinetika sa u týchto pacientov neskúmali.

Pacienti inej rasy než kaukazskej

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje u pacientov inej rasy než kaukazskej. Na základe etnickej príslušnosti však nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lynparzy u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lynparza je na perorálne použitie.

Tablety Lynparza sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť, rozpúšťať alebo rozdeliť. Tablety Lynparza sa môžu užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Dojčenie počas liečby a počas 1 mesiaca po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita

U pacientov liečených Lynparzou sa hlásila hematologická toxicita, vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie, trombocytopénie a lymfopénie, zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2). Liečba Lynparzou sa nemá začať u pacientov, až kým nedôjde k úprave hematologickej toxicity spôsobenej predchádzajúcou antineoplastickou liečbou (hladiny hemoglobínu, krvných doštičiek a neutrofilov majú byť \leq CTCAE stupňa 1). Odporúča sa východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby (pozri časť 4.8).

Ak sa u pacienta vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a majú sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Pokiaľ krvné parametre pretrvávajú mimo normálnych klinických hodnôt aj po 4 týždňoch po prerušení liečby Lynparzou, odporúča sa vyšetrenie kostnej drene a/alebo cytogenetické vyšetrenie krvi.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

Celkový výskyt myelodysplastického syndrómu/akútnej myeloidnej leukémie (MDS/AML) u pacientov liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaníach, vrátane dlhodobého následného sledovania prežívania, bol <1,5 %, s vyšším výskytom u pacientok s rekurentným karcinómom ovárií s *BRCAm*, citlivým na platínu, ktoré v minulosti dostávali minimálne dve línie chemoterapie obsahujúcej platínu a boli následne sledované po dobu 5 rokov (pozri časť 4.8). Väčšina udalostí mala fatálne následky. Dĺžka trvania liečby olaparibom u pacientov, u ktorých sa vyvinuli MDS/AML, siahala od <6 mesiacov do >4 rokov.

Pri podozrení na MDS/AML je potrebné poslať pacienta k hematológovi na ďalšie vyšetrenia, vrátane analýzy kostnej drene a cytogenetického vyšetrenia zo vzorky krvi. Ak sa vyšetrením dlhotrvajúcej hematologickej toxicity potvrdí MDS/AML, liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacienta je potrebné vhodne liečiť.

Venózne tromboembolické udalosti

U pacientov liečených Lynparzou sa vyskytli venózne tromboembolické udalosti (venous thromboembolic events, VTE), prevažne pľúcna embólia, ktoré nemali konzistentný klinický obraz. V porovnaní s inými schválenými indikáciami sa vyšší výskyt pozoroval u pacientov s metastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí dostávali aj androgénnu depriváciu liečbu (pozri časť 4.8). U pacientov sledujte klinické prejavy a príznaky venózne trombózy a pľúcnej embólie a primeraným spôsobom ich liečte. Pacienti s VTE v anamnéze môžu mať väčšie riziko ďalšieho výskytu a majú byť primeraným spôsobom sledovaní.

Pneumonitída

U <1,0 % pacientov liečených Lynparzou v klinických štúdiách sa hlásila pneumonitída, vrátane udalostí s fatálnymi následkami. Hlásenia pneumonitídy nemali jednotný klinický obraz a boli prekryté viacerými predisponujúcimi faktormi (rakovina a/alebo metastázy v pľúcach, základné ochorenie pľúc, fajčenie v anamnéze a/alebo predchádzajúca chemoterapia a rádioterapia). Ak sa u pacienta objavia nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky, ako napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, alebo ak sa objaví abnormálny rádiologický nález v hrudníku, liečba Lynparzou sa má prerušiť a pacient má byť okamžite vyšetrený. Liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacienta je potrebné vhodne liečiť v prípade, že sa potvrdí pneumonitída.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených olaparibom boli hlásené prípady hepatotoxicity (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú klinické príznaky alebo prejavy naznačujúce hepatotoxicitu, je potrebné bezprostredne vykonať klinické hodnotenie pacienta a testy funkcie pečene. V prípade podozrenia na poškodenie pečene spôsobené liekom (drug-induced liver injury, DILI) sa má liečba prerušiť. V prípade ťažkého poškodenia pečene spôsobeného liekom sa má zvážiť ukončenie liečby podľa klinickej potreby.

Embryonálne-fetálna toxicita

Na základe svojho mechanizmu účinku (inhibícia PARP) môže Lynparza spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Predklinické štúdie u potkanov preukázali, že olaparib spôsobuje nežiaduce účinky na embryonálne-fetálne prežívanie a vyvoláva závažné malformácie plodu pri expozíciách nižších ako expozície, ktoré sú očakávané pri odporúčanej dávke 300 mg užívaných dvakrát denne u ľudí.

Gravidita/antikoncepcia

Lynparza sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku musia pred začatím liečby Lynparzou, počas liečby a počas 6 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy používať dva druhy spoľahlivej antikoncepcie. Odporúčajú sa dva vysokoúčinné a doplnkové druhy antikoncepcie. Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky vo fertilnom veku musia používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy (pozri časť 4.6).

Interakcie

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežne podávať silný alebo stredne silný inhibítor CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie Lynparzy so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča. V prípade, že je u pacienta už užívajúceho Lynparzu vyžadovaná liečba silným alebo stredne silným induktorom CYP3A, predpisujúci lekár si má byť vedomý toho, že účinnosť Lynparzy môže byť podstatne znížená (pozri časť 4.5).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg alebo 150 mg tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Klinické štúdie olaparibu v kombinácii s inými antineoplastickými liekmi, vrátane liečiv poškodzujúcich DNA, naznačujú zosilnenie a predĺženie myelosupresívnej toxicity. Odporúčaná dávka pri monoterapii Lynparzou nie je vhodná pre kombináciu s myelosupresívnymi antineoplastickými liekmi.

Kombinácia olaparibu s očkovacími látkami alebo imunosupresívami sa neskúmala. Odporúča sa preto opatrnosť, ak sa tieto lieky podávajú súbežne s Lynparzou a pacienti majú byť starostlivo sledovaní.

Farmakokinetické interakcie

Účinok iných liekov na olaparib

CYP3A4/5 sú izoenzy my prevažne zodpovedné za metabolický klírens olaparibu.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu itrakonazolu, známeho inhibítora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom zvýšilo priemernú C_{max} olaparibu o 42 % (90 % IS: 33 – 52 %) a priemernú AUC o 170 % (90 % IS: 144 – 197 %). Preto súbežné podávanie známych silných (napr. itrakonazol, telitromycín, klaritromycín, inhibítory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir) alebo stredne silných (napr. erytromycín, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibítorov tohto izoenzy s Lynparzou sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak sa musia súbežne podávať silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A, dávka Lynparzy sa má znížiť. Odporúčané zníženie dávky Lynparzy je na 100 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg) so silným inhibítorom CYP3A alebo na 150 mg užívaných dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg) so stredne silným inhibítorom CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4). Taktiež sa neodporúča piť grapefruitovú šťavu počas liečby Lynparzou, keďže sa jedná o inhibítor CYP3A.

Klinická štúdia na hodnotenie vplyvu rifampicínu, známeho induktora CYP3A, preukázala, že súbežné podávanie s olaparibom znížilo priemernú C_{max} olaparibu o 71 % (90 % IS: 76 – 67 %) a priemernú AUC o 87 % (90 % IS: 89 – 84 %). Preto súbežné podávanie známych silných induktorov tohto izoenzy (napr. fenytoín, rifampicín, rifapentín, karbamazepín, nevirapín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) s Lynparzou sa neodporúča, pretože je možné, že účinnosť Lynparzy by mohla byť podstatne znížená. Rozsah vplyvu stredne silných až silných induktorov (napr. efavirenz, rifabutín) na expozíciu olaparibu nie je stanovený, preto sa súbežné podávanie Lynparzy s týmito liekmi takisto neodporúča (pozri časť 4.4).

Účinok olaparibu na iné lieky

Olaparib inhibuje CYP3A4 *in vitro* a predpokladá sa, že je mierny inhibítor CYP3A *in vivo*. Pri kombinácii olaparibu s citlivými substrátmi CYP3A alebo so substrátmi s úzkou terapeutickou šírkou (napr. simvastatín, cisaprid, cyklosporín, námeľové alkaloidy, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus a kvetiapín) sa má preto postupovať s opatrnosťou. U pacientov liečených substrátmi CYP3A s úzkou terapeutickou šírkou súbežne s olaparibom sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

V podmienkach *in vitro* sa preukázala indukcia CYP1A2, 2B6 a 3A4, pričom indukcia CYP2B6 je s najvyššou pravdepodobnosťou klinicky významného rozsahu. Potenciálny účinok olaparibu na indukciu CYP2C9, CYP2C19 a P-gp taktiež nie je možné vylúčiť. Preto pri súbežnom podávaní môže olaparib znížiť expozíciu substrátom týchto metabolických enzýmov a transportného proteínu. Účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť pri súbežnom podávaní s olaparibom znížená (pozri tiež časti 4.4 a 4.6).

Olaparib inhibuje efluxný transportér P-gp *in vitro* (IC₅₀=76 µmol/l), preto nie je možné vylúčiť, že olaparib môže spôsobiť klinicky významné liekové interakcie so substrátmi P-gp (napr. simvastatín, pravastatín, dabigatran, digoxín a kolchicín). U pacientov súbežne liečených týmto typom liekov sa odporúča vhodné klinické sledovanie.

Preukázalo sa, že olaparib je inhibítorom BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K *in vitro*. Nie je možné vylúčiť, že olaparib môže zvýšiť expozíciu substrátom BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín), OATP1B1 (napr. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statíny a valsartan), OCT1 (napr. metformín), OCT2 (napr. sérový kreatinín), OAT3 (napr. furosemid a metotrexát), MATE1 (napr. metformín) a MATE2K (napr. metformín). Postupovať s opatnosťou sa má najmä v prípade, ak sa olaparib podáva v kombinácii s ktorýmkoľvek statínom.

Kombinácia s anastrozolom, letrozolom a tamoxifénom

Vykonala sa klinická štúdia na hodnotenie kombinácie olaparibu s anastrozolom, letrozolom alebo tamoxifénom. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku nesmú počas liečby Lynparzou otehotnieť a nesmú byť tehotné na začiatku liečby. U všetkých žien vo fertilnom veku sa má pred liečbou urobiť tehotenský test a má sa zväziť aj pravidelne počas liečby.

Ženy vo fertilnom veku musia pred začatím liečby Lynparzou, počas liečby a počas 6 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy používať dva druhy spoľahlivej antikoncepcie, pokiaľ nie je zvolenou metódou antikoncepcie abstinencia (pozri časť 4.4). Odporúčajú sa dva vysokoúčinné a doplnkové druhy antikoncepcie.

Keďže nie je možné vylúčiť, že olaparib môže znížiť expozíciu substrátom CYP2C9 prostredníctvom enzýmovej indukcie, účinnosť niektorých hormonálnych kontraceptív môže byť znížená, ak sa podávajú súbežne s olaparibom. Preto je potrebné zväziť počas liečby ďalšiu nehormonálnu metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5). U žien s hormonálne citlivou rakovinou sa majú zväziť dve nehormonálne metódy antikoncepcie.

Antikoncepcia u mužov

Nie je známe, či sa olaparib alebo jeho metabolity vylučujú do semena. Pacienti mužského pohlavia musia počas pohlavného styku s gravidnou ženou alebo ženou vo fertilnom veku používať prezervatív počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy. Partnerky pacientov mužského pohlavia tiež musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu, ak sú vo fertilnom veku (pozri časť 4.4). Pacienti mužského pohlavia nesmú počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy darovať spermie.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane závažných teratogénnych účinkov a účinkov na embryonálno-fetálne prežívanie u potkanov pri maternálnych systémových expozíciách nižších ako sú systémové expozície pri terapeutických dávkach u ľudí (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití olaparibu u gravidných žien, avšak na základe spôsobu účinku olaparibu, sa Lynparza nesmie používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas 6 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. (Ďalšie

informácie o používaní antikoncepcie a tehotenských testoch, pozri predchádzajúci odsek: „Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien“.)

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne štúdie na zvieratách o vylučovaní olaparibu do materského mlieka. Nie je známe, či sa olaparib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Lynparza je kontraindikovaná počas dojčenia a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility. V štúdiách na zvieratách sa nepozoroval žiadny účinok na počatie, ale vyskytli sa nežiaduce účinky na embryonálne-fetálne prežívanie (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lynparza má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Lynparzu sa môže objaviť únava, asténia alebo závrat. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov dodržiavať opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Liečba Lynparzou sa spájala s nežiaducimi reakciami zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si zvyčajne nevyžadujú ukončenie liečby. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov dostávajúcich monoterapiu Lynparzou počas klinických skúšaní ($\geq 10\%$) boli nauzea, únava/asténia, anémia, vracanie, hnačka, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, neutropénia, dysgeuzia, kašeľ, leukopénia, závrat, dyspnoe a dyspepsia.

Nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 vyskytujúce sa u $> 2\%$ pacientov boli anémia (14 %), neutropénia (5 %), únava/asténia (4 %), leukopénia (2 %) a trombocytopénia (2 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k prerušeniu a/alebo zníženiu dávky pri monoterapii, boli anémia (16 %), nauzea (7 %), únava/asténia (6 %), neutropénia (6 %) a vracanie (6 %). Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k trvalému vysadeniu lieku, boli anémia (1,7 %), nauzea (0,9 %), únava/asténia (0,8 %), trombocytopénia (0,7 %), neutropénia (0,6 %) a vracanie (0,5 %).

Keď sa Lynparza používa v kombinácii s bevacizumabom pri karcinóme ovárií, alebo v kombinácii s abiraterónom a prednizónom alebo prednizolónom pri karcinóme prostaty, bezpečnostný profil je vo všeobecnosti konzistentný s bezpečnostnými profilmi jednotlivých terapií.

Nežiaduce udalosti viedli k prerušeniu a/alebo zníženiu dávky olaparibu u 57 % pacientov, keď sa používal v kombinácii s bevacizumabom, a k trvalému ukončeniu liečby olaparibom/bevacizumabom a placebom/bevacizumabom u 21 % pacientov a 6 % pacientov, v uvedenom poradí. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k prerušeniu a/alebo zníženiu dávky, boli anémia (21,7 %), nauzea (9,5 %), únava/asténia (5,4 %), vracanie (3,7 %), neutropénia (3,6 %), trombocytopénia (3,0 %) a hnačka (2,6 %). Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k trvalému vysadeniu lieku, boli anémia (3,7 %), nauzea (3,6 %) a únava/asténia (1,5 %).

Nežiaduce udalosti viedli k prerušeniu a/alebo zníženiu dávky olaparibu u 50,7 % pacientov, keď sa používal v kombinácii s abiraterónom, a k trvalému ukončeniu liečby olaparibom/abiraterónom u 19,0 % pacientov a placebom/abiraterónom u 8,8 % pacientov. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k prerušeniu a/alebo zníženiu dávky, boli anémia (17,1 %), únava/asténia (5,5 %), nauzea (4,1 %), neutropénia (3,4 %), vracanie (2,3 %), hnačka (2,1 %) a venózne trombotické udalosti (2,1 %). Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k trvalému vysadeniu lieku, boli anémia (4,5 %) a únava/asténia (1,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil je založený na združených údajoch od 4 499 pacientov so solidnými nádormi liečených monoterapiou Lynparzou v klinických skúšaníach pri odporúčanej dávke.

V klinických skúšaníach u pacientov dostávajúcich monoterapiu Lynparzou, v ktorých bola známa expozícia pacientov, boli identifikované nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce liekové reakcie sú v tabuľke 1 uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a následne podľa preferovaných názvov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú preferované názvy zoradené podľa klesajúcej frekvencie a následne podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

	Nežiaduce reakcie	
Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté myelodysplastický syndróm/ akútna myeloidná leukémia ^a	Menej časté myelodysplastický syndróm/ akútna myeloidná leukémia
Poruchy krvi a lymfatického systému ^b	Veľmi časté anémia ^a , neutropénia ^a , leukopénia ^a Časté lymfopénia ^a , trombocytopénia ^a	Veľmi časté anémia ^a Časté neutropénia ^a , trombocytopénia ^a , leukopénia ^a , lymfopénia ^a
Poruchy imunitného systému	Menej časté hypersenzitivita ^a Zriedkavé angioedém [*]	Zriedkavé hypersenzitivita ^a
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Zvýšená hladina transamináz ^a Neznáme Poškodenie pečene spôsobené liekmi [*]	
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté znížená chuť do jedla	Menej časté znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Veľmi časté závrat, bolesť hlavy, dysgeuzia ^a	Menej časté závrat, bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté kašeľ ^a , dyspnoe ^a	Časté dyspnoe ^a Menej časté kašeľ ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia Časté stomatitída ^a , bolesť v hornej časti brucha	Časté vracanie, nauzea Menej časté stomatitída ^a , hnačka Zriedkavé dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	
	Frekvencia všetkých stupňov CTCAE	Frekvencia CTCAE stupňa 3 a vyššieho
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté vyrážka ^a Menej časté dermatitída ^a Zriedkavé nodóznny erytém	Menej časté vyrážka ^a Zriedkavé dermatitída ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté únava (vrátane asténie)	Časté únava (vrátane asténie)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^b	Časté zvýšená hladina kreatinínu v krvi Menej časté zvýšený stredný objem erytrocytov	Zriedkavé zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Poruchy ciev	Časté venózna tromboembólia ^a	Časté venózna tromboembólia ^a

- ^a MDS/AML zahŕňa tieto preferované názvy: akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm a myeloidná leukémia.
Anémia zahŕňa tieto preferované názvy: anémia, makrocytová anémia, erytropénia, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, normocytová anémia a zníženie počtu červených krviniek.
Neutropénia zahŕňa tieto preferované názvy: febrilná neutropénia, neutropénia, neutropenická infekcia, neutropenická sepsa a zníženie počtu neutrofilov.
Trombocytopenia zahŕňa tieto preferované názvy: zníženie počtu krvných doštičiek a trombocytopenia.
Leukopénia zahŕňa tieto preferované názvy: leukopénia a zníženie počtu bielych krviniek.
Lymfopénia zahŕňa tieto preferované názvy: zníženie počtu lymfocytov a lymfopénia.
Hypersenzitívnosť zahŕňa tieto preferované názvy: lieková hypersenzitívnosť a hypersenzitívnosť.
Zvýšená hladina transamináz zahŕňa tieto preferované výrazy: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina pečenej enzýmov a hypertransaminazémia.
Dysgeuzia zahŕňa tieto preferované názvy: dysgeuzia a porucha chuti.
Kašeľ zahŕňa tieto preferované názvy: kašeľ a produktívny kašeľ.
Dyspnoe zahŕňa tieto preferované názvy: dyspnoe a námahové dyspnoe.
Stomatitída zahŕňa tieto preferované názvy: aftóznny vred, ulcerácia v ústach a stomatitída.
Vyrážka zahŕňa tieto preferované názvy: erytém, exfoliatívna vyrážka, vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulózna vyrážka, papulózna vyrážka a pruritická vyrážka.
Dermatitída zahŕňa tieto preferované názvy: dermatitída a alergická dermatitída.
Venózna tromboembólia zahŕňa tieto preferované názvy: embólia, pľúcna embólia, trombóza, hĺbková žilová trombóza, trombóza vena cava a žilová trombóza.
- ^b Registrované laboratórne údaje sú uvedené nižšie v častiach *Hematologická toxicita* a *Iné laboratórne nálezy*.
- * Pozorované po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologická toxicita

Anémia a iné hematologické toxicity boli zvyčajne nízkeho stupňa závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), boli však hlásenia udalostí CTCAE stupňa 3 a vyššieho. Anémia bola najčastejšou nežiaducou reakciou CTCAE stupňa ≥ 3 hlásenou v klinických štúdiách. Medián času do prvého nástupu anémie bol približne 4 týždne (približne 7 týždňov pri udalostiach CTCAE stupňa ≥ 3). Anémia bola korigovaná prerušením dávkovania a znížením dávkovania (pozri časť 4.2), a podľa vhodnosti aj krvnou transfúziou. V klinických štúdiách s tabletovou formou bol výskyt nežiaducich reakcií anémie 35,2 % (14,8 % CTCAE stupňa ≥ 3) a výskyt prerušení dávkovania, zníženi dávok a ukončení liečby pre anémiu bol 16,4 %, 11,1 % a 2,1 %, v uvedenom poradí; 15,6 % pacientok liečených olaparibom potrebovalo jednu alebo viac krvných transfúzií. Medzi olaparibom a znížením hemoglobínu sa preukázala súvislosť týkajúca sa expozície a odpovede. V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (znížení) CTCAE stupňa ≥ 2 oproti východiskovým hodnotám 21 % pre hemoglobín, 17 % pre absolútny počet neutrofilov, 5 % pre krvné doštičky, 26 % pre lymfocyty a 19 % pre leukocyty (všetky % sú približné).

Výskyt zvýšení stredného objemu erytrocytov z nízkej alebo normálnej východiskovej hodnoty až nad ULN bol približne 51 %. Zdá sa, že hladiny sa vrátili do normálu po ukončení liečby a nemali žiadne klinické následky.

Na sledovanie klinicky významných zmien ktoréhokoľvek parametra počas liečby, ktorý by si mohol vyžadovať prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky a/alebo ďalšiu liečbu, sa odporúča východiskové vyšetrenie kompletného krvného obrazu, nasledované mesačným sledovaním kompletného krvného obrazu počas prvých 12 mesiacov liečby a v pravidelných intervaloch po tomto období (pozri časti 4.2 a 4.4).

Myelodysplastický syndróm/akútne myeloidná leukémia

MDS/AML sú závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa v klinických štúdiách pri terapeutickej dávke v monoterapii vyskytovali menej často naprieč všetkými indikáciami (0,9 %). Výskyt bol 0,5 % vrátane udalostí hlásených počas dlhodobého následného sledovania bezpečnosti (frekvencia vypočítaná na základe štúdií bezpečnosti celkovej populácie 18 576 pacientov, ktorí boli v klinických štúdiách vystavení minimálne jednej perorálnej dávke olaparibu). Všetci pacienti mali faktory potenciálne prispievajúce k vzniku MDS/AML tým, že v minulosti dostávali chemoterapiu obsahujúcu platínu. Mnohí dostávali tiež ďalšie liečivá poškodzujúce DNA a rádioterapiu. Väčšina hlásení sa vyskytovala u nositeľov germinatívnej mutácie génu 1 alebo 2 predisponujúceho k rakovine prsníka (germline breast cancer susceptibility gene 1 or 2 mutation, *gBRCA1/2*). Výskyt prípadov MDS/AML bol medzi pacientmi s *gBRCA1m* a *gBRCA2m* podobný (1,6 % a 1,2 %, v uvedenom poradí). Niektorí z týchto pacientov mali v anamnéze predchádzajúcu rakovinu alebo dyspláziu kostnej drene.

U pacientok s rekurentným karcinómom ovárií s *BRCAm*, citlivým na platínu, ktoré v minulosti dostávali minimálne dve línie chemoterapie obsahujúcej platínu a dostávali skúšanú liečbu až do progresie ochorenia (štúdia SOLO2, s liečbou olaparibom ≥ 2 roky u 45 % pacientok) bol výskyt MDS/AML v rámci následného sledovania počas 5 rokov 8 % u pacientok dostávajúcich olaparib a 4 % u pacientok dostávajúcich placebo. 9 zo 16 prípadov MDS/AML v skupine s olaparibom sa vyskytlo po ukončení liečby olaparibom v rámci následného sledovania prežívania. Výskyt MDS/AML sa pozoroval v kontexte dlhodobého celkového prežívania v skupine s olaparibom a neskorého nástupu MDS/AML. Riziko MDS/AML zostáva nízke pri liečbe prvej línie, kedy sa udržiavacia liečba olaparibom podáva po jednej línii chemoterapie obsahujúcej platínu v trvaní 2 rokov (1,5 % v štúdiu SOLO1 v rámci následného sledovania počas 7 rokov a 1,1 % v štúdiu PAOLA-1 v rámci následného sledovania počas 5 rokov). Minimalizácia a riadenie rizík (pozri časť 4.4).

Venózne tromboembolické udalosti

U mužov, ktorí dostávali olaparib plus abiraterón ako prvú líniu liečby mCRPC (štúdia PROpel), bol výskyt venózných tromboembolických udalostí 8 % v skupine s olaparibom plus abiraterón a 3,3 % v skupine s placebom plus abiraterón. Medián času do výskytu bol v tejto štúdiu 170 dní (rozsah: 12 až 906 dní). Väčšina pacientov sa z udalosti zotavila a mohla pokračovať v liečbe olaparibom so štandardnou medikamentóznou liečbou.

Pacienti so závažným kardiovaskulárnym ochorením boli vylúčení. Kardiovaskulárne kritériá pre vylúčenie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku abiraterónu (časť 4.4).

Iné laboratórne nálezy

V klinických štúdiách s Lynparzou bol výskyt zmien (zvýšení) kreatinínu v krvi CTCAE stupňa ≥ 2 oproti východiskovým hodnotám približne 11 %. Údaje z dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie preukázali medián zvýšenia oproti východiskovej hodnote až do 23 %, ktorý bol konzistentný v priebehu času a k východiskovej hodnote sa vrátil po ukončení liečby, bez žiadnych zjavných klinických následkov. 90 % pacientov malo východiskové hodnoty kreatinínu CTCAE stupňa 0 a 10 % CTCAE stupňa 1.

Gastrointestinálne toxicity

Nauzea sa spravidla hlásila veľmi skoro, u väčšiny pacientov s prvým nástupom v priebehu prvého mesiaca liečby Lynparzou. Vracanie sa hlásilo skoro, u väčšiny pacientov s prvým nástupom v priebehu prvých dvoch mesiacov liečby Lynparzou. Nauzea aj vracanie sa u väčšiny pacientov hlásili ako intermitentné a môžu byť zvládnuté prerušením dávkovania, znížením dávky a/alebo antiemetickou liečbou. Antiemetická profylaxia nie je potrebná.

V prvej línii udržiavacej liečby karcinómu ovárií sa u pacientok vyskytli prípady nauzey (77 % pri olaparibe, 38 % pri placebe), vracanie (40 % pri olaparibe, 15 % pri placebe), hnačka (34 % pri olaparibe, 25 % pri placebe) a dyspepsia (17 % pri olaparibe, 12 % pri placebe). Prípady nauzey viedli k ukončeniu liečby u 2,3 % pacientok liečených olaparibom (CTCAE stupňa 2) a 0,8 % pacientok dostávajúcich placebo (CTCAE stupňa 1); 0,8 % a 0,4 % pacientok liečených olaparibom ukončilo liečbu kvôli vracaniu a dyspepsii nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 2), v uvedenom poradí. Žiadna z pacientok liečených olaparibom alebo dostávajúcich placebo neukončila liečbu kvôli hnačke. Žiadna pacientka dostávajúca placebo neukončila liečbu kvôli vracaniu alebo dyspepsii. Prípady nauzey viedli k prerušeniu dávkovania a k zníženiu dávky u 14 % a 4 % pacientok liečených olaparibom, v uvedenom poradí. Prípady vracania viedli k prerušeniu dávkovania u 10 % pacientok liečených olaparibom; u žiadnej z pacientok liečených olaparibom neviedlo vracanie k zníženiu dávky.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Iné osobitné skupiny pacientov

U pacientov inej než kaukazskej rasy sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním olaparibom. U malého počtu pacientov, ktorí užili denné dávky až do 900 mg olaparibu vo forme tabliet počas dvoch dní, sa nehlásili žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Príznaky predávkovania nie sú stanovené a v prípade predávkovania Lynparzou neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania majú lekári prijať všeobecné podporné opatrenia a pacienta liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XK01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly(ADP-ribózo)polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3) a preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek *in vitro* a rast nádorov *in vivo*, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami alebo novými hormonálnymi liekmi (NHA).

PARP sú nevyhnutné pre efektívnu opravu jednovláknových zlomov DNA, pričom opravy indukované PARP vyžadujú, aby sa PARP po modifikácii chromatinu pozmenili a oddelili od DNA, čím sa uľahčí prístup pre enzýmy básovej excíznej opravy (base excision repair, BER). Keď sa olaparib naviaže na aktívne miesto PARP asociovanej s DNA, zabráňuje oddeleniu PARP a viaže ju k DNA, čím blokuje jej opravu. V replikujúcich sa bunkách to tiež vedie k vzniku dvojitých zlomov DNA (double strand breaks, DSB), keď replikačné vidlice dosiahnu adukty PARP-DNA. Dráha reparácie

homológnu rekombináciou (homologous recombination repair, HRR) je účinná pri oprave týchto DSB DNA v normálnych bunkách. V prípade rakovinových buniek s nedostatkom kritických funkčných zložiek pre účinnú HRR, ako napríklad *BRCA1* alebo *2*, DSB DNA nemôžu byť opravené presne alebo účinne, čo vedie k významnej deficiencii homológnej rekombinácie (HRD). Namiesto toho sa aktivujú alternatívne dráhy, ktoré sú náchylné ku chybám, ako napríklad dráha klasického nehomológneho spájania koncov (non-homologous end joining, NHEJ), vedúce k vysokému stupňu nestability genómu. Po viacerých replikačných cykloch môže nestabilita genómu dosiahnuť neúnosnú úroveň, ktorá vedie k smrti rakovinej bunky, vzhľadom k tomu, že rakovinové bunky už samotné majú v porovnaní s normálnymi bunkami vysokú mieru poškodenia DNA. Dráha HRR môže byť ohrozená inými mechanizmami, hoci kauzálna aberancia a penetrancia nie sú v plnej miere objasnené. Neprítomnosť plne funkčnej dráhy HRR je jedným z kľúčových determinantov citlivosti na platínu pri karcinóme ovárií a prípadne iných karcinómoch.

V *BRCA1/2*-deficientných *in vivo* modeloch viedlo podávanie olaparibu po liečbe platínou k spomaleniu progresie nádoru a k zvýšeniu celkového prežívania v porovnaní s liečbou samostatnou platínou, ktoré korelovali s obdobím udržiavacej liečby olaparibom.

Kombinovaný protinádorový účinok s NHA

Predklinické štúdie na modeloch rakoviny prostaty zaznamenali kombinovaný protinádorový účinok pri spoločnom podávaní inhibítorov PARP a hormonálnej liečby novej generácie. PARP sa podieľa na pozitívnej koregulácii androgénového receptora (AR), čo pri súčasnej inhibícii PARP/AR vedie k zvýšenej supresii cieľového AR génu. Ďalšie predklinické štúdie uvádzajú, že liečba NHA inhibuje transkripciu niektorých HRR génov, a tak indukuje HRR deficienciu a zvýšenú senzitivitu na PARP inhibítory inými ako genetickými mechanizmami.

Detekcia mutácie *BRCA1/2*

Genetické testovanie sa má vykonať s použitím validovanej testovacej metódy v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov. V rôznych štúdiách sa na stanovenie germinatívnych a/alebo somatických mutácií *BRCA1/2* použilo lokálne alebo centrálné testovanie vzoriek krvi a/alebo nádoru. DNA získané zo vzorky tkaniva alebo vzorky krvi sa testovala vo väčšine štúdií, pričom testovanie ctDNA sa použilo na exploratívne účely. V závislosti od použitého testu a medzinárodného klasifikačného konsenzu boli mutácie *BRCA1/2* klasifikované ako škodlivé/predpokladané škodlivé alebo patogénne/pravdepodobne patogénne. Pozitívny nález deficiencie homológnej rekombinácie (HRD) môže byť definovaný detekciou mutácie *BRCA1/2* klasifikovanej ako škodlivá/predpokladaná škodlivá alebo patogénna/pravdepodobne patogénna. Detekcia týchto mutácií by sa mohla kombinovať s pozitívnym skóre HRD (nižšie) na určenie pozitívneho nálezu HRD.

Detekcia genómovej nestability

Genómové alterácie súvisiace s deficienciou HR, ktoré sa skúmali v štúdií Paola-1, zahŕňajú stratu heterozygoty v celom genóme, telomerickú alelickú nerovnováhu a rozsiahlu modifikáciu, čo sú kontinuálne opatrenia s vopred definovanými kritériami a skóre. Kompozitné skóre genómovej nestability (GIS, tiež nazývané HRD skóre) sa stanoví, keď sa na vyhodnotenie rozsahu špecifických genómových aberácií kumulovaných v nádorových bunkách použijú kombinované merania a príslušné skóre. Nižšie skóre definuje nižšiu pravdepodobnosť deficiencie HR nádorových buniek a vyššie skóre určuje vyššiu pravdepodobnosť deficiencie HR nádorových buniek v čase odberu vzorky v porovnaní s expozíciou látkam poškodzujúcim DNA. Na stanovenie pozitívneho nálezu GIS sa majú použiť validované medzné hodnoty.

Pozitívny nález HRD možno definovať kompozitným skóre GIS pre genómové zmeny súvisiace s deficienciou HR testované validovanou testovacou metódou v laboratóriu, ktoré má skúsenosti s analýzou génov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prvá línia udržiavacej liečby pokročilého karcinómu ovárií s mutáciou BRCA Štúdia SOLO1

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby sa skúmali u pacientok s novodiagnostikovaným pokročilým (FIGO štádium III až IV) seróznym alebo endometrioidným karcinómom ovárií s vysokým gradingom s mutáciou *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*), po ukončení chemoterapie prvej línie na báze platiny v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom multicentrickom skúšaní fázy III. V tejto štúdii bolo 391 pacientok randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie Lynparzy (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denne) alebo placebo. Pacientky boli stratifikované podľa odpovede na chemoterapiu prvej línie obsahujúcu platínu; úplná odpoveď (CR, complete response) alebo čiastočná odpoveď (PR, partial response). Liečba pokračovala do rádiologickej progresie základného ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo do 2 rokov. U pacientok s pretrvávajúcou úplnou klinickou odpoveďou (t.j. žiadny rádiologický dôkaz ochorenia) bola maximálna dĺžka liečby 2 roky, avšak pacientky s dôkazom ochorenia, ktoré ostalo stabilizované (t.j. žiadny rádiologický dôkaz progresie), mohli naďalej užívať Lynparzu viac ako 2 roky.

Pacientky s germinatívnymi alebo somatickými mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované prospektívne buď testovaním zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu (n=208) alebo centrálného testu (n=181) alebo testovaním vzorky nádoru s použitím lokálneho testu (n=2). Škodlivé alebo predpokladané škodlivé mutácie boli identifikované centrálnym germinatívnym testovaním u 95,3 % (365/383) a 4,7 % (18/383) pacientov, v uvedenom poradí. Rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2* boli zistené u 5,5 % (21/383) randomizovaných pacientov. Stav *gBRCAm* u pacientok zaradených do štúdie prostredníctvom lokálneho testu bol retrospektívne potvrdený centrálnym testom. Retrospektívne testovanie pacientov s dostupnými vzorkami nádorov sa uskutočnilo prostredníctvom centrálného testu a poskytlo pozitívne výsledky u 341 pacientok, z ktorých 95 % malo vhodnú mutáciu (známa [n=47] alebo pravdepodobne patogénna [n=277]) a u 2 pacientok s *gBRCAwt* sa potvrdila len *sBRCAm*. V štúdii SOLO1 malo 389 pacientok germinatívnu *BRCA1/2m* a 2 somatickú *BRCA1/2m*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 53 rokov. Primárnym nádorom u 85 % pacientok bol karcinóm ovárií. Najčastejším histologickým typom bol serózný (96 %), endometrioidná histológia sa zaznamenala u 2 % pacientok. Väčšina pacientok mala výkonnostný stav ECOG 0 (78 %), u pacientov s výkonnostným stavom 2 až 4 nie sú k dispozícii žiadne údaje. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientok bolo po cytoreduktívnom chirurgickom zákroku a väčšina z nich (75 %) nemala žiadny reziduálny makroskopický nález. Odložený cytoreduktívny chirurgický zákrok malo 35 % pacientok a 82 % z nich nemalo žiadny reziduálny makroskopický nález. U siedmich pacientok so štádiom IV sa cytoreduktívna chirurgia nevykonala. Všetky pacientky dostali prvú líniu chemoterapie na báze platiny. Pri vstupe do štúdie nebol zistený žiadny dôkaz ochorenia (CR) definovaný skúšajúcim ako žiadny rádiologický dôkaz ochorenia a karcinómový antigén 125 (CA-125) v rámci normálneho rozmedzia u 73 % pacientov v skupine s olaparibom a 77 % v skupine s placebom. PR, definovaná ako prítomnosť akýchkoľvek merateľných alebo nemerateľných lézií na začiatku alebo zvýšenie CA-125, sa zaznamenala u 27 % pacientok v skupine s olaparibom a 23 % pacientok v skupine s placebom. Deväťdesiattri percent (93 %) pacientok bolo randomizovaných počas 8 týždňov od ich poslednej dávky chemoterapie na báze platiny. Pacientky, ktoré boli liečené bevacizumabom, boli zo štúdie vyradené, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti olaparibu u pacientok, ktoré dostávali predchádzajúcu liečbu bevacizumabom. U pacientok so somatickou mutáciou *BRCA* sú dostupné len veľmi obmedzené údaje.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), definované ako čas od randomizácie do progresie stanovenej podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím modifikovaných kritérií na hodnotenie odpovede pri solidných nádoroch (RECIST) verzie 1.1, alebo do úmrtia. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia (PFS2); celkové prežívanie (OS), čas od randomizácie do ukončenia liečby alebo úmrtia (TDT), čas od randomizácie do prvej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia (TFST) a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL). U pacientok sa hodnotil nádor pri vstupe do štúdie a každých 12 týždňov počas 3 rokov a potom každých 24 týždňov podľa dátumu randomizácie až do objektívneho rádiologického dôkazu progresie ochorenia.

Štúdia preukázala klinicky relevantné a štatisticky významné zlepšenie PFS podľa hodnotenia skúšajúceho pri olaparibe v porovnaní s placebom. PFS podľa hodnotenia skúšajúceho bolo podporené zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením (BICR) PFS. Deskriptívna analýza uskutočnená sedem rokov po randomizácii posledného pacienta preukázala klinicky významný prínos OS, numericky v prospech olaparibu. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 2 a na obrázku 1 a 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti u novodiagnostikovaných pacientok s pokročilým karcinómom ovárií s *BRC1/2m* v štúdiu SOLO1

	Olaparib 300 mg bd	Placebo ^c
PFS (51 % zrelosť)^a		
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	102 : 260 (39)	96 : 131 (73)
Medián času (mesiace)	NR	13,8
HR (95 % IS) ^b	0,30 (0,23 – 0,41)	
p-hodnota (2-stranná)	p<0,0001	
PFS2 (31 % zrelosť)		
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	69 : 260 (27)	52 : 131 (40)
Medián času (mesiace)	NR	41,9
HR (95 % IS) ^c	0,50 (0,35 – 0,72)	
p-hodnota (2-stranná)	p=0,0002	
OS (38 % zrelosť)^d		
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	84 : 260 (32)	65 : 131 (50)
Medián času (mesiace)	NR	75,2
HR (95 % IS) ^b	0,55 (0,40 – 0,76)	
TFST (60 % zrelosť)		
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	135 : 260 (52)	98 : 131 (75)
Medián času (mesiace)	64,0	15,1
HR (95 % IS) ^c	0,37 (0,28 – 0,48)	

^a Na základe Kaplanových-Meierových odhadov bol podiel pacientok bez progresie v 24. mesiaci 74 % v skupine s olaparibom oproti 35 % v skupine s placebom a v 36. mesiaci 60 % v skupine s olaparibom oproti 27 % v skupine s placebom; medián doby sledovania bol 41 mesiacov pre skupinu s olaparibom aj skupinu s placebom.

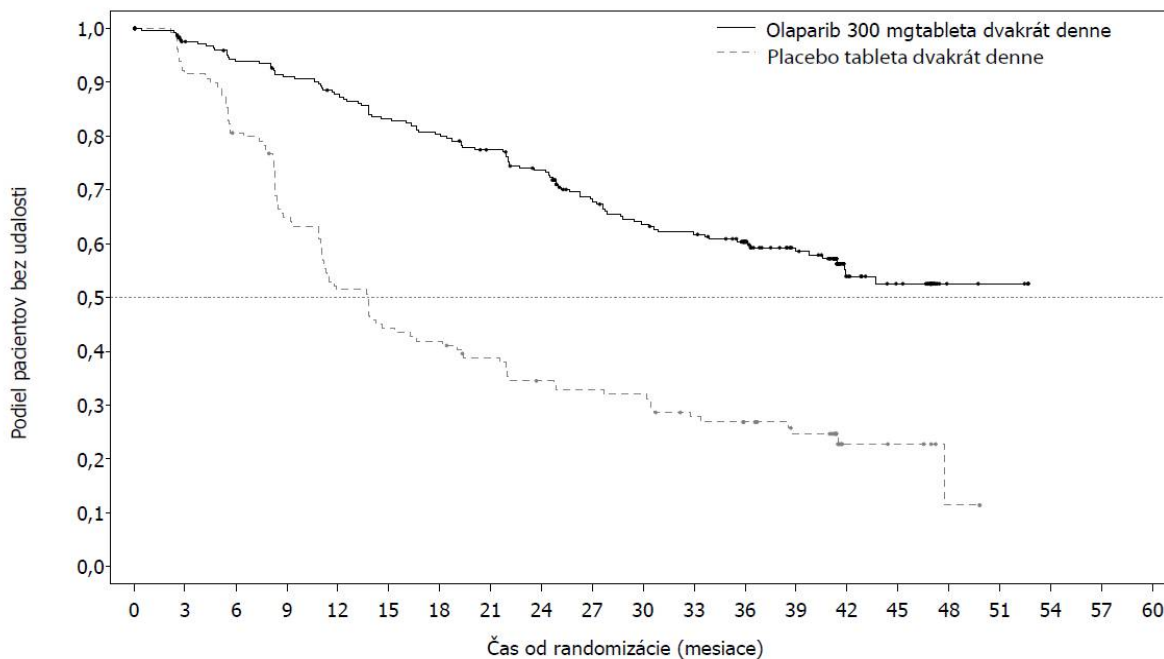
^b Hodnota <1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík zahŕňajúceho odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu (CR alebo PR) ako kovariát.

^c Z 97 pacientok v skupine s placebom, ktoré dostali následnú liečbu, 58 (60 %) dostalo inhibítor PARP.

^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov bol podiel pacientok nažive po 84 mesiacoch 67 % v skupine s olaparibom oproti 47 % v skupine s placebom.

bd Dvakrát denne; NR nedosiahol sa; IS interval spoľahlivosti; PFS prežívanie bez progresie; PFS2 čas do druhej progresie alebo úmrtia; OS celkové prežívanie; TFST čas od randomizácie do prvej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia.

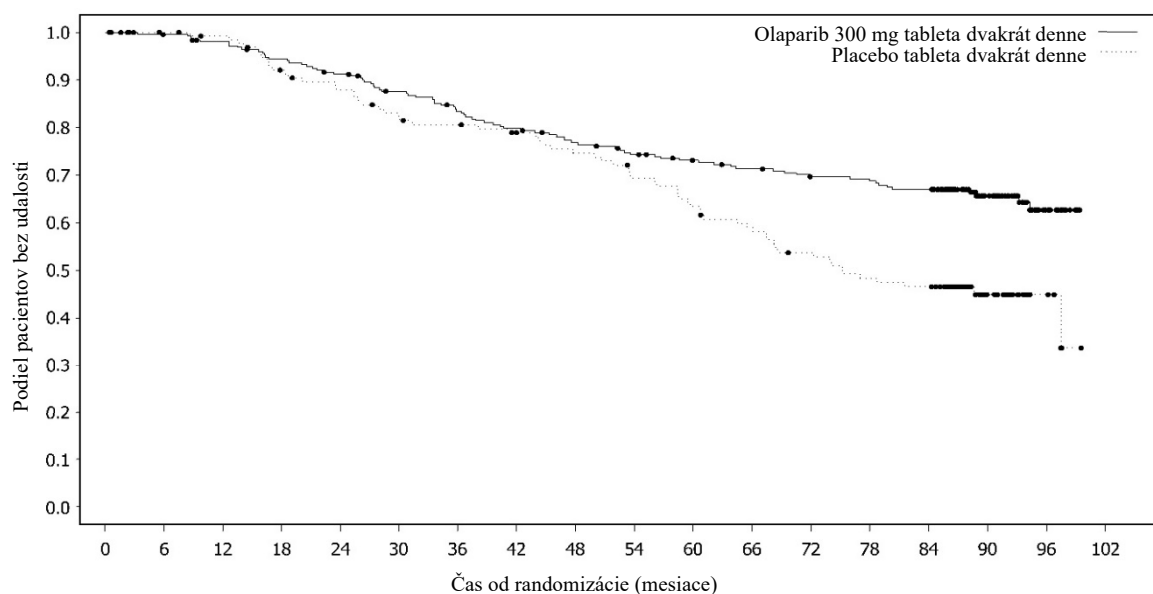
Obrázok 1 Štúdia SOLO1: Kaplanove-Meierove krivky PFS u novodiagnostikovaných pacientok s pokročilým karcinómom ovárií s *BRCA1/2m* (51 % zrelosť – hodnotenie skúšajúceho)



Počet pacientov v riziku:

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

Obrázok 2 Štúdia SOLO1: Kaplanove-Meierove krivky OS u novodiagnostikovaných pacientok s pokročilým karcinómom ovárií s *BRCA1/2m* (38 % zrelosť)



Počet pacientov v riziku:

Olaparib 300 mg tableta dvakrát denne	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo tableta dvakrát denne	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

V podskupinách pacientov rozdelených podľa dôkazu ochorenia pri vstupe do štúdie sa pozorovali konzistentné výsledky. Pacientky s CR definovanou skúšajúcim mali HR 0,34 (95 % IS 0,24-0,47); medián PFS sa nedosiahol pri olaparibe oproti 15,3 mesiacov pri placebe. V 24. mesiaci 68 % pacientok malo stále CR v skupine s olaparibom a 34 % pacientok v skupine s placebom; v 36. mesiaci 45 % pacientok malo stále CR v skupine s olaparibom a 22 % pacientok v skupine s placebom. Pacientky s PR mali pri vstupe do štúdie PFS HR 0,31 (95 % IS 0,18; 0,52; medián PFS 30,9 mesiacov pre olaparib oproti 8,4 mesiacov pre placebo). Pacientky s PR pri vstupe do štúdie buď dosiahli CR (15 % v skupine s olaparibom a 4 % v skupine s placebom v 24. mesiaci, pričom mali stále CR v 36. mesiaci) alebo mali ďalšiu PR/stabilizované ochorenie (43 % v skupine s olaparibom a 15 % v skupine s placebom v 24. mesiaci, 17 % v skupine s olaparibom a 15 % v skupine s placebom v 36. mesiaci). Podiel pacientok s progresiou počas 6 mesiacov po poslednej dávke chemoterapie na báze platiny bol 3,5 % pre olaparib a 8,4 % pre placebo.

Udržiavacia liečba rekurentného karcinómu ovárií citlivého na platínu (PSR)

Štúdia SOLO2

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby sa skúmali v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III u pacientok s rekurentným karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, PSR s germinatívnou mutáciou génu *BRCA1/2*. Štúdia porovnávala účinnosť udržiavacej liečby Lynparzou (300 mg [2 x 150 mg tableta] dvakrát denne) užívanej až do progresie ochorenia s podávaním placeba u 295 pacientok so seróznym alebo endometrioidným PSR karcinómom ovárií s vysokým gradingom (randomizácia 2:1: 196 užívalo olaparib a 99 placebo), ktoré odpovedali (CR alebo PR) na liečbu po absolvovaní chemoterapie obsahujúcej platínu.

Do štúdie boli zaradené pacientky, ktoré dostávali dva alebo viaceré režimy obsahujúce platínu a u ktorých došlo k relapsu ochorenia po >6 mesiacoch po absolvovaní ich predposlednej chemoterapie na báze platiny. Pacientky predtým nemohli užívať liečbu olaparibom alebo iným inhibítorom PARP. Pacientky predtým mohli užívať bevacizumab, s výnimkou režimu bezprostredne pred randomizáciou.

Všetky pacientky mali na začiatku dokázanú *gBRCA1/2m*. Pacientky s mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované buď v testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo centrálnym testovaním Myriad alebo v testovaní vzorky nádoru s použitím lokálneho testu. U 4,7 % (14/295) randomizovaných pacientok boli zistené rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 56 rokov. Primárnym nádorom u >80 % pacientok bol karcinóm ovárií. Najčastejším histologickým typom bol serózny (>90 %), endometrioidná histológia sa hlásila u 6 % pacientok. V skupine s olaparibom dostávalo 55 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 45 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. V skupine s placebom dostávalo 61 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 39 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Väčšina pacientok mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 (81 %), k dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientok s výkonnostným stavom 2 až 4. Interval bez liečby platinou bol u 60 % pacientok >12 mesiacov a u 40 % pacientok >6 – 12 mesiacov. Úplná odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu bola u 47 % pacientok a čiastočná u 53 % pacientok. V skupine s olaparibom v minulosti užívalo bevacizumab 17 % pacientok a v skupine s placebom 20 % pacientok.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS stanovené podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím RECIST verzie 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; a HRQoL.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ, čím sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS hodnoteného skúšajúcim pri olaparibe v porovnaní s placebom s HR 0,30 (95 % IS: 0,22 – 0,41; $p < 0,0001$; medián 19,1 mesiacov pre olaparib oproti 5,5 mesiacov pre placebo). PFS podľa hodnotenia skúšajúceho bolo podporené zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením PFS (HR

0,25; 95 % IS: 0,18 – 0,35; $p < 0,0001$; medián 30,2 mesiacov pre olaparib a 5,5 mesiacov pre placebo). Po 2 rokoch pretrvávalo 43 % pacientok liečených olaparibom bez progresie ochorenia v porovnaní s iba 15 % pacientok dostávajúcich placebo.

Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* v štúdií SOLO2 je uvedený v tabuľke 3 a na obrázku 3.

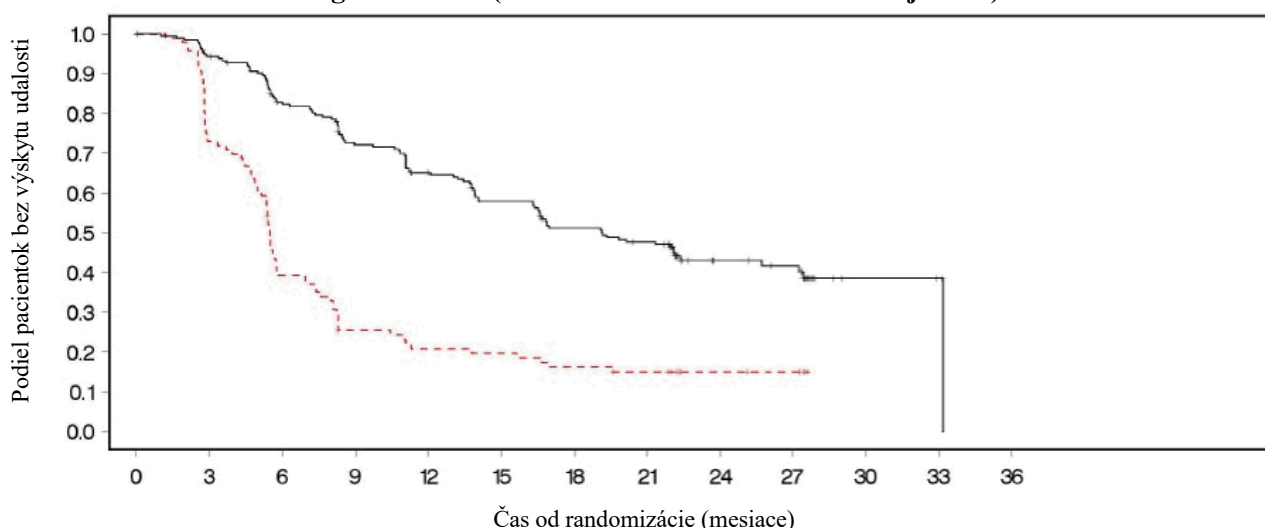
Tabuľka 3 Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* v štúdií SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta bd	Placebo
PFS (63 % zrelosť)		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	107 : 196 (55)	80 : 99 (81)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	19,1 (16,3 – 25,7)	5,5 (5,2 – 5,8)
HR (95 % IS) ^a	0,30 (0,22 – 0,41)	
Hodnota p (2-stranná)	$p < 0,0001$	

^a HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík zahŕňajúceho odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu (CR alebo PR) a čas do progresie ochorenia ($> 6 - 12$ mesiacov a > 12 mesiacov) počas liečby predposlednou chemoterapiou na báze platíny ako kovariáty.

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie; IS interval spoľahlivosti.

Obrázok 3 Štúdia SOLO2: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientok s PSR karcinómom ovárií s *gBRCA1/2m* (63 % zrelosť – hodnotenie skúšajúceho)



----- Placebo bd ----- Olaparib 300 mg bd

Počet pacientok v riziku:

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

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie

V rámci finálnej analýzy OS (61 % zrelosť) bol HR 0,74 (95 % IS: 0,54 – 1,00; $p = 0,0537$; medián 51,7 mesiacov pre olaparib oproti 38,8 mesiacov pre placebo), čím sa nedosiahla štatistická významnosť. Pri sekundárnych cieľových ukazovateľoch TFST a PFS2 sa pri olaparibe v porovnaní s placebom preukázalo pretrvávajúce a štatisticky významné zlepšenie. Výsledky OS, TFST a PFS2 sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 4.

Tabuľka 4 Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s gBRCA1/2m v štúdií SOLO2

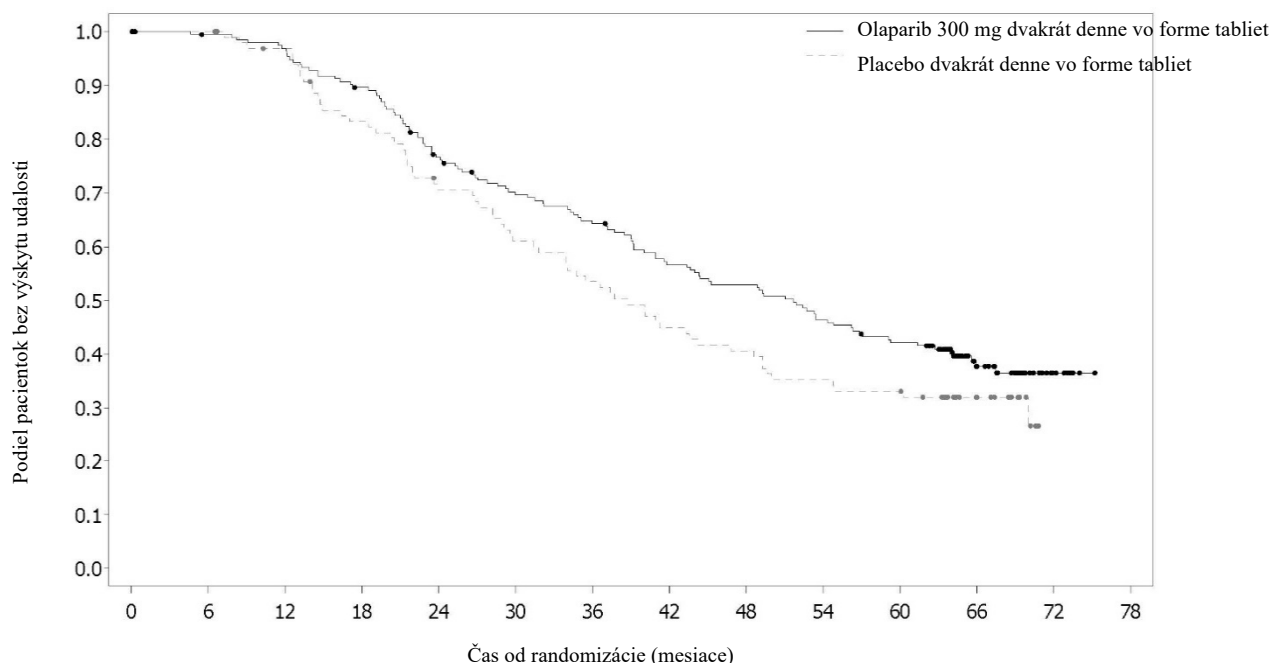
	Olaparib 300 mg tableta bd	Placebo
OS (61 % zrelosť)		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	116 : 196 (59)	65 : 99 (66)
Medián času (95 % IS), mesiace	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
HR (95 % IS) ^a	0,74 (0,54 – 1,00)	
Hodnota p (2-stranná)	p=0,0537	
TFST (71 % zrelosť)		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	139 : 196 (71)	86 : 99 (87)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	27,4 (22,6 – 31,1)	7,2 (6,3 – 8,5)
HR (95 % IS) ^a	0,37 (0,28 – 0,48)	
Hodnota p* (2-stranná)	p<0,0001	
PFS2 (40 % zrelosť)		
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	70 : 196 (36)	49 : 99 (50)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	NR (24,1 – NR)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (95 % IS) ^a	0,50 (0,34 – 0,72)	
Hodnota p (2-stranná)	p=0,0002	

* Neregulované vzhľadom na multiplicitu.

^a HR= pomer rizika. Hodnota <1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík zahŕňajúceho odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu (CR alebo PR) a čas do progresie ochorenia (>6 - 12 mesiacov a >12 mesiacov) počas liečby predposlednou chemoterapiou na báze platíny ako kovariáty.

bd dvakrát denne; NR nedosiahol sa; IS interval spoľahlivosti; PFS2 čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia; TFST čas od randomizácie do prvej následnej liečby alebo úmrtia.

Obrázok 4 Štúdia SOLO2: Kaplanova-Meierova krivka OS u pacientok s PSR karcinómom ovárií s gBRCA1/2m (61 % zrelosť)



Počet pacientok v riziku:

Olaparib 300 mg dvakrát denne vo forme tabliet

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

Placebo dvakrát denne vo forme tabliet

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

Pacientky, ktoré do skúšania vstúpili s merateľným ochorením (cieľové lézie na začiatku), dosiahli v skupine s Lynparzou mieru objektívnej odpovede 41 % oproti 17 % v skupine s placebom. Spomedzi pacientok liečených Lynparzou, ktoré do štúdie vstúpili s dôkazom ochorenia (cieľové alebo necieľové lézie na začiatku), sa u 15,0 % dosiahla úplná odpoveď v porovnaní s 9,1 % pacientok dostávajúcich placebo.

V čase analýzy PFS bol medián dĺžky trvania liečby 19,4 mesiacov pre olaparibu a 5,6 mesiacov pre placebo. Väčšina pacientok pokračovala so začiatočnou dávkou olaparibu 300 mg dvakrát denne. Výskyt prerušenia dávkovania, zníženia dávky a ukončenia liečby kvôli nežiaducej udalosti bol 45,1 %, 25,1 % a 10,8 %, v uvedenom poradí. Prerušenia dávkovania sa najčastejšie vyskytli počas prvých 3 mesiacov a zníženia dávky počas prvých 3 – 6 mesiacov liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania alebo zníženiu dávky boli anémia, nauzea a vracanie.

Údaje výsledkov hlásených pacientkami (patient-reported outcome, PRO), hodnotených pomocou zmeny TOI hodnotenia FACT-O oproti východiskovej hodnote, nenaznačujú pri pacientkach liečených olaparibom v porovnaní s placebom žiadny rozdiel.

Štúdia 19 (D0810C00019)

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby u pacientok s PSR karcinómom ovárií, vrátane Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, po liečbe dvoma alebo viacerými režimami obsahujúcimi platínu, sa skúmali vo veľkom randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy II (štúdia 19). Štúdia porovnávala účinnosť udržiavacej liečby Lynparzou užívanou až do progresie ochorenia s podávaním placeba u 265 (136 užívalo olaparibu a 129 placebo) pacientok s PSR seróznym karcinómom ovárií s vysokým gradingom, ktoré odpovedali (CR alebo PR) na liečbu po absolvovaní chemoterapie obsahujúcej platínu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím RECIST verzie 1.0. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali OS, mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR) definovanú ako potvrdená CR/PR + stabilizované ochorenie (stable disease, SD), HRQoL a príznaky súvisiace s ochorením. Vykonali sa tiež exploratívne analýzy TFST a TSST.

Do štúdie boli zaradené pacientky, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po >6 mesiacoch po absolvovaní ich predposlednej chemoterapie na báze platíny. Zahrnutie do štúdie nevyžadovalo dôkaz mutácie *BRCA1/2* (stav mutácie *BRCA* bol u niektorých pacientok stanovený retrospektívne). Pacientky predtým nemohli užívať liečbu olaparibom alebo iným inhibítorom PARP. Pacientky predtým mohli užívať bevacizumab, s výnimkou režimu bezprostredne pred randomizáciou. Po progresii počas liečby olaparibom nebola povolená opakovaná liečba olaparibom.

Pacientky s mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované buď v testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo centrálnym testovaním Myriad alebo v testovaní vzorky nádoru s použitím testu vykonaného spol. Foundation Medicine. U 7,4 % (10/136) randomizovaných pacientok boli zistené rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 59 rokov. Primárnym nádorom u 86 % pacientok bol karcinóm ovárií. V skupine s olaparibom dostávalo 44 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 56 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. V skupine s placebom dostávalo 49 % pacientok iba 2 predchádzajúce línie liečby, pričom 51 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Väčšina pacientok mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 (77 %), k dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientok s výkonnostným stavom 2 až 4. Interval bez liečby platínou bol u 60 % pacientok >12 mesiacov a u 40 % pacientok 6 – 12 mesiacov. Úplná odpoveď na predchádzajúcu chemoterapiu obsahujúcu platínu bola u 45 % pacientok a čiastočná odpoveď u 55 % pacientok. V skupine s olaparibom v minulosti užívalo bevacizumab 6 % pacientok a v skupine s placebom 5 % pacientok.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľ, čím sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS v celkovej populácii pri olaparibe v porovnaní s placebom s HR 0,35 (95 % IS: 0,25 – 0,49; $p < 0,00001$; medián 8,4 mesiacov pre olaparib oproti 4,8 mesiacov pre placebo). V rámci finálnej analýzy OS (ukončenie zberu údajov [data cut off, DCO] 9. mája 2016) pri 79 % zrelosti bol pomer rizika porovnávajúci olaparib a placebo 0,73 (95 % IS: 0,55 – 0,95; $p = 0,02138$ [nedosiahla vopred špecifikovanú hladinu významnosti $< 0,0095$]; medián 29,8 mesiacov pre olaparib oproti 27,8 mesiacov pre placebo). V skupine s liečbou olaparibom 23,5 % ($n = 32/136$) pacientok pokračovalo v liečbe počas ≥ 2 rokov v porovnaní s 3,9 % ($n = 5/128$) pacientok v skupine s placebom. Napriek tomu, že počty pacientok boli obmedzené, 13,2 % ($n = 18/136$) pacientok v skupine s liečbou olaparibom pokračovalo v liečbe počas ≥ 5 rokov v porovnaní s 0,8 % ($n = 1/128$) pacientok v skupine s placebom.

Vopred plánovaná analýza podskupín identifikovala pacientky s karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* ($n = 136$; 51,3 %; vrátane 20 pacientok s identifikovanou somatickou nádorovou mutáciou *BRCA1/2*) ako podskupinu, ktorá z udržiavacej liečby olaparibom čerpala najväčší klinický prínos. Prínos sa pozoroval tiež u pacientok s *BRCA1/2* wild-type/variantmi nejasnej významnosti (*BRCA1/2 wt/VUS*), hoci menšieho rozsahu. Pre analýzy podskupín nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.

Súhrn primárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19 je uvedený v tabuľke 5 a pre všetky pacientky v štúdiu 19 v tabuľke 5 a na obrázku 5.

Tabuľka 5 Súhrn primárnych cieľových výsledkov u všetkých pacientok s PSR karcinómom ovárií a pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19

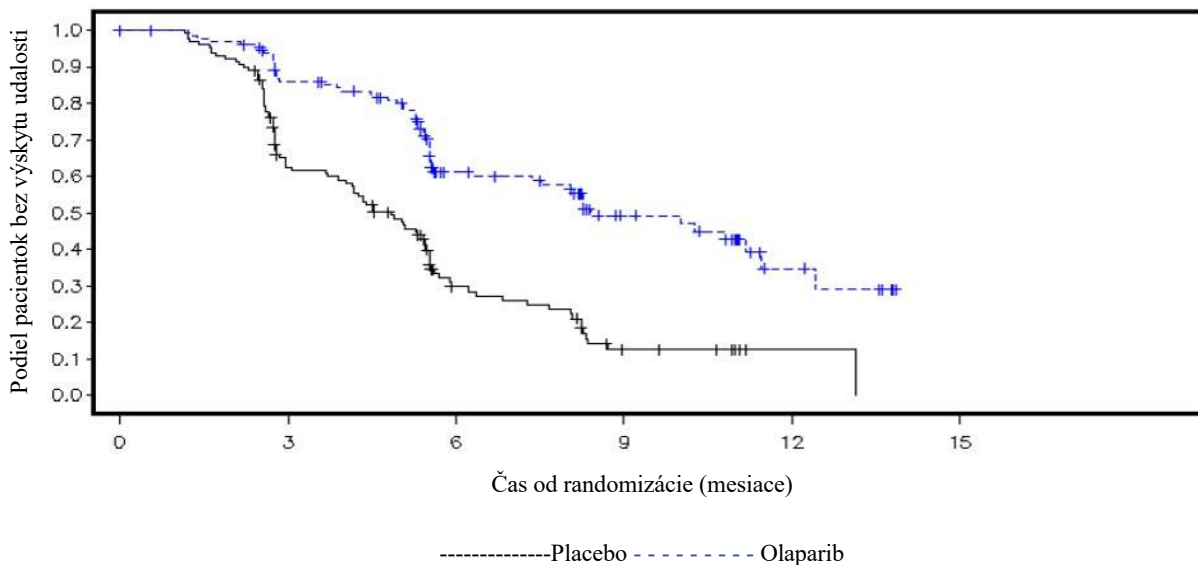
	Všetky pacientky ^a		S mutáciou <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
PFS – DCO 30. jún 2010						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	60 : 136 (44)	94 : 129 (73)	26 : 74 (35)	46 : 62 (74)	32 : 57 (56)	44 : 61 (72)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	8,4 (7,4 – 11,5)	4,8 (4,0 – 5,5)	11,2 (8,3 – NR)	4,3 (3,0 – 5,4)	7,4 (5,5 – 10,3)	5,5 (3,7 – 5,6)
HR (95 % IS) ^b	0,35 (0,25 – 0,49)		0,18 (0,10 – 0,31)		0,54 (0,34 – 0,85)	
Hodnota p (2-stranná)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Všetky pacientky zahŕňajú nasledujúce podskupiny: pacientky s mutáciou *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* a neznámym stavom *BRCA1/2* (11 pacientok s neznámym stavom, ktoré nie sú uvedené v tabuľke ako samostatná podskupina).

^b HR= pomer rizika. Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík s faktormi pre liečbu, etnickú príslušnosť, citlivosť na platínu a odpoveď na poslednú liečbu platínou.

PFS prežívanie bez progresie; DCO ukončenie zberu údajov; IS interval spoľahlivosti; NR nedosiahol sa.

Obrázok 5 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky PFS vo FAS (58 % zrelosť – hodnotenie skúšajúceho) DCO 30. jún 2010



Počet pacientok v riziku:							
136	106	53	24	7	0	Olaparib	
129	72	24	7	1	0	Placebo	

DCO ukončenie zberu údajov; FAS úplná analyzovaná skupina; PFS prežívanie bez progresie

Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19 je uvedený v tabuľke 6 a pre všetky pacientky v štúdiu 19 v tabuľke 6 a na obrázku 6.

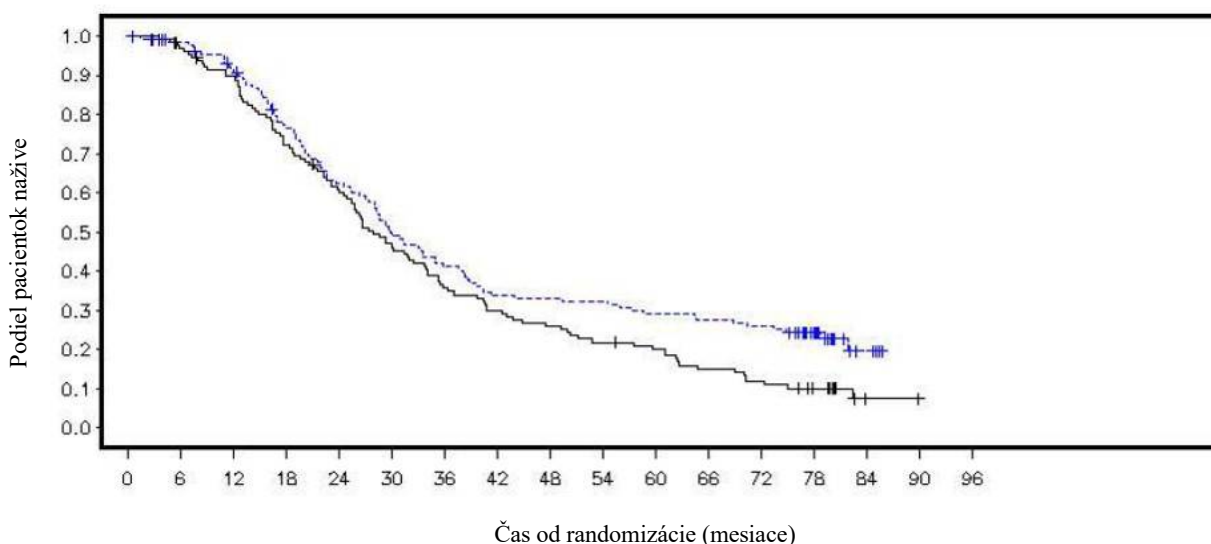
Tabuľka 6 Súhrn kľúčových sekundárnych cieľových výsledkov u všetkých pacientok s PSR karcinómom ovárií a pacientok s PSR karcinómom ovárií s mutáciou *BRCA1/2* a *BRCA1/2 wt/VUS* v štúdiu 19

	Všetky pacientky ^a		S mutáciou <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
OS - DCO 9. máj 2016						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	98 : 136 (72)	112 : 129 (87)	49 : 74 (66)	50 : 62 (81) ^c	45 : 57 (79)	57 : 61 (93)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	29,8 (26,9 – 35,7)	27,8 (24,9 – 33,7)	34,9 (29,2 – 54,6)	30,2 (23,1 – 40,7)	24,5 (19,8 – 35,0)	26,6 (23,1 – 32,5)
HR (95 % IS) ^b	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 – 1,25)	
Hodnota p* (2- stranná)	p= 0,02138		p= 0,02140		p= 0,39749	
TFST – DCO 9. máj 2016						
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	106 : 136 (78)	124 : 128 (97)	55 : 74 (74)	59 : 62 (95)	45 : 57 (83)	60 : 61 (98)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	13,3 (11,3 – 15,7)	6,7 (5,7 – 8,2)	15,6 (11,9 – 28,2)	6,2 (5,3 – 9,2)	12,9 (7,8 – 15,3)	6,9 (5,7 – 9,3)
HR (95 % IS) ^b	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 – 0,49)		0,45 (0,30 – 0,66)	
Hodnota p* (2- stranná)	p<0,00001		p<0,00001		p= 0,00006	

- * Pre analýzy podskupín alebo pre TFST u všetkých pacientok nebola zavedená žiadna stratégia s ohľadom na viacnásobné testovanie.
- ^a Všetky pacientky zahŕňajú nasledujúce podskupiny: pacientky s mutáciou *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* a neznámym stavom *BRCA1/2* (11 pacientok s neznámym stavom, ktoré nie sú uvedené v tabuľke ako samostatná podskupina).
- ^b HR= pomer rizika. Hodnota <1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík s faktormi pre liečbu, etnickú príslušnosť, citlivosť na platínu a odpoveď na poslednú liečbu platínou.
- ^c Približne štvrtina pacientok dostávajúcich placebo v podskupine s mutáciou *BRCA* (14/62; 22,6 %) následne dostávala liečbu inhibítorom PARP.

OS celkové prežívanie; DCO ukončenie zberu údajov; IS interval spoľahlivosti; TFST čas od randomizácie do začiatku prvej následnej liečby alebo úmrtia.

Obrázok 6 Štúdia 19: Kaplanove-Meierove krivky OS vo FAS (79 % zrelosť) DCO 9. máj 2016



Počet pacientok v riziku: -----Placebo - - - - - olaparib

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

DCO ukončenie zberu údajov; FAS úplná analyzovaná skupina; OS celkové prežívanie

V čase analýzy PFS bol medián dĺžky trvania liečby 8 mesiacov pre olaparib a 4 mesiace pre placebo. Väčšina pacientok pokračovala so začiatočnou dávkou olaparibu. Výskyt prerušenia dávkovania, zníženia dávky a ukončenia liečby kvôli nežiaducej udalosti bol 34,6 %, 25,7 % a 5,9 %, v uvedenom poradí. Prerušenia dávkovania a zníženia dávky sa najčastejšie vyskytli počas prvých 3 mesiacov liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania alebo zníženiu dávky boli nauzea, anémia, vracanie, neutropénia a únava. Výskyt nežiaducich reakcií anémie bol 22,8 % (7,4 % CTCAE stupňa ≥ 3).

Údaje výsledkov hlásených pacientkami (PRO), hodnotených pomocou zlepšenia a zhoršujúcich sa mier TOI a FACT-O total, nenaznačujú pri pacientkach liečených olaparibom v porovnaní s placebom žiadny rozdiel.

Štúdia OPINION

OPINION, multicentrické skúšanie fázy IIIb s jednou liečebnou skupinou, skúmalo olaparib ako udržiavaciu liečbu u pacientok s PSR karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu po liečbe dvoma alebo viacerými líniami chemoterapie obsahujúcej platínu, ktoré nemali známu škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu *gBRCA*. Do štúdie boli zaradené pacientky, ktorých ochorenie odpovedalo (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu na báze platíny. Celkovo 279 pacientok bolo zaradených do tejto štúdie a dostávalo liečbu olaparibom až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Na základe centrálného testovania malo 90,7 % potvrdený non-*gBRCA*m stav, okrem toho 9,7 % bolo identifikovaných ako *sBRCA*m.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS na základe hodnotenia skúšajúceho s použitím kritérií RECIST 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali OS.

Olaparib, keď sa používa ako udržiavacia liečba, preukázal klinickú účinnosť u pacientok s PSR karcinómom ovárií bez *gBRCAm*. Vo finálnej analýze celkového prežívania (DCO 17. september 2021) mali OS údaje 52,3 %-nú zrelosť.

Súhrn primárnych a sekundárnych cieľových výsledkov týkajúcich sa PFS a OS u pacientok s PSR karcinómom ovárií bez *gBRCAm* v štúdiu OPINION je uvedený v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Súhrn kľúčových cieľových výsledkov pre pacientky s PSR karcinómom ovárií bez *gBRCAm* v štúdiu OPINION

	Olaparib 300 mg tableta bd
PFS (75% zrelosť) (DCO 2. október 2020)	
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	210 : 279 (75,3)
Medián PFS (95 % IS), mesiace ^a	9,2 (7,6; 10,9)
OS (52,3% zrelosť) (DCO 17. september 2021)	
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	146 : 279 (52,3)
Medián OS (95 % IS), mesiace ^a	32,7 (29,5; 35,3)

^a Vypočítané pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

Intervaly spoľahlivosti pre medián PFS a OS sú vypočítané pomocou Brookmeyerovej-Crowleyovej metódy.

bd dvakrát denne; PFS prežívanie bez progresie; OS celkové prežívanie; DCO ukončenie zberu údajov; IS interval spoľahlivosti.

Prvá línia udržiavacej liečby HRD pozitívneho, pokročilého karcinómu ovárií

Štúdia PAOLA-1

PAOLA-1 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované multicentrické skúšanie fázy III porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť Lynparzy (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denne) v kombinácii s bevacizumabom (15 mg/kg telesnej hmotnosti podávaných každé 3 týždne vo forme intravenózneho infúzie) oproti placebo plus bevacizumab pri udržiavacej liečbe pokročilého (FIGO štádium III – IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradíngom, po ukončení chemoterapie prvej línie na báze platiny spolu s bevacizumabom. Liečba bevacizumabom trvala celkovo až do 15 mesiacov/22 cyklov vrátane obdobia kombinovanej liečby s chemoterapiou a udržiavacej liečby.

V tejto štúdiu bolo randomizovaných 806 pacientok (randomizácia v pomere 2:1: 537 s olaparibom/bevacizumabom : 269 s placebo/bevacizumabom), ktoré nemali žiadny dôkaz ochorenia (no evidence of disease, NED) v dôsledku úplnej chirurgickej resekcie alebo ktoré dosiahli úplnú odpoveď (CR) alebo čiastočnú odpoveď (PR) po ukončení chemoterapie prvej línie na báze platiny spolu s bevacizumabom. Pacientky absolvovali minimálne 4 a maximálne 9 cyklov, pričom väčšina (63 %) dostala 6 cyklov chemoterapie prvej línie na báze platiny-taxánu, vrátane minimálne 2 cyklov liečby bevacizumabom v kombinácii s 3 poslednými cyklami chemoterapie. Medián počtu cyklov bevacizumabu pred randomizáciou bol 5.

Pacientky boli stratifikované podľa výsledku liečby prvej línie (načasovanie a výsledok cytoreduktívneho chirurgického zákroku a odpoveď na chemoterapiu na báze platiny) a stavu *tBRCAm* stanoveného prospektívnym lokálnym testom. Pacientky pokračovali v liečbe bevacizumabom vo forme udržiavacej liečby a po minimálne 3 týždňoch a maximálne po 9 týždňoch po absolvovaní ich poslednej dávky chemoterapie začali liečbu Lynparzou. Liečba Lynparzou pokračovala do progresie základného ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 2 rokov. Pacientky, ktoré podľa názoru ošetrojúceho lekára mohli získať ďalší prínos z nepretržitej liečby, mohli byť liečené dlhšie ako 2 roky.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti vyvážené medzi oboma skupinami v ITT populácii a v podskupinách definovaných biomarkermi podľa *tBRCAm* (definované prospektívne a retrospektívne), GIS a nálezom HRD (definovaný v tejto štúdii kombináciou oboch biomarkerov). Medián veku pacientok bol celkovo 61 rokov. Väčšina pacientok v oboch skupinách mala výkonnostný stav ECOG 0 (70 %). Primárnym nádorom u 86 % pacientok bol karcinóm ovárií. Najčastejším histologickým typom bol serózny (96 %) a endometrioidná histológia sa zaznamenala u 2 % pacientok. U väčšiny pacientok bolo diagnostikované FIGO štádium IIIC (63 %). Všetky pacientky dostali liečbu prvej línie na báze platiny a bevacizumabu. Pacientky neboli obmedzené výsledkom chirurgického zákroku, pričom 63 % absolvovalo kompletnú cytoredukciu v rámci počiatočného alebo intervalového cytoreduktívneho chirurgického zákroku a 37 % malo reziduálny makroskopický nález. Tridsať percent (30 %) pacientok v oboch skupinách vykazovalo v rámci skríningu *tBRCAm*. Demografické a východiskové charakteristiky v podskupinách biomarkerov boli konzistentné s charakteristikami v ITT populácii. V podskupine s pozitívnym nálezom HRD malo 65 % pacientok kompletnú cytoredukciu a 35 % pacientok malo reziduálne makroskopické ochorenie. V celkovej populácii zaradených pacientok malo 30 % pacientok v oboch skupinách *tBRCAm* (škodlivú/patogénnu mutáciu) v skríningu lokálnym testovaním a u 4 % pacientok bol stav *BRCAm* neznámy. Retrospektívna analýza dostupných klinických vzoriek sa uskutočnila u 97 % pacientok na potvrdenie stavu *tBRCAm* a na stanovenie skóre genómovej nestability ako to je popísané vyššie. Spomedzi pacientok bez *tBRCAm* malo 29 % (19 % celkovej populácie) pacientok pozitívne GIS vopred definované v tejto štúdii ako kompozitné skóre ≥ 42 . V prípade kombinácie *tBRCAm* stavu a pozitívneho GIS predstavovali pacientky s nádormi s pozitívnym nálezom HRD, s negatívnym nálezom HRD a neznámym stavom HRD 48 %, 34 % a 18 % celkovej populácie pacientok.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), definované ako čas od randomizácie do progresie stanovenej podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím modifikovaných kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) verzie 1.1, alebo do úmrtia. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia (PFS2), celkové prežívanie (OS), čas od randomizácie do prvej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia (TFST) a kvalita života súvisiaca so zdravím (health related quality of life, HRQoL). U pacientok sa hodnotil nádor pomocou RECIST 1.1 pri vstupe do štúdie a každých 24 týždňov (CT/MRI po 12 týždňoch v prípade klinickej progresie alebo progresie podľa CA-125) počas až 42 mesiacov alebo až do objektívneho rádiologického dôkazu progresie ochorenia.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ v ITT populácii, čím preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS podľa hodnotenia skúšajúceho pri olaparibe/bevacizumabe v porovnaní s placebom/bevacizumabom (HR 0,59; 95 % IS 0,49 – 0,72; $p < 0,0001$ s mediánom 22,1 mesiacov pre olaparib/bevacizumab oproti 16,6 mesiacov pre placebo/bevacizumab). Toto bolo v súlade s BICR analýzou PFS. Avšak, pacientky definované ako pozitívne na biomarkery (*tBRCAm*, GIS, pozitívny nález HRD definovaný ako *tBRCAm* a/alebo pozitívne GIS) získali väčšinu výhod.

Finálna analýza PFS2 (DCO 22. marec 2020, 53 % zrelosť) v celkovej populácii bola štatisticky významná (HR 0,78, 95 % IS 0,64 – 0,95, $p=0,0125$ s mediánom 36,5 mesiacov pre olaparib/bevacizumab oproti 32,6 mesiacov pre placebo/bevacizumab).

Vo finálnej analýze OS (DCO 22. marec 2022) u pacientok s pozitívnym nálezom HRD (*tBRCAm* a/alebo GIS) bolo numerické zlepšenie OS pre olaparib/bevacizumab v porovnaní s placebom/bevacizumabom (tabuľka 8).

V rámci *tBRCAm* ako randomizovanej podskupiny (241/806 pacientok) bol medián PFS pre skupinu s olaparibom/bevacizumabom 37,2 mesiacov oproti 22,0 mesiacov pre skupinu s placebom/bevacizumabom (HR = 0,34; 95 % IS 0,23; 0,51). Vo finálnej analýze celkového prežívania (DCO 22. marec 2022) *tBRCAm* ako randomizovaná podskupina preukázala numerické zníženie rizika úmrtia pre olaparib/bevacizumab v porovnaní s placebom/bevacizumabom (HR 0,63; 95 % IS 0,41; 0,97).

Výsledky účinnosti v analýzach iných podskupín biomarkerov na základe retrospektívne analyzovaných vzoriek nádorov sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti u pacientok s pozitívnym nálezom deficiencie homológnej rekombinácie (HRD) definovaným ako *tBRCAm* a/alebo GIS u pacientok s pokročilým karcinómom ovárií v štúdiu PAOLA-1

	<i>tBRCAm</i> ^{*,c} (n = 235)		GIS pozitívne (HRD pozitívny okrem <i>tBRCAm</i>) ^{*,d} (n = 152)		HRD pozitívny [*] (n = 387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
PFS, hodnotenie skúšajúceho (46% zrelosť) DCO 22. marec 2019^a						
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	44 : 158 (28)	52 : 77 (68)	43 : 97 (44)	40 : 55 (73)	87 : 255 (34)	92 : 132 (70)
Medián času (mesiace)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95 %) IS ^b	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0,28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	
PFS2, hodnotenie skúšajúceho (40 % zrelosť) DCO 22. marec 2020						
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	44 : 158 (28)	37 : 77 (48)	41 : 97 (42)	33 : 55 (60)	85 : 255 (33)	70 : 132 (53)
Medián času (mesiace)	NR	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95 %) IS ^b	0,53 (0,34; 0,82)		0,60 (0,38; 0,96)		0,56 (0,41; 0,77)	
Finálne OS (42 % zrelosť) DCO 22. marec 2022						
Počet udalostí: celkový počet pacientok (%)	49 : 158 (31,0)	37 : 77 (48,1)	44 : 97 (45,4)	32 : 55 (58,2)	93 : 255 (36,5)	69 : 132 (52,3)
Medián času (mesiace)	75,2	66,9	NR	52,0	75,2	57,3
HR (95 %) IS ^b	0,57 (0,37; 0,88)		0,71 (0,45; 1,13)		0,62 (0,45; 0,85)	

* Vopred plánovaná podskupina

^a Na základe Kaplanových-Meierových odhadov bol podiel pacientok, ktoré boli bez progresie v 12. a 24. mesiaci 89 % a 66 % pri olaparibe/bevacizumabe oproti 71 % a 29 % pri placebe/bevacizumabe.

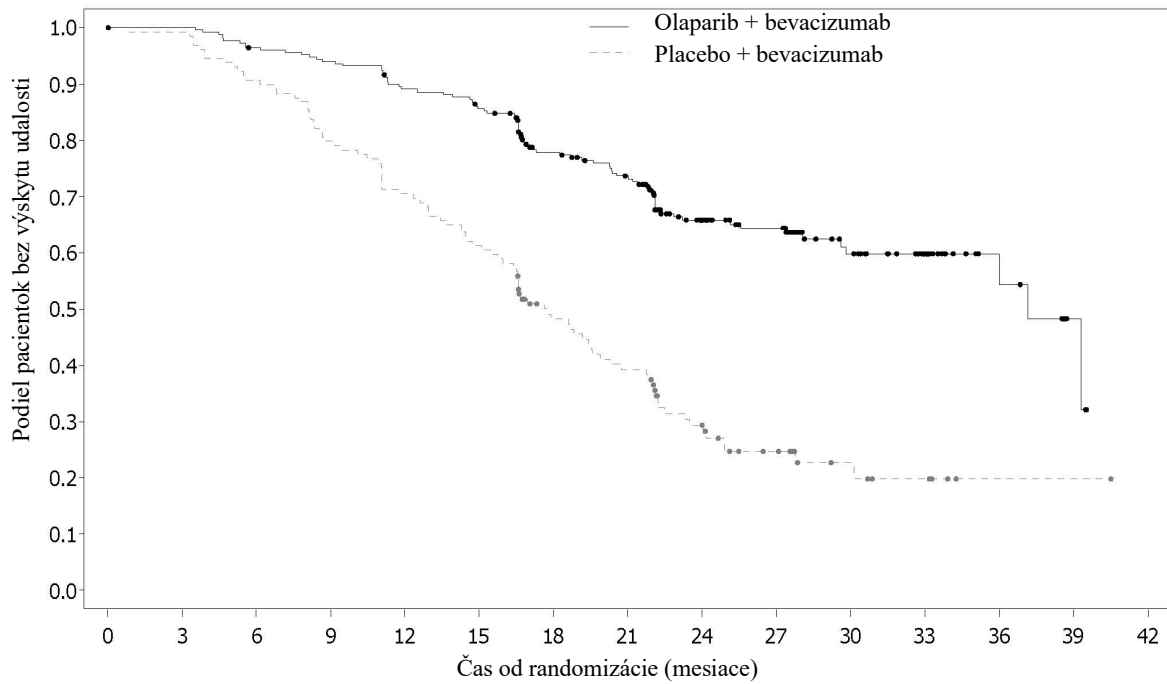
^b Hodnota < 1 je v prospech olaparibu. Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík stratifikovaného podľa výsledku liečby prvej línie v rámci skríningu a stavu *tBRCA* podľa skríninového laboratória.

^c Stav *tBRCAm* testovaním Myriad

^d Pozitívny nález HRD s výnimkou *tBRCAm* bol definovaný ako skóre genómovej nestability (GIS) testovaním Myriad ≥ 42 (vopred špecifikovaná medzná hodnota)

IS interval spoľahlivosti; HR pomer rizika; NR nedosiahol sa

Obrázok 7 Štúdia PAOLA-1: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientok s HRD pozitívnym, pokročilým karcinómom ovárii v štúdiu PAOLA-1 (46 % zrelosť – hodnotenie skúšajúceho)

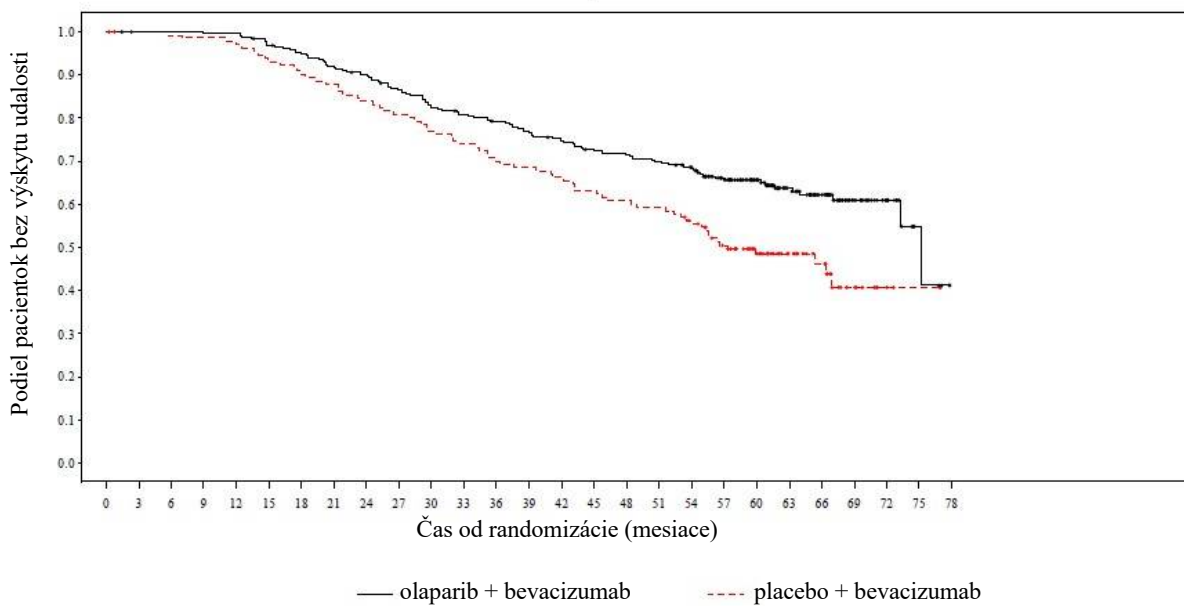


Počet pacientok v riziku:

Olaparib + bevacizumab

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

Obrázok 8 PAOLA-1: Kaplanova-Meierova krivka, finálne celkové prežívanie podľa pozitívneho nálezu HRD (vrátane *tBRCA*m) (DCO 22. marec 2022)



Počet pacientok v riziku:

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	olaparib + bevacizumab
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 + bevacizumab

Adjuvantná liečba vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnou mutáciou BRCA
Štúdia OlympiA

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako adjuvantnej liečby u pacientov s vysokorizikovým karcinómom prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2*, HER2 negatívnym, ktorí podstúpili definitívnu lokálnu liečbu a neoadjuvantnú alebo adjuvantnú chemoterapiu sa skúmali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdii fázy III s paralelnými skupinami (OlympiA). Vyžadovalo sa, aby pacienti absolvovali minimálne 6 cyklov neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny, taxány alebo oboje. Predchádzajúca liečba platinou ako liečba karcinómu (napr. ovárií) alebo ako adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba karcinómu prsníka bola povolená. Pacienti s vysokorizikovým karcinómom prsníka v skorom štádiu boli definovaní nasledovne:

- pacienti, ktorí dostávali predchádzajúcu neoadjuvantnú chemoterapiu: pacienti buď s triple negatívnym (TNBC) alebo HER2 pozitívnym karcinómom prsníka museli mať v čase chirurgického zákroku reziduálny invazívny karcinóm a/alebo resekované lymfatické uzliny (nepatologická úplná odpoveď). Navyše, pacienti s HER2 pozitívnym karcinómom prsníka museli mať CPS&EG skóre ≥ 3 , ktoré sa určovalo na základe klinického štádia pred liečbou a patologického štádia po liečbe (CPS), stavu estrogénových receptorov (ER) a histologického gradingu ako je uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Požiadavky na bodové hodnotenie pre zaradenie do štúdie – štádium karcinómu prsníka, stav receptorov a skóre gradingu*

Štádium/charakteristika		Body
Klinické štádium (pred liečbou)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patologické štádium (po liečbe)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Stav receptorov	ER pozitívny	0
	ER negatívny	1
Nukleárny grading	Nukleárny stupeň 1-2	0
	Nukleárny stupeň 3	1

* U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory sa vyžadovalo celkové skóre ≥ 3 .

- pacienti, ktorí dostávali predchádzajúcu adjuvantnú chemoterapiu: pacienti s triple negatívnym karcinómom prsníka (TNBC) museli mať ochorenie s pozitívnymi uzlinami alebo ochorenie s negatívnymi uzlinami s ≥ 2 cm primárnym nádorom; HR pozitívni, HER2 negatívni pacienti museli mať ≥ 4 patologicky potvrdené pozitívne lymfatické uzliny.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na užívanie buď olaparibu 300 mg (2 x 150 mg tableta) dvakrát denne (n = 921) alebo placebo (n = 915). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu hormonálnych receptorov (HR pozitívny/HER2 negatívny oproti TNBC), podľa predchádzajúcej neoadjuvantnej oproti adjuvantnej chemoterapie a podľa predchádzajúceho užívania platiny pre súčasný karcinóm prsníka (áno oproti nie). Liečba pokračovala počas 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacienti s HR pozitívnymi nádormi dostávali aj endokrinnú terapiu.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez invazívneho ochorenia (invasive disease free survival, IDFS), definované ako čas od randomizácie do dátumu prvej rekurencie, pričom rekurencia je definovaná ako lokálno-regionálna rekurencia, vzdialená rekurencia, kontralaterálny invazívny karcinóm prsníka, nový karcinóm alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny. Sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, prežívanie bez vzdialeného ochorenia (distant disease free survival, DDFS; definované ako čas od randomizácie až do dôkazu prvej vzdialenej rekurencie karcinómu prsníka), incidenciu nových primárnych kontralaterálnych karcinómov prsníka (invazívne a neinvazívne), nového primárneho karcinómu ovárií, nového primárneho karcinómu Fallopiovej trubice a nového primárneho peritoneálneho karcinómu a výsledky hlásené pacientom (patient reported outcomes, PRO) s použitím dotazníkov FACIT-Fatigue a EORTC QLQ-C30.

Na stanovenie spôsobilosti na zaradenie do štúdie sa využilo centrálné testovanie v laboratóriu Myriad alebo lokálne testovanie *gBRCA*, ak bolo k dispozícii. Pacienti zahrnutí na základe výsledkov lokálneho testu *gBRCA* poskytli vzorku na retrospektívne potvrdzujúce testovanie. Spomedzi 1 836 pacientov zahrnutých do štúdie OlympiA malo 1 623 pacientov potvrdenú *gBRCA* centrálnym testovaním, buď prospektívne alebo retrospektívne.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi oboma liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 42 rokov. Šesťdesiatšesť percent (67 %) pacientov bolo bielej, 29 % bolo ázijskej a 2,6 % bolo čiernej rasy. Dvaja pacienti (0,2 %) v skupine s olaparibom a štyria pacienti (0,4 %) v skupine s placebom boli mužského pohlavia. Šesťdesiatjeden percent (61 %) pacientov bolo v premenopauzálnom veku. Osemdesiatdeväť percent (89 %) malo výkonnostný stav (performance status, PS) podľa ECOG 0 a 11 % malo ECOG PS 1. Osemdesiatdva percent (82 %) pacientov malo TNBC a 18 % malo HR pozitívne ochorenie. Päťdesiat percent (50 %) pacientov dostávalo predchádzajúcu neoadjuvantnú chemoterapiu a 50 % dostávalo predchádzajúcu adjuvantnú chemoterapiu. Deväťdesiatštyri percent (94 %) pacientov dostávalo antracyklín a taxán. Celkovo dvadsaťšesť percent (26 %) pacientov dostávalo na karcinóm prsníka predchádzajúcu liečbu platinou. V skupinách s olaparibom a placebom dostávalo 87 % a 92 % pacientov s HR pozitívnym ochorením súbežnú endokrinnú liečbu, v uvedenom poradí. Celkovo 89,5 % pacientov s HR pozitívnym ochorením dostávalo endokrinnú liečbu, ktorá zahŕňala letrozol (23,7 %), tamoxifén (40,9 %), anastrozol (17,2 %) alebo exemestán (14,8 %).

Štúdia dosiahla svoj primárny ukazovateľ, čím preukázala štatisticky významné zlepšenie IDFS v skupine s olaparibom v porovnaní so skupinou s placebom. Dvestoosemdesiatštyri (284) pacientov malo udalosti IDFS, čo predstavovalo 12 % pacientov v skupine s olaparibom (vzdialené 8 %, lokálne/regionálne 1,4 %, kontralaterálny invazívny karcinóm prsníka 0,9 %, iné primárne malignity ako karcinóm prsníka 1,2 %, úmrtie 0,2 %) a 20 % pacientov v skupine s placebom (vzdialené 13 %, lokálne/regionálne 2,7 %, kontralaterálny invazívny karcinóm prsníka 1,3 %, iné ako prsníkové druhé primárne malignity 2,3 %, úmrtie 0 %). Pozorovalo sa tiež štatisticky významné zlepšenie DDFS v skupine s olaparibom v porovnaní so skupinou s placebom. Pri ďalšej plánovanej analýze OS sa v skupine s olaparibom v porovnaní so skupinou s placebom pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS. Výsledky účinnosti vo FAS sú uvedené v tabuľke 10 a na obrázkoch 9 a 10.

Tabuľka 10 Výsledky účinnosti adjuvantnej liečby u pacientov s karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami *BRCA*, v skorom štádiu, v štúdiu OlympiA

	Olaparib 300 mg bd (N = 921)	Placebo (N = 915)
IDFS (15 % zrelosť) – DCO 27. marec 2020		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	106 : 921 (12)	178 : 915 (20)
HR (99,5 % IS) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
Hodnota P (2-stranná) ^b	0,0000073	
Percento (95 % IS) pacientov bez invazívneho ochorenia po 3 rokoch ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13 % zrelosť) – DCO 27. marec 2020		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	89 : 921 (10)	152 : 915 (17)
HR (99,5 % IS) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
Hodnota P (2-stranná) ^b	0,0000257	
Percento (95 % IS) pacientov bez vzdialeného ochorenia po 3 rokoch ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10 % zrelosť) – DCO 12. júl 2021		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	75 : 921 (8)	109 : 915 (12)
HR (98,5 % IS) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	
Hodnota P (2-stranná) ^b	0,0091	
Percento (95 % IS) pacientov nažive po 3 rokoch ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Percento (95 % IS) pacientov nažive po 4 rokoch ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

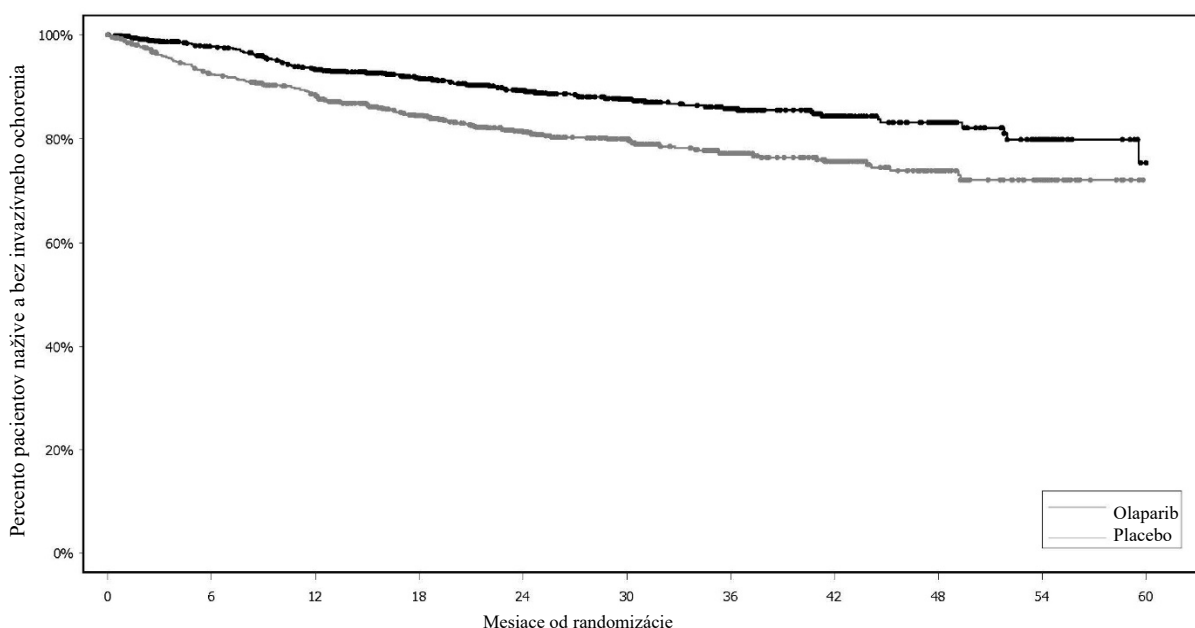
^a Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík, hodnota < 1 naznačuje nižšie riziko pri olaparibe v porovnaní so skupinou s placebom.

^b Hodnota p zo stratifikovaného log-rank testu.

^c Percentá sú vypočítané s použitím KM odhadov.

bd = dvakrát denne; IS = interval spoľahlivosti; DDFS = prežívanie bez vzdialeného ochorenia; IDFS = prežívanie bez invazívneho ochorenia; KM = Kaplan-Meier; OS = celkové prežívanie.

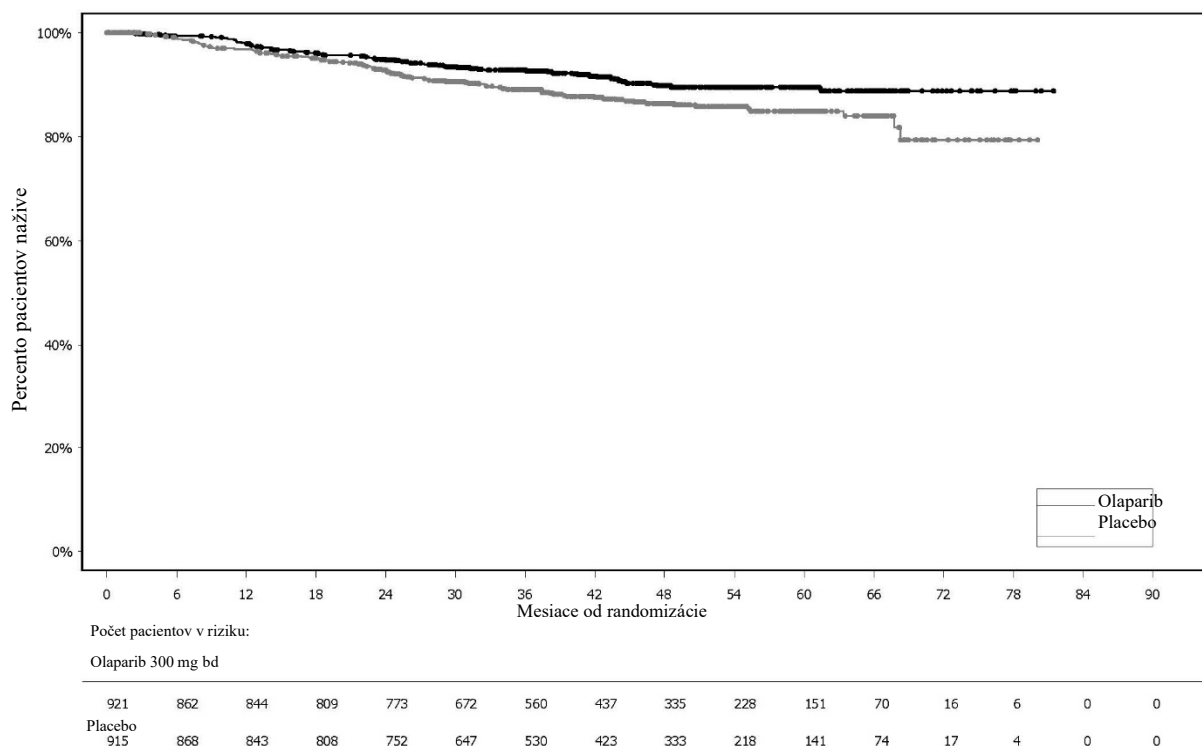
Obrázok 9 Kaplanova-Meierova krivka IDFS pre adjuvantnú liečbu u pacientov s vysokorizikovým karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami *BRCA*, v skorom štádiu, v štúdiu OlympiA



Počet pacientov v riziku:
Olaparib 300 mg bd

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

Obrázok 10 Kaplanova-Meierova krivka OS pre adjuvantnú liečbu u pacientov s vysokorizikovým karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami *BRCA*, v skorom štádiu, v štúdiu OlympiA



Metastatický karcinóm prsníka s mutáciou *gBRCA1/2*, *HER2* negatívny
Štúdia OlympiAD (D0819C00003)

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu sa skúmali v randomizovanom, otvorenom, kontrolovanom skúšaní fázy III (OlympiAD) u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s mutáciami *gBRCA1/2*, s *HER2* negatívnym. V tejto štúdiu bolo 302 pacientov s dokumentovanou škodlivou alebo predpokladanou škodlivou mutáciou *gBRCA* randomizovaných v pomere 2:1 buď na liečbu Lynparzou (300 mg [2 x 150 mg tableta] dvakrát denne) alebo chemoterapiu podľa výberu skúšajúceho (kapecitabín 42 %, eribulín 35 % alebo vinorelbín 17 %) do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacientky s mutáciami *BRCA1/2* boli identifikované buď v testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo centrálnym testovaním Myriad. Pacienti boli stratifikovaní na základe: predchádzajúcej liečby metastatického karcinómu prsníka chemoterapeutickými režimami (áno/nie), pozitivity na hormonálne receptory (HR) oproti trojitej negativite (TNBC), predchádzajúcej liečby karcinómu prsníka platinou (áno/nie). Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS posúdené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST 1.1. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali PFS2, OS, mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a HRQoL.

Pacienti museli v minulosti dostávať liečbu antracyklínom, pokiaľ nebol kontraindikovaný, a taxánom buď pre (neo)adjuvantné alebo metastatické ochorenie. Pacienti s HR+ (pozitívitou ER a/alebo PgR) karcinómami museli v minulosti dostávať minimálne jednu endokrinnú liečbu (adjuvantnú alebo metastatické podmienky), počas ktorej došlo k progresii ochorenia, alebo mali ochorenie, pri ktorom bola endokrinná liečba podľa ošetrujúceho lekára považovaná za nevhodnú. Predchádzajúca liečba platinou bola povolená v prípade metastatického ochorenia za predpokladu, že počas liečby platinou nebol k dispozícii žiadny dôkaz progresie ochorenia a v (neo)adjuvantných podmienkach za predpokladu, že pacient dostal poslednú dávku minimálne 12 mesiacov pred randomizáciou. Predchádzajúca liečba inhibítorom PARP, vrátane olaparibu, nebola povolená.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a komparátorom vo všeobecnosti dobre vyvážené (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11 Demografické a východiskové charakteristiky u pacientov v štúdiu OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Chemoterapia n=97
Vek - roky (medián)	44	45
Pohlavie (%)		
Ženy	200 (98)	95 (98)
Muži	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Belosi	134 (65)	63 (65)
Aziati	66 (32)	28 (29)
Iné	5 (2)	6 (6)
ECOG výkonnostný stav (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Celková klasifikácia ochorenia		
Metastatické	205 (100)	97 (100)
Lokálne pokročilé	0	0
Nový metastatický karcinóm prsníka (%)	26 (13)	12 (12)
Stav hormonálnych receptorov (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Typ mutácie gBRCA (%)		
<i>gBRCA1</i>	117 (57)	51 (53)
<i>gBRCA2</i>	84 (41)	46 (47)
<i>gBRCA1</i> a <i>gBRCA2</i>	4 (2)	0
≥2 metastatických miest (%)	159 (78)	72 (74)
Umiestnenie metastáz (%)		
Len v kostiach	16 (8)	6 (6)
Iné	189 (92)	91 (94)
Merateľné ochorenie podľa BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Progresívne ochorenie v čase randomizácie (%)	159 (78)	73 (75)
Grading nádoru pri diagnostikovaní		
Dobre diferencovaný (G1)	5 (2)	2 (2)
Stredne diferencovaný (G2)	52 (25)	23 (24)
Nízko diferencovaný (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferencovaný (G4)	4 (2)	0
Neurčený (GX)	27 (13)	15 (16)
Chýbajúci	9 (4)	2 (2)

Počet predchádzajúcich línií chemoterapie pri metastatickom karcinóme prsníka (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Predchádzajúca liečba na báze platíny (%)		
iba pri (neo)adjuvantnom ochorení	12 (6)	6 (6)
iba pri metastatickom ochorení	40 (20)	14 (14)
pri (neo)adjuvantnom a metastatickom ochorení	3 (1)	1 (1)
Predchádzajúca liečba antracyklínom		
pri (neo)adjuvantnom ochorení	169 (82)	76 (78)
pri metastatickom ochorení	41 (20)	16 (17)
Predchádzajúca liečba taxánom		
pri (neo)adjuvantnom ochorení	146 (71)	66 (68)
pri metastatickom ochorení	107 (52)	41 (42)
Predchádzajúca liečba antracyklínom a taxánom		
	204 (99,5)	96 (99)

Ako následnú liečbu dostávalo inhibítor PARP 0,5 % pacientov v liečebnej a 8 % pacientov v skupine s komparátorom; následnú liečbu platinou dostávalo 29 % a 42 % pacientov, v uvedenom poradí.

Štatisticky významné zlepšenie PFS, primárneho ukazovateľa účinnosti, sa preukázalo u pacientov liečených olaparibom v porovnaní s pacientmi v skupine s komparátorom (pozri tabuľku 12 a obrázok 11).

Tabuľka 12 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s mutáciou *gBRCA1/2*, HER2 negatívnym, v štúdií OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	Chemoterapia
PFS (77 % zrelosť) – DCO 9. december 2016		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	163 : 205 (80)	71 : 97 (73)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	7,0 (5,7 – 8,3)	4,2 (2,8 – 4,3)
HR (95 % IS)	0,58 (0,43 – 0,80)	
Hodnota p (2-stranná)	p=0,0009	
PFS2 (65 % zrelosť) - DCO 25. september 2017^b		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	130 : 205 (63)	65 : 97 (67)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	12,8 (10,9 – 14,3)	9,4 (7,4 – 10,3)
HR (95 % IS)	0,55 (0,39 – 0,77)	
Hodnota p (2-stranná)	p=0,0005	
OS (64 % zrelosť) – DCO 25. september 2017		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	130 : 205 (63)	62 : 97 (64)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	19,3 (17,2 – 21,6) ^c	17,1 (13,9 – 21,9)
HR (95 % IS)	0,90 (0,66 – 1,23)	
Hodnota p (2-stranná) ^a	p=0,5131	

Potvrdená ORR – DCO 9. december 2016

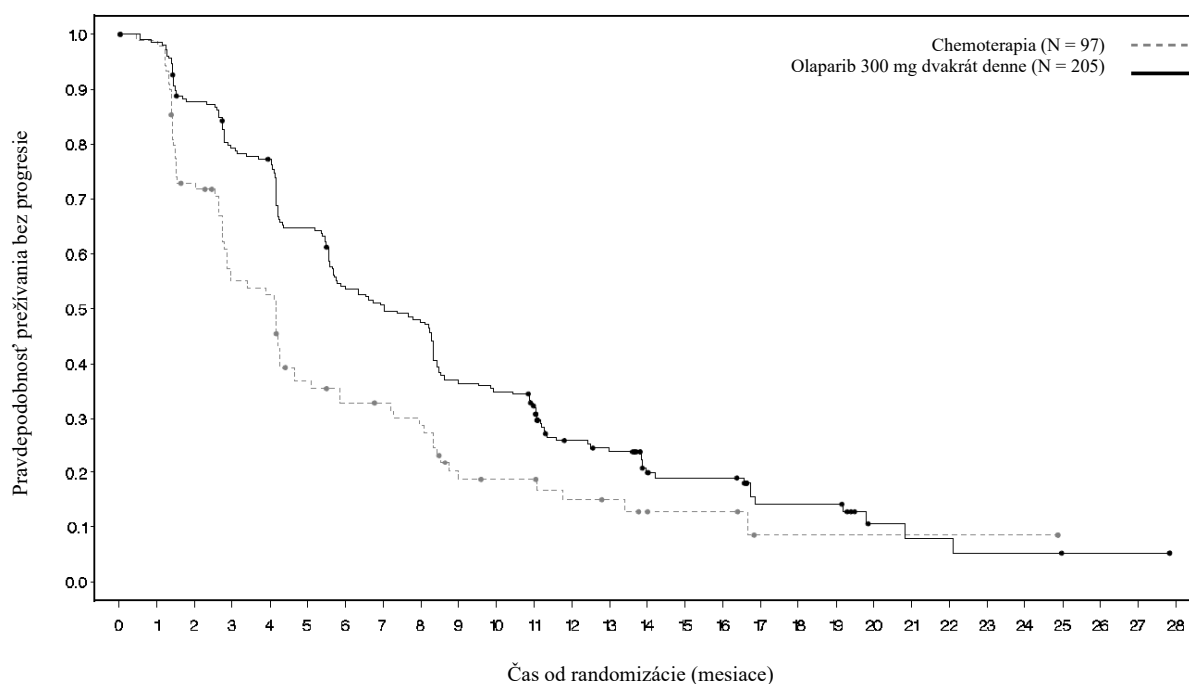
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou : celkový počet pacientov s merateľným ochorením (%)	87 : 167 (52) ^d	15 : 66 (23)
95 % IS	44,2 – 59,9	13,3 – 35,7

DOR - DCO 9. december 2016

Medián, mesiace (95 % IS)	6,9 (4,2; 10,2)	7,9 (4,5; 12,2)
---------------------------	-----------------	-----------------

- ^a Na základe stratifikovaného log-rank testu.
- ^b Post-hoc analýza.
- ^c Medián času sledovania u cenzorovaných pacientov bol 25,3 mesiacov pre olaparib oproti 26,3 mesiacov pre komparátor.
- ^d Potvrdené odpovede (BICR) boli definované ako zaznamenaná odpoveď, buď úplná alebo čiastočná, potvrdená opakovaným zobrazovacím vyšetrením v intervale nie kratšom ako 4 týždne po návšteve, pri ktorej bola prvýkrát pozorovaná odpoveď. V skupine s olaparibom 8 % pacientov s merateľným ochorením malo úplnú odpoveď oproti 1,5 % pacientov v skupine s komparátorom; 74/167 (44 %) pacientov v skupine s olaparibom malo čiastočnú odpoveď oproti 14/66 (21 %) pacientov v skupine s chemoterapiou. V podskupine pacientov s TNBC bola potvrdená ORR 48 % (41/86) v skupine s olaparibom a 12 % (4/33) v skupine s komparátorom. V podskupine pacientov s HR+ bola potvrdená ORR 57 % (46/81) v skupine s olaparibom a 33 % (11/33) v skupine s komparátorom.
- bd dvakrát denne; IS interval spoľahlivosti; DOR Trvanie odpovede; DCO ukončenie zberu údajov; HR pomer rizika; HR+ pozitivita na hormonálne receptory; ORR miera objektívnej odpovede; OS celkové prežívanie; PFS prežívanie bez progresie; PFS2 čas do druhej progresie alebo úmrtia; TNBC trojito negatívny karcinóm prsníka.

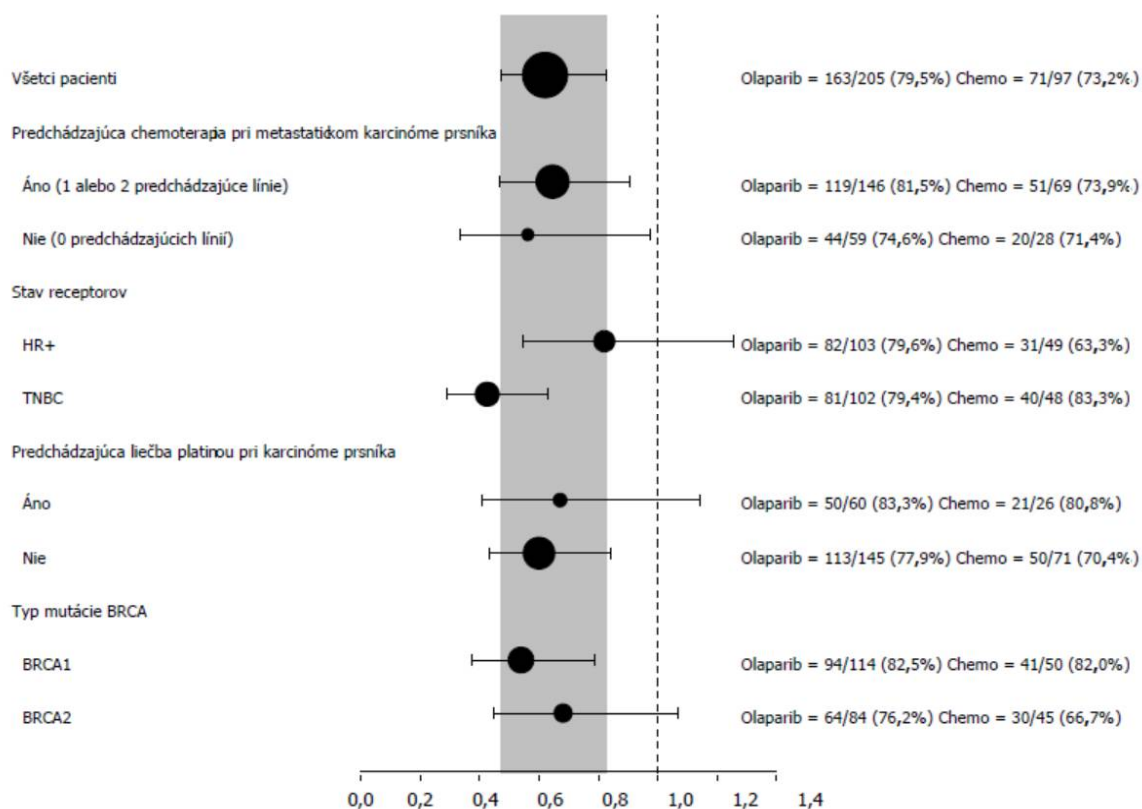
Obrázok 11 Štúdia OlympiAD: Kaplanove-Meierove krivky PFS podľa BICR u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s mutáciou *gBRCA1/2*, HER2 negatívnym (77 % zrelosť) DCO 9. december 2016



Počet pacientov v riziku																														
Olaparib 300 mg dvakrát denne	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0	
Chemoterapia	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

Konzistentné výsledky sa pozorovali vo všetkých vopred definovaných podskupinách pacientov (pozri obrázok 12). Analýza podskupín preukázala prínos týkajúci sa PFS pri olaparibe oproti komparátoru v podskupinách pacientov s TNBC (HR 0,43; 95% IS: 0,29 - 0,63, n = 152) a HR+ karcinómom prsníka (HR 0,82; 95% IS: 0,55 - 1,26, n = 150).

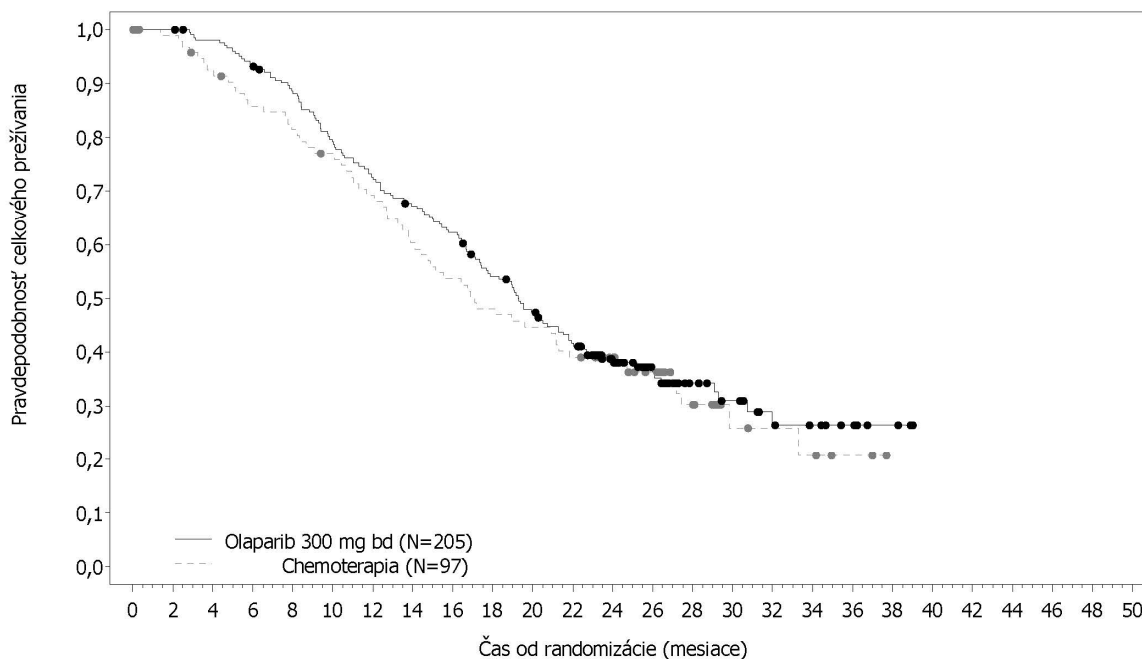
Obrázok 12 PFS (BICR), Forest Plot, podľa vopred špecifikovanej podskupiny



V post-hoc analýze podskupiny pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia počas liečby chemoterapiou inou ako platinou, bol medián PFS v skupine s olaparibom (n = 22) 8,3 mesiacov (95 % IS: 3,1 – 16,7) a v skupine s chemoterapiou (n = 16) 2,8 mesiacov (95 % IS: 1,4 – 4,2) s HR 0,54 (95 % IS: 0,24 – 1,23). Počet pacientov je však príliš malý na vyvodenie zmysluplných záverov o účinnosti v tejto podskupine.

Randomizovaných bolo sedem pacientov mužského pohlavia (5 užívalo olaparib a 2 komparátor). V čase analýzy PFS mal 1 pacient v skupine s olaparibom potvrdenú čiastočnú odpoveď s dĺžkou trvania odpovede 9,7 mesiacov. V skupine s komparátorom neboli žiadne potvrdené odpovede.

Obrázok 13 OlympiAD: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka s mutáciami *gBRCA1/2*, HER2 negatívnym (64 % zrelosť) DCO 25. september 2017



Počet pacientov v riziku:

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

Analýza OS u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie metastatického karcinómu prsníka ukazovala prínos u týchto pacientov s HR 0,45 (95 % IS 0,27 - 0,77), kým pre ostatné línie liečby HR presahovalo 1.

Udržiavacia liečba po liečbe prvej línie metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnou mutáciou génu *BRCA*:

Štúdia POLO

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu ako udržiavacej liečby sa skúmali v randomizovanom (3:2), dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom multicentrickom skúšaní u 154 pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu s germinatívnymi mutáciami génu *BRCA1/2*. Pacienti dostávali buď 300 mg Lynparzy (2 x 150 mg tableta) dvakrát denne (n=92) alebo placebo (n=62) až do rádiologickej progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. U pacientov nemalo dôjsť k progresii ochorenia počas prvej línie liečby chemoterapiou na báze platiny a pacienti mali dostávať minimálne 16 týždňov nepretržitú liečbu platinou, ktorá sa mohla z dôvodu neakceptovateľnej toxicity kedykoľvek ukončiť, pričom v liečbe zvyšnými liečivami sa pokračovalo podľa plánovaného režimu alebo do neakceptovateľnej toxicity ďalších zložiek. Pacienti, ktorí tolerovali kompletnú chemoterapiu na báze platiny až do progresie ochorenia, neboli braní do úvahy v tejto štúdii. S udržiavacou liečbou sa začalo 4 až 8 týždňov po poslednej dávke zložiek chemoterapie prvej línie, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia a všetky toxicity z predchádzajúcej antineoplastickej liečby boli upravené na stupeň 1 CTCAE, s výnimkou alopecie, periférnej neuropatie 3. stupňa a Hgb \geq 9 g/dl.

Tridsaťjeden percent (31 %) pacientov s germinatívnymi mutáciami *BRCA1/2* bolo identifikovaných na základe výsledkov predchádzajúceho lokálneho testu a 69 % pacientov centrálnym testovaním. V skupine s olaparibom malo 32 % pacientov germinatívnu mutáciu *BRCA1*, 64 % germinatívnu mutáciu *BRCA2* a 1 % malo obe germinatívne mutácie *BRCA1* aj *BRCA2*. V skupine s placebom malo

26 % pacientov germinatívnu mutáciu *BRCA1*, 73 % germinatívnu mutáciu *BRCA2* a žiadni pacienti nemali obe germinatívne mutácie *BRCA1* aj *BRCA2*. Stav *BRCAm* u všetkých pacientov identifikovaných na základe výsledkov predchádzajúceho lokálneho testu sa v prípade zaslania potvrdil centrálnym testovaním. Deväťdesiatosem percent (98 %) pacientov malo škodlivú mutáciu a 2 % mali predpokladanú škodlivú mutáciu. U 5,2 % (8/154) randomizovaných pacientov boli zistené rozsiahle reorganizácie génov *BRCA1/2*.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s olaparibom a placebom vo všeobecnosti dobre vyvážené. V oboch skupinách bol medián veku 57 rokov; 30 % pacientov v skupine s olaparibom malo ≥ 65 rokov v porovnaní s 20 % v skupine s placebom. Päťdesiatosem percent (58 %) pacientov v skupine s olaparibom a 50 % pacientov v skupine s placebom bolo mužov. V skupine s olaparibom bolo 89 % pacientov bielej rasy a 11 % bolo inej než bielej rasy; v skupine s placebom bolo 95 % pacientov bielej rasy a 5 % bolo inej než bielej rasy. Väčšina pacientov mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 (71 % v skupine s olaparibom a 61 % v skupine s placebom). Celkovo boli miestami metastáz pred chemoterapiou pečeň 72 %, pľúca 10 % a iné miesta 50 %. Medián času od pôvodnej diagnózy do randomizácie bol naprieč oboma skupinami 6,9 mesiacov (rozsah 3,6 až 38,4 mesiacov).

Celkovo 75 % pacientov dostávalo FOLFIRINOX s mediánom 9 cyklov (rozsah 4 – 61), 8 % dostávalo FOLFOX alebo XELOX, 4 % dostávali GEMOX a 3 % dostávali gemcitabín plus cisplatina, zvyšných 10 % pacientov dostávalo iný chemoterapeutický režim. Chemoterapia prvej línie metastatického ochorenia trvala 4 až 6 mesiacov u 77 % pacientov v skupine s olaparibom a u 80 % pacientov v skupine s placebom; >6 až <12 mesiacov u 19 % pacientov v skupine s olaparibom a u 17 % pacientov v skupine s placebom a ≥ 12 mesiacov u 4 % pacientov v skupine s olaparibom a u 3 % pacientov v skupine s placebom, pričom od poslednej dávky chemoterapie prvej línie do začiatku skúmanej liečby uplynul približne 1 mesiac v oboch skupinách. Ako najlepšiu odpoveď na chemoterapiu prvej línie malo 7 % pacientov s olaparibom a 5 % pacientov s placebom úplnú odpoveď, 44 % pacientov s olaparibom a 44 % pacientov s placebom malo čiastočnú odpoveď a 49 % pacientov s olaparibom a 50 % pacientov s placebom malo stabilizované ochorenie. Pri randomizácii bolo merateľné ochorenie hlásené u 85 % pacientov v skupine s olaparibom a 84 % v skupine s placebom. Medián času od začiatku chemoterapie prvej línie na báze platiny do randomizácie bol 5,7 mesiacov (rozmedzie 3,4 až 33,4 mesiacov).

V čase analýzy PFS 33 % pacientov v skupine s olaparibom a 13 % pacientov v skupine s placebom zostalo na skúmanej liečbe. Štyridsaťdeväť percent pacientov (49 %) v skupine s olaparibom a 74 % pacientov v skupine s placebom dostávalo následnú liečbu. Štyridsaťdva percent (42 %) pacientov v skupine s olaparibom a 55 % pacientov v skupine s placebom dostávalo platínu ako následnú liečbu. Jedno percento (1 %) pacientov v skupine s olaparibom a 15 % pacientov v skupine s placebom dostávalo inhibítor PARP ako následnú liečbu. Z 33 (36 %) pacientov, ktorí dostávali prvú následnú liečbu na báze platiny v skupine s olaparibom, malo stabilizované ochorenie 8 pacientov, pričom u 1 pacienta sa zaznamenala odpoveď. Z 28 (45 %) pacientov, ktorí dostávali prvú následnú liečbu na báze platiny v skupine s placebom, malo stabilizované ochorenie 6 pacientov, pričom u 2 pacientov sa zaznamenala odpoveď.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS), definované ako čas od randomizácie do progresie stanovenej podľa BICR s použitím kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (RECIST) verzie 1.1 modifikovaných na hodnotenie pacientov bez dôkazu ochorenia, alebo do úmrtia. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS), čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia (PFS2), čas od randomizácie do prvej následnej antineoplastickej liečby alebo úmrtia (TFST), mieru objektívnej odpovede (ORR), dĺžku trvania odpovede (DoR), mieru odpovede, čas do odpovede a kvalitu života súvisiacu so zdravím (HRQoL).

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS pri olaparibe v porovnaní s placebom (tabuľka 13). PFS podľa hodnotenia BICR bolo v súlade s hodnotením skúšajúceho.

V rámci finálnej analýzy OS bolo percento pacientov, ktorí boli nažive a ďalej sledovaní, 28 % v skupine s olaparibom a 18 % v skupine s placebom.

Tabuľka 13 Výsledky účinnosti u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu s gBRCAm v štúdiu POLO

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68 % zrelosť)^{a,b} (BICR, DCO 15. január 2019)		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	60 : 92 (65)	44 : 62 (71)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	7,4 (4,14 – 11,01)	3,8 (3,52 – 4,86)
HR (95 % IS) ^{c,d}	0,53 (0,35 – 0,82)	
Hodnota p (2-stranná)	p = 0,0038	
OS (70 % zrelosť)^e (DCO 21. júl 2020)		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	61 : 92 (66)	47 : 62 (76)
Medián času (mesiace) (95 % IS)	19,0 (15,28 – 26,32)	19,2 (14,32 – 26,12)
HR (95 % IS) ^d	0,83 (0,56 – 1,22)	
Hodnota p (2-stranná)	p = 0,3487	

^a Na základe Kaplanových-Meierových odhadov bol podiel pacientov, ktorí boli nažive a bez progresie v 12. a 24. mesiaci 34 % a 22 % pri olaparibe oproti 15 % a 10 % pri placebe.

^b Pri PFS bol medián času sledovania pre cenzorovaných pacientov 9,1 mesiacov v skupine s olaparibom a 3,8 mesiacov v skupine s placebom.

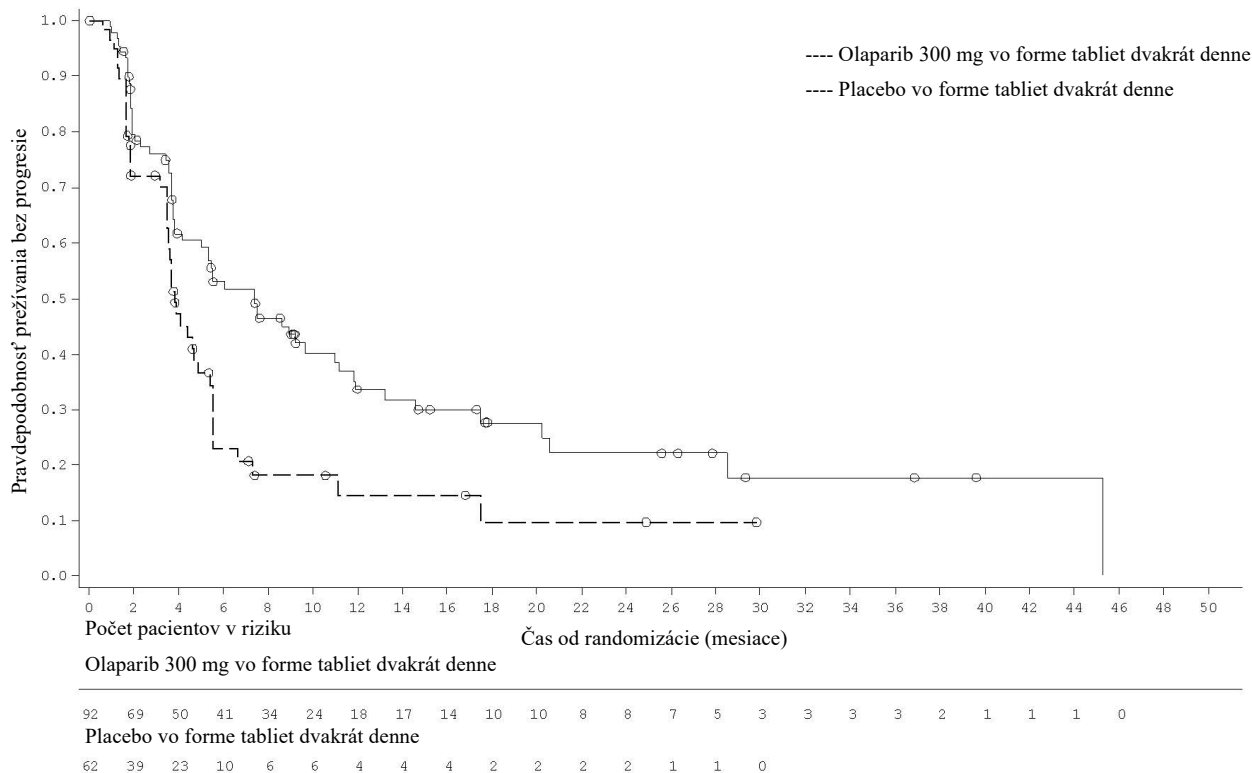
^c Hodnota < 1 je v prospech olaparibu.

^d Analýza bola vykonaná s použitím log-rank testu.

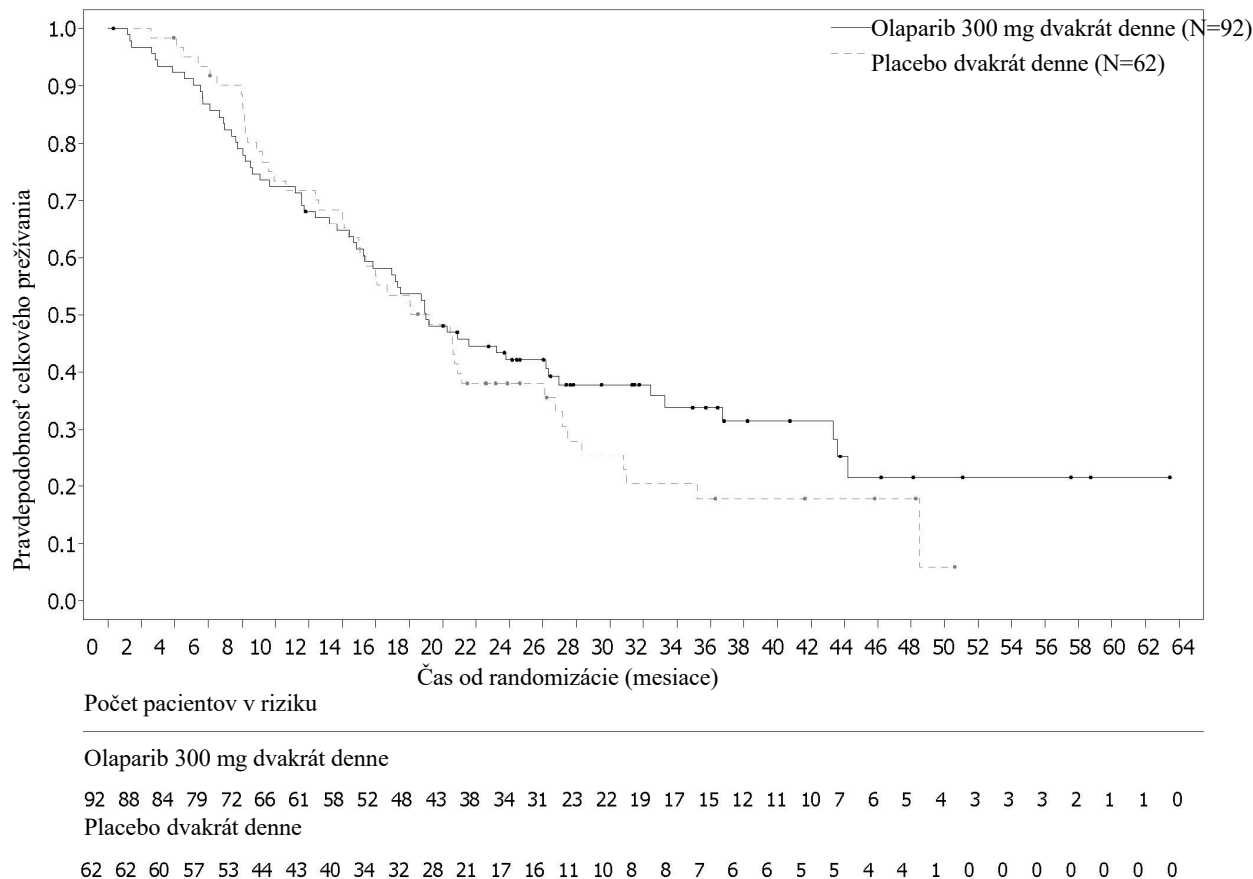
^e Pri OS bol medián času sledovania pre cenzorovaných pacientov 31,3 mesiacov v skupine s olaparibom a 23,9 mesiacov v skupine s placebom.

bd dvakrát denne; IS interval spoľahlivosti; HR pomer rizika; OS celkové prežívanie; PFS prežívanie bez progresie.

Obrázok 14 Štúdia POLO: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu s gBRCAm (68 % zrelosť – BICR, DCO 15. január 2019)



Obrázok 15 Štúdia POLO: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu s *gBRCAm* (70 % zrelosť, DCO 21. júl 2020)



Metastatický, kastračne rezistentný karcinóm prostaty s mutáciami *BRCA1/2*:
Štúdia PROfound

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu sa skúmali u mužov s metastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) v randomizovanom, otvorenom, multicentrickom skúšaní fázy III, ktoré hodnotilo účinnosť Lynparzy v porovnaní so skupinou, kde komparátorom bola nová hormonálna liečba ([new hormonal agent, NHA] enzalutamid alebo abiraterón acetát) podľa výberu skúšajúceho.

Pacienti museli mať progresiu ochorenia počas predchádzajúcej liečby NHA metastatického karcinómu prostaty a/alebo kastračne rezistentného karcinómu prostaty (castration-resistant prostate cancer, CRPC). Na zaradenie do kohorty A museli mať pacienti škodlivú alebo predpokladanú škodlivú mutáciu génov *BRCA1* alebo *BRCA2*. Pacienti s mutáciami *ATM* boli randomizovaní tiež do kohorty A; avšak priaznivý pomer prínos-riziko sa nepreukázal v tejto podskupine pacientov. Pacienti s mutáciami iných génov boli randomizovaní do kohorty B.

V tejto štúdii bolo 387 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie olaparibu (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denne) alebo komparátora. V kohorte A bolo 245 pacientov (162 s olaparibom a 83 s komparátorom) a v kohorte B bolo 142 pacientov (94 s olaparibom a 48 s komparátorom). Pacienti boli stratifikovaní podľa predchádzajúceho použitia taxánu a dôkazu merateľného ochorenia. Liečba pokračovala do progresie ochorenia. Pacienti randomizovaní na podávanie komparátora mali možnosť prejsť na olaparib po potvrdení rádiologickej BICR progresie. Pacienti s *BRCA1m*, *BRCA2m* zistenými v nádoroch boli zaradení na základe prospektívneho centrálného testovania, okrem 3 pacientov, ktorí boli zaradení na základe lokálneho výsledku testovania. Spomedzi 160 pacientov s mutáciami *BRCA1* alebo *BRCA2* v štúdii PROfound bolo 114 pacientov retrospektívne testovaných kvôli určeniu, či identifikovaná mutácia *BRCA1/2* je germinatívneho alebo somatického pôvodu. Spomedzi týchto pacientov bolo 63 mutácií *BRCA1/2* identifikovaných germinatívnou vzorkou krvi

a preto boli stanovené ako germinatívneho pôvodu. Zvyšných 51 pacientov nemali v nádore detegovanú mutáciu *BRCAl/2* identifikovanú v germinatívnej vzorke krvi, a preto mutácie *BRCAl/2* boli stanovené ako somatického pôvodu. U zvyšných 46 pacientov nie je známy somatický alebo germinatívny pôvod.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti dobre vyvážené medzi skupinami s olaparibom a komparátorom u pacientov s mutáciami *BRCAl/2*. Medián veku bol 68 rokov v skupine s olaparibom a 67 rokov v skupine s komparátorom. Predchádzajúca liečba v skupine s olaparibom bola u 71 % taxánom, 41 % enzalutamidom, 37 % abiraterón acetátom a u 20 % enzalutamidom aj abiraterón acetátom. Predchádzajúca liečba v skupine s komparátorom bola u 60 % taxánom, 50 % enzalutamidom, 36 % abiraterón acetátom a 14 % enzalutamidom aj abiraterón acetátom. Pri vstupe do štúdie 58 % pacientov v skupine s olaparibom a 55 % v skupine s komparátorom malo merateľné ochorenie. V skupine s olaparibom malo 89 % pacientov metastázy v kostiach, 62 % v lymfatických uzlinách, 23 % v respiračnom trakte a 12 % v pečeni; v skupine s komparátorom malo 86 % pacientov metastázy v kostiach, 71 % v lymfatických uzlinách, 16 % v respiračnom trakte a 17 % v pečeni. Väčšina pacientov v oboch liečebných skupinách mala výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 (93 %). Východiskové skóre bolesti (BPI-SF najsilnejšia bolesť) bolo 0-<2 (52 %), 2-3 (10 %) alebo >3 (34 %) v skupine s olaparibom a 0-<2 (45 %), 2-3 (7 %) alebo >3 (45 %) v skupine s komparátorom. Medián východiskovej hodnoty PSA bol 57,48 µg/l v skupine s olaparibom a 103,95 µg/l v skupine s komparátorom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez rádiologickej progresie (rPFS) v kohorte A posúdené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST 1.1 (pre mäkké tkanivá) a podľa kritérií Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (pre kosti). Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali potvrdenú mieru objektívnej odpovede (ORR) BICR hodnotením, rPFS BICR hodnotením, čas do progresie bolesti (TTPP) a celkové prežívanie (OS).

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie rPFS hodnotené BICR a finálne OS pre olaparib oproti komparátoru v kohorte A.

Výsledky u pacientov s mutáciami *BRCAl/2* sú uvedené v tabuľke 14. U pacientov s *BRCAl/2m* sa v skupine s olaparibom zaznamenalo štatisticky významné zlepšenie rPFS hodnotené BICR oproti skupine s NHA podľa výberu skúšajúceho. Finálna analýza OS dokázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov s *BRCAl/2m* randomizovaných na Lynparzu v porovnaní s pacientmi v skupine s komparátorom.

Tabuľka 14 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti u pacientov s mutáciou *BRCA1/2* s mCRPC v štúdií PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N = 102)	NHA podľa výberu skúšajúceho (N = 58)
rPFS hodnotením BICR^{a,b,c} DCO 4. jún 2019		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	62 : 102 (61) ^c	51 : 58 (88) ^c
Medián rPFS (95 % IS) [mesiace]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
HR (95 % IS) ^c	0,22 (0,15; 0,32)	
Potvrdená ORR hodnotením BICR^a		
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou: celkový počet pacientov s merateľným ochorením na začiatku (%)	25 : 57 (44)	0 : 33 (0)
Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)	NC (NC, NC)	
OS^a DCO 20. marec 2020^c		
Počet udalostí: celkový počet pacientov (%)	53 : 102 (52)	41 : 58 (71)
Medián OS (95 % IS) [mesiace]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
HR (95 % IS)	0,63 (0,42; 0,95)	

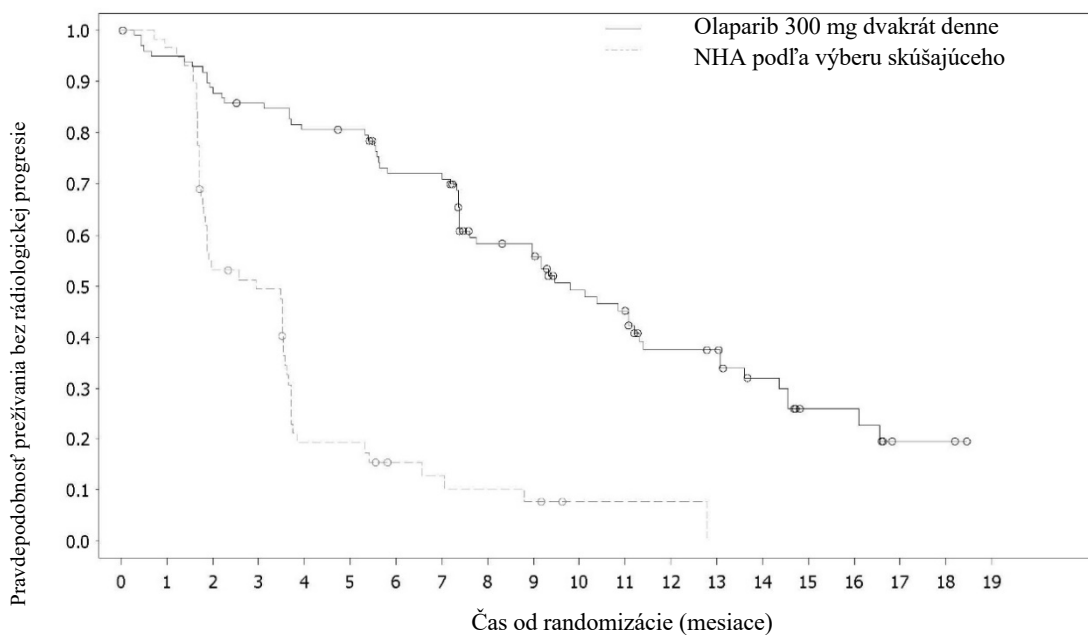
^a Nekontrolované na multiplicitu

^b rPFS 71 % zrelosť

^c HR a IS sa vypočítali použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík, ktorý obsahuje podmienky pre liečbu, faktor a interakciu liečba podľa faktora.

bd dvakrát denne; BICR zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; IS interval spoľahlivosti; HR pomer rizika; NC nevypočítateľné; NHA „nová hormonálna liečba“; ORR miera objektívnej odpovede; OS celkové prežívanie; rPFS prežívanie bez rádiologickej progresie

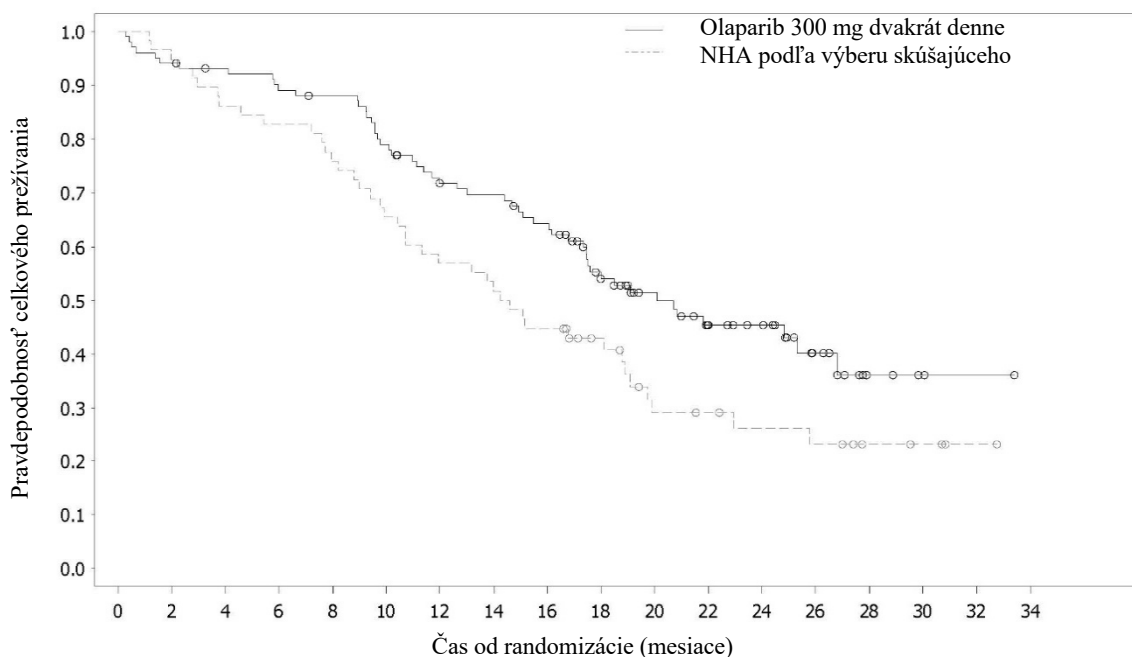
Obrázok 16 *BRCA1/2*m pacienti: Kaplanove-Meierove krivky rPFS (podľa hodnotenia BICR)



Počet pacientov v riziku:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Olaparib 300 mg dvakrát denne	102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
NHA podľa výberu skúšajúceho	58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Obrázok 17 *BRC1/2m pacienti: Kaplanove-Meierove krivky OS*



Počet pacientov v riziku:

Olaparib 300 mg dvakrát denne

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

NHA podľa výberu skúšajúceho

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

Liečba pacientov v prvej línii liečby mCRPC

Štúdia PROpel

Bezpečnosť a účinnosť olaparibu sa skúmali u mužov s metastatickým, kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdiu fázy III, ktorá hodnotila účinnosť Lynparzy (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denne) v kombinácii s abiraterónom (1 000 mg [2 x 500 mg tablety] jedenkrát denne) oproti skupine s komparátorom placebo plus abiraterón. Pacienti v oboch skupinách dostávali tiež dvakrát denne 5 mg prednizónu alebo prednizolónu.

Do štúdie bolo randomizovaných 796 pacientov (randomizácia 1:1; 399 olaparib/abiraterón:397 placebo/abiraterón) s histologicky potvrdeným adenokarcinómom prostaty a metastatickým stavom definovaným ako aspoň jedna zdokumentovaná metastatická lézia v kosti alebo metastatická lézia zistená CT/MRI vyšetrením, a ktorí boli bez predchádzajúcej liečby, bez predchádzajúcej chemoterapie alebo NHA v rámci liečby mCRPC. Pred stanovením štádia mCRPC liečba NHA (okrem abiraterónu) bola povolená bez progresie PSA (klinickej alebo rádiologickej) počas liečby za predpokladu, že liečba bola ukončená najmenej 12 mesiacov pred randomizáciou. Povolená bola aj liečba antiandrogénmi prvej generácie (napr. bicalutamid, nilutamid, flutamid) za predpokladu, že od posledného podania prešli 4 týždne. Liečba docetaxelom bola povolená počas neoadjuvantnej/adjuvantnej liečby lokalizovaného karcinómu prostaty a v štádiu metastatického hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC), pokiaľ sa počas takejto liečby alebo bezprostredne po nej nevyskytli žiadne príznaky progresie ochorenia. Všetci pacienti dostali analóg GnRH alebo podstúpili bilaterálnu orchiektómiu. Pacienti boli stratifikovaní podľa metastáz (len kosť, viscerálne alebo iné) a podľa liečby docetaxelom v štádiu mHSPC (áno alebo nie). Liečba pokračovala až do rádiologickej progresie základného ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi oboma liečebnými skupinami vyvážené. Medián veku pacientov bol celkovo 69 rokov a väčšina (71 %) pacientov bola vo vekovej skupine ≥ 65 rokov. Stoosemdesiatdeväť pacientov (24 %) dostávalo predchádzajúcu liečbu mHSPC docetaxelom. Celkovo 434 (55 %) pacientov malo kostné metastázy (kostné metastázy bez metastáz vo vzdialených lokalitách), 105 (13 %) pacientov malo viscerálne metastázy (vzdialené metastázy mäkkých tkanív v orgáne, napr. pečeň, pľúca) a 257 (32 %) pacientov malo iné metastázy (to môže zahŕňať napríklad pacientov s metastázami v kostiach a vzdialených lymfatických uzlinách alebo pacientov s ochorením prítomným len vo vzdialených lymfatických uzlinách). Väčšina pacientov v oboch skupinách (70 %) mala výkonnostný stav podľa ECOG 0. V skupine s olaparibom bolo 103 (25,8 %) a v skupine s placebom 80 (20,2 %) symptomatických pacientov. Za symptomatických pacientov boli považovaní tí, ktorí v bode 3 dotazníka Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) uviedli skóre ≥ 4 a/alebo užívali opiáty na začiatku.

Zaraďovanie pacientov sa nevykonávalo na základe stavu biomarkerov. Stav génovej mutácie HRR sa hodnotil retrospektívne podľa ctDNA a vyšetrení nádorového tkaniva s cieľom posúdiť konzistentnosť liečebného účinku v populácii FAS. Z testovaných pacientov malo mutáciu HRR (HRRm) 198 podľa ctDNA a 118 podľa vyšetrenia nádorového tkaniva. Distribúcia pacientov s HRRm bola medzi oboma skupinami dobre vyvážená.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo rPFS, definované ako čas od randomizácie do rádiologickej progresie posúdený skúšajúcim s použitím kritérií RECIST 1.1 a PCWG-3 (kosť). Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (overall survival, OS). Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali PFS2, TFST a HRQoL.

Štúdia dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ preukázaním štatisticky významného zlepšenia rizika rádiologickej progresie ochorenia alebo úmrtia pri olaparibe/abirateróne v porovnaní s placebom/abiraterónom podľa hodnotenia skúšajúceho s HR 0,66; 95 % IS 0,54; 0,81; $p < 0,0001$; medián rPFS 24,8 mesiacov v skupine s olaparibom/abiraterónom oproti 16,6 mesiacov v skupine s placebom/abiraterónom. Hodnotenie rPFS skúšajúcim bolo podporené zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým (BICR) prehľadom. Analýza citlivosti rPFS pomocou BICR bola v súlade s analýzou skúšajúceho a s HR 0,61; 95 % IS 0,49; 0,74; $p < 0,0001$; medián rPFS 27,6 mesiacov v skupine s olaparibom/abiraterónom oproti 16,4 mesiacov v skupine s placebom/abiraterónom.

Výsledky podskupín boli konzistentné s celkovými výsledkami pre olaparib/abiraterón v porovnaní s placebom/abiraterónom vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane pacientov s predchádzajúcou liečbou taxánom v štádiu mHSPC alebo bez nej, pacientov s rôznym metastatickým ochorením na začiatku (len v kostiach oproti viscerálnym oproti iným) a pacienti s HRRm alebo bez nej (obrázok 20).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15, tabuľke 16, na obrázku 18 a 19.

Tabuľka 15 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti pri liečbe pacientov s mCRPC v štúdiu PROpel

	Olaparib/abiraterón N = 399	Placebo/abiraterón N = 397
rPFS (podľa hodnotenia skúšajúceho) (50 % zrelosť) (DCO 30. júl 2021)		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	168 : 399 (42,1)	226 : 397 (56,9)
Medián času (95 % IS) (mesiace)	24,8 (20,5; 27,6)	16,6 (13,9; 19,2)
HR (95 % IS) ^a	0,66 (0,54; 0,81)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Finálne OS (48 % zrelosť) (DCO 12. október 2022)		
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	176 : 399 (44,1)	205 : 397 (51,6)
Medián času (95 % IS) (mesiace)	42,1 (38,4; NC)	34,7 (31,0; 39,3)
HR (95 % IS) ^a	0,81 (0,67; 1,00)	
p-hodnota ^b	p=0,0544	
% pacientov nažive po 36 mesiacoch (95 % IS)	56,9 (51,7; 61,7)	49,5 (44,3; 54,5)

^a HR a IS boli vypočítané použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík upraveného pre premenné vybrané v primárnej združovacej stratégii: metastázy, liečba docetaxelom v mHSPC štádiu. Pri manipulácii so súvislosťami bol použitý prístup Efron. Hodnota HR < 1 je v prospech olaparibu 300 mg dvakrát denne + abiraterón 1 000 mg qd.

^b 2-stranná p-hodnota bola vypočítaná použitím log-rank testu stratifikovaného podľa rovnakých premenných vybraných v primárnej združovacej stratégii.

^c vypočítané pomocou Kaplanovej-Meierovej techniky.

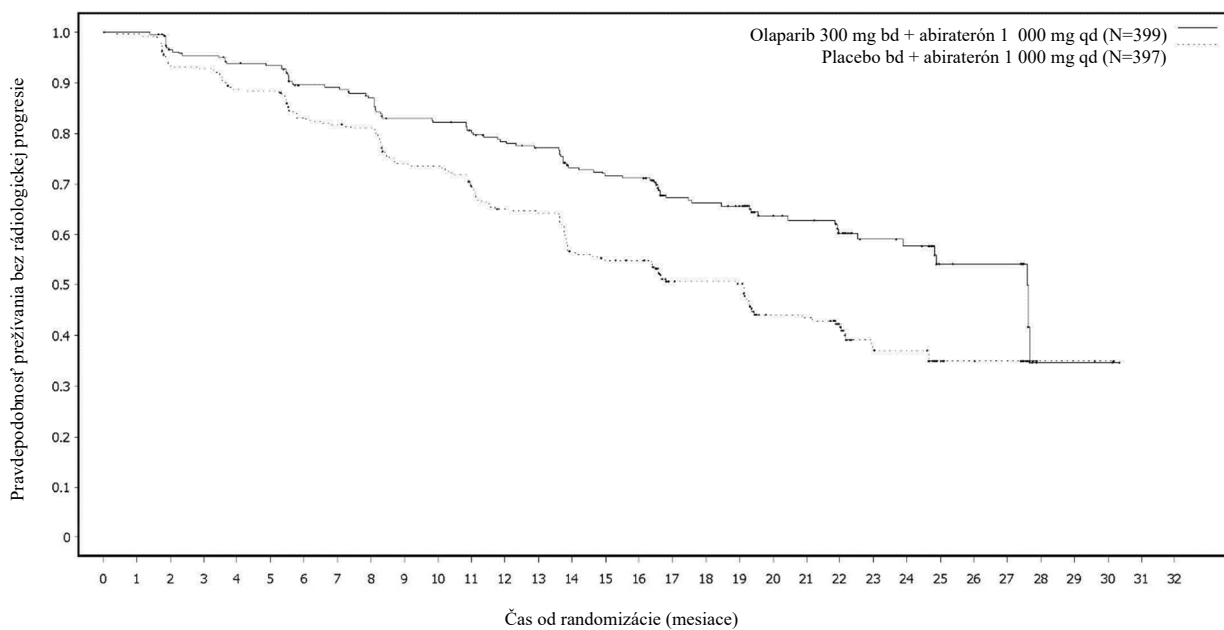
Table 16 Analýza podskupiny s rPFS podľa hodnotenia skúšajúceho – štúdia PROpel (DCO 30. júl 2021)

	Olaparib/abiraterón	Placebo/abiraterón
Prežívanie bez rádiologickej progresie (rPFS) podľa hodnotenia skúšajúceho		
Analýza agregovanej podskupiny s HRRm^a		
HRRm	N=111	N=115
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	43 : 111 (38,7)	73 : 115 (63,5)
Medián (mesiace)	NC	13,86
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,50 (0,34; 0,73)	
Bez HRRm	N=279	N=273
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	119 : 279 (42,7)	149 : 273 (54,6)
Medián (mesiace)	24,11	18,96
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,76 (0,60; 0,97)	
Analýza agregovanej podskupiny s BRCAm^a		
BRCAm	N=47	N=38
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	14 : 47 (29,8)	28 : 38 (73,7)
Medián (mesiace)	NC	8,38
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,23 (0,12; 0,43)	
Bez BRCAm	N=343	N=350
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	148 : 343 (43,1)	194 : 350 (55,4)
Medián (mesiace)	24,11	18,96
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,76 (0,61; 0,94)	

^a Agregované podskupiny boli odvodené zo skupín podľa ctDNA a podľa vyšetrenia nádorového tkaniva.

^b Analýza bola vykonaná s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík zahŕňajúceho podmienky liečebnej skupiny, faktor podskupiny a liečbu podľa interakcie podskupiny. Interval spoľahlivosti bol vypočítaný pomocou metódy profilovej vierohodnosti. Hodnota HR < 1 je v prospech olaparibu 300 mg dvakrát denne.

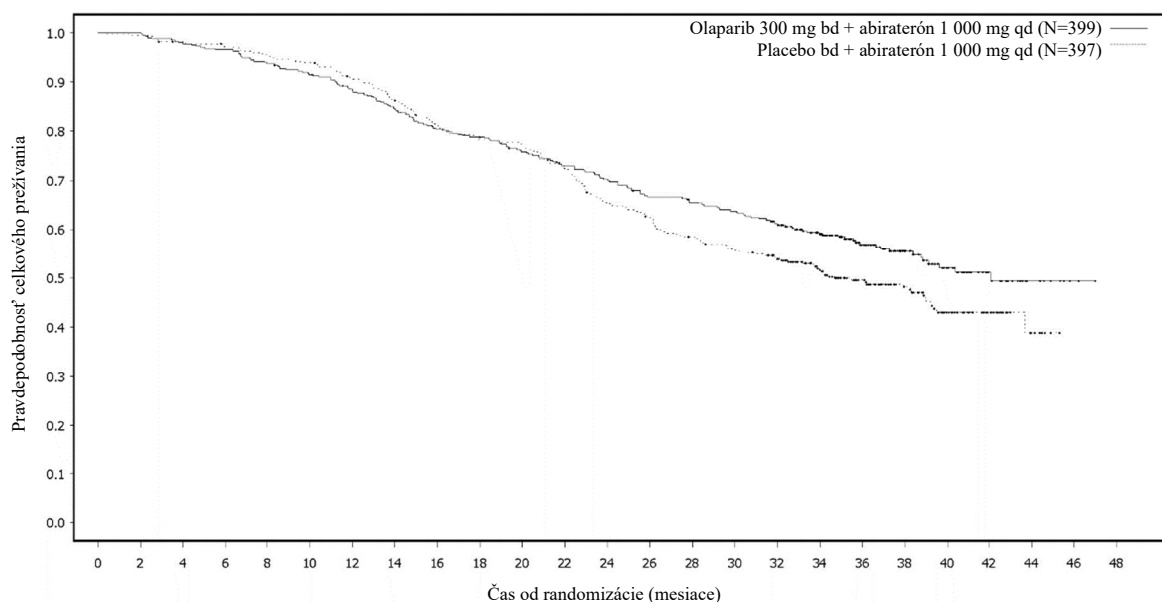
Obrázok 18 PROpel: Kaplanova-Meierova krivka rPFS (hodnotenie skúšajúceho) (50 % zrelosť) DCO 30. júla 2021



Počet pacientov v riziku:

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Olaparib 300 mg bd + abiraterón 1 000 mg qd	266	264	249	246	240	238	222	221	214	202	200	193	186	181	169	165	164	127	125	121	81	78	67	46	44	22	21	21	2	2	2	0	
Placebo bd + abiraterón 1 000 mg qd	294	292	273	270	257	256	237	234	231	209	208	194	180	178	155	150	148	110	109	107	73	72	61	36	35	19	16	15	2	2	1	0	

Obrázok 19 PROpel: Kaplanova-Meierova krivka OS (48 % zrelosť) DCO 12. októbra 2022



Počet pacientov v riziku:

Time (months)	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
Olaparib 300 mg bd + abiraterón 1 000 mg qd	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 bd + abiraterón 1 000 mg qd	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

Absorpcia

Po perorálnom podaní olaparibu vo forme tabliet (2 x 150 mg) je absorpcia rýchla s mediánom maximálnych plazmatických koncentrácií zvyčajne dosiahnutých po 1,5 hodinách po užití dávky.

Súbežné podávanie s jedlom spomalilo rýchlosť (t_{max} predĺžený o 2,5 hodín a C_{max} znížená o približne 21 %), ale vo významnej miere neovplyvnilo rozsah absorpcie olaparibu (AUC sa zväčšila o 8 %). V dôsledku toho sa Lynparza môže užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba na bielkoviny *in vitro* je približne 82 % pri koncentrácii 10 µg/ml, ktorá približne predstavuje C_{max} .

Väzba olaparibu na plazmatické bielkoviny u ľudí *in vitro* bola závislá od dávky; pri koncentrácii 1 µg/ml bol podiel viazaného liečiva približne 91 %, pri koncentrácii 10 µg/ml sa znížil na 82 % a pri koncentrácii 40 µg/ml na 70 %. V roztokoch purifikovaných bielkovín bol podiel olaparibu viazaného na albumín približne 56 %, ktorý nebol závislý na koncentráciách olaparibu. S použitím rovnakého testu bol podiel olaparibu viazaného na alfa-1 kyslý glykoproteín pri koncentrácii 10 µg/ml 29 % s trendom zníženej miery väzby pri vyšších koncentráciách.

Biotransformácia

CYP3A4/5 sa preukázali ako enzýmy primárne zodpovedné za metabolizmus olaparibu *in vitro* (pozri časť 4.5).

Po perorálnom podaní ^{14}C -olaparibu pacientom ženského pohlavia predstavoval nezmenený olaparib väčšinu cirkulujúcej rádioaktívne značenej dávky v plazme (70 %) a bol hlavnou zložkou detekovanou v moči aj stolici (15 % a 6 % dávky, v uvedenom poradí). Olaparib podlieha rozsiahlemu metabolizmu. Väčšinu metabolizmu možno pripísať oxidačným reakciám s viacerými vznikajúcimi zložkami, ktoré podliehajú následnej glukuronidovej alebo sulfátovej konjugácii. V plazme, moči a stolici bolo detekovaných až 20, 37 a 20 metabolitov, v uvedenom poradí, väčšina z nich predstavovala <1 % podanej látky. Hlavnými cirkulujúcimi zložkami boli zvyšok piperazín-3-olu s otvoreným kruhom a dva mono-oxygenované metabolity (každý ~10 %), pričom jeden z mono-oxygenovaných metabolitov bol takisto hlavným metabolitom v telesných výlučkoch (6 % a 5 % rádioaktívne značenej dávky v moči a stolici, v uvedenom poradí).

Olaparib vyvolal slabú/nevyvolal žiadnu inhibíciu UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 alebo CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 2E1 *in vitro* a neočakáva sa, že by bol klinicky významným, časovo závislým inhibítorom ktoréhokoľvek z týchto enzýmov CYP. Olaparib inhiboval UGT1A1 *in vitro*, PBPK simulácie však naznačujú, že to nemá klinický význam. Olaparib je substrátom efluxného transportéra P-gp *in vitro*, pravdepodobne to však nemá klinický význam (pozri časť 4.5).

Údaje *in vitro* tiež preukázali, že olaparib nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP alebo MRP2 a nie je inhibítorom OATP1B3, OAT1 alebo MRP2.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke ^{14}C -olaparibu sa ~86 % podanej rádioaktívne značenej dávky zachytilo v priebehu 7-dňového zberného obdobia, ~44 % v moči a ~42 % v stolici. Väčšina látky bola vylúčená vo forme metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Vo FK analýzach populácie neboli vek, pohlavie, telesná hmotnosť, lokalizácia nádoru alebo rasa pacienta (vrátane bielych a japonských pacientov) významnými kovariátmi.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) sa AUC zvýšila o 24 % a C_{max} o 15 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) sa AUC zvýšila o 44 % a C_{max} o 26 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A) sa AUC zvýšila o 15 % a C_{max} o 13 % a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia B) sa AUC zvýšila o 8 % a C_{max} sa znížila o 13 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Lynparzy (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia C) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku olaparibu u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov, ktoré trvali až do 6 mesiacov, boli denné perorálne dávky olaparibu dobre znášané. Hlavným primárnym cieľovým orgánom toxicity u oboch druhov bola kostná dreň, so súvisiacimi zmenami v periférnych hematologických parametroch. Tieto zmeny boli reverzibilné v priebehu 4 týždňov po prerušení dávkovania.

U potkanov sa pozorovali aj minimálne degeneratívne účinky na gastrointestinálny trakt. Tieto zistenia sa vyskytli pri expozíciách nižších ako sú tie, pozorované pri klinických dávkach. Štúdie s bunkami ľudskej kostnej drene tiež preukázali, že priama expozícia olaparibu môže mať za následok toxicitu voči bunkám kostnej drene v *ex vivo* testoch.

Genotoxicita

Olaparib nepreukázal žiadny mutagénny potenciál, ale bol klastogénny v cicavčích bunkách *in vitro*. Olaparib pri perorálnom podávaní potkanom indukoval mikrojadrá v kostnej dreni. Táto klastogenita je v súlade so známou farmakológiou olaparibu a naznačuje potenciálnu genotoxicitu u ľudí.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity s olaparibom sa neuskutočnili.

Reprodukčná toxikológia

V štúdií samičej fertility, v ktorej boli potkany dávkované až do implantácie, nebola ovplyvnená rozmnožovacia schopnosť a miera gravidity, hoci u niektorých zvierat bola pozorovaná predĺžená ruja. Bolo však pozorované mierne zníženie embryonálno-fetálneho prežívania.

V štúdií embryonálno-fetálneho vývinu u potkanov a pri hladinách dávky, ktoré neindukovali významnú maternálnu toxicitu, spôsobil olaparib znížené embryonálno-fetálne prežívanie, zníženie hmotnosti plodu a abnormality vývinu plodu, vrátane závažných malformácií oka (napr. anoftalmia, mikroftalmia), malformácií stavcov/rebier a viscerálnych a kostrových abnormalít.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
manitol

stearyl-fumarát sodný

Filmový obal tablety

hypromelóza

makrogol 400

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172) (iba 150 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Neperforovaný Al/Al blister obsahujúci 8 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

56 filmom obalených tabliet (7 blisterov);

viacnásobné balenie obsahujúce 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/002 56 filmom obalených tabliet (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 filmom obalených tabliet (2 balenia po 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 filmom obalených tabliet (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 filmom obalených tabliet (2 balenia po 56) (150 mg)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>PAES: S cieľom ďalej potvrdiť účinnosť olaparibu v udržiavacej liečbe pacientok so seróznym karcinómom ovárií, s vysokým gradingom s mutáciou <i>BRCA</i> po chemoterapii prvej línie obsahujúcej platinu, držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť aktualizované výsledky PFS2, OS a finálne výsledky OS zo štúdie D0816C00001 (SOLO1), randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdie fázy III.</p> <p>Správa o klinickej štúdii má byť predložená do:</p>	<p>december 2029</p>

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – vrátane Blue box

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Viacnásobné balenie: 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA – vrátane Blue box

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Viacnásobné balenie: 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA – bez Blue box

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
56 filmom obalených tabliet
Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA – bez Blue box

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 150 mg filmom obalené tablety
olaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg olaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
56 filmom obalených tabliet
Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/959/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lynparza 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 100 mg tablety
olaparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lynparza 150 mg tablety
olaparib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lynparza 100 mg filmom obalené tablety Lynparza 150 mg filmom obalené tablety olaparib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lynparza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu
3. Ako užívať Lynparzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lynparzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lynparza a na čo sa používa

Čo je Lynparza a ako účinkuje

Lynparza obsahuje liečivo olaparib. Olaparib je typ lieku proti rakovine nazývaný inhibítor PARP (inhibítor poly[adenozíndifosfát-ribózo]polymerázy).

Inhibítory PARP môžu ničiť rakovinové bunky, ktoré nie sú schopné účinne opravovať poškodenie DNA. Tieto osobitné rakovinové bunky možno rozpoznať podľa:

- odpovede na liečbu chemoterapiou obsahujúcou platínu, alebo
- stanovenia chybných génov zodpovedných za opravu DNA, ako napríklad gény *BRCA* (gény rakoviny prsníka, BReast CAncer).

Keď sa Lynparza používa v kombinácii s abiraterónom (inhibítorom androgénových receptorov), táto kombinácia môže pomôcť zvýšiť protinádorový účinok v bunkách karcinómu prostaty s chybnými génmi zodpovednými za opravu DNA alebo bez nich (napr. gény *BRCA*).

Na čo sa Lynparza používa

Lynparza sa používa na liečbu

- **typu rakoviny vaječníkov (s mutáciou génu *BRCA*), ktorá odpovedala na prvú liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu.**
 - Spravia vám test, či máte rakovinu vaječníkov s mutáciou génu *BRCA*.
- **rakoviny vaječníkov, ktorá sa opätovne vrátila (rekurentná rakovina vaječníkov).** Môže sa použiť po tom, ako rakovina odpovedala na predchádzajúcu liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu.

- **typu rakoviny vaječníkov (HRD pozitívny, vymedzený mutáciou génu *BRCA* alebo genómovou nestabilitou), ktorá odpovedala na prvú liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu a bevacizumab.** Lynparza sa používa spolu s bevacizumabom.
- **typu rakoviny prsníka (s mutáciou *BRCA*, s negativitou HER2), keď sa rakovina nerozšírila do ďalších častí tela a liečba sa bude podávať po chirurgickom zákroku (liečba po chirurgickom zákroku sa nazýva adjuvantná liečba).** Pred alebo po chirurgickom zákroku ste mali dostávať lieky obsahujúce chemoterapiu. Ak je rakovina s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, lekár vám môže predpísať aj hormonálnu liečbu.
 - Rakovina prsníka s mutáciou *BRCA* sa zisťuje pomocou testu.
- **typu rakoviny prsníka (s mutáciou *BRCA*, s negativitou HER2), ktorá sa rozšírila mimo pôvodného nádoru.** Predtým alebo po tom, ako sa vaša rakovina rozšírila, ste museli dostávať lieky obsahujúce chemoterapiu.
 - Na stanovenie toho, či máte rakovinu prsníka s mutáciou *BRCA*, sa používa test.
- **typu rakoviny podžalúdkovej žľazy (s mutáciou génu *BRCA*), ktorá odpovedala na prvú liečbu štandardnou chemoterapiou obsahujúcou platínu.**
 - Spravia vám test, či máte rakovinu podžalúdkovej žľazy s mutáciou génu *BRCA*.
- **typu rakoviny prostaty (s mutáciou génu *BRCA*), ktorá sa rozšírila mimo pôvodného nádoru a už neodpovedá na liekovú alebo chirurgickú liečbu s cieľom znížiť hladinu testosterónu.** Určite ste dostávali aj niektorú hormonálnu liečbu, ako je enzalutamid alebo abiraterón acetát.
 - Spravia vám test, či máte rakovinu prostaty s mutáciou génu *BRCA*.
- **typu rakoviny prostaty, ktorá sa rozšírila do iných častí tela (metastatická) mimo pôvodného nádoru a už neodpovedá na liekovú alebo chirurgickú liečbu s cieľom znížiť hladinu testosterónu.** Lynparza sa používa v kombinácii s iným protirakovinovým liekom nazývaným abiraterón spolu so steroidovým liekom prednizónom alebo prednizolónom.

Keď sa Lynparza používa v kombinácii s ďalšími protirakovinovými liekmi, je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie týchto ďalších liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lynparzu

Neužívajte Lynparzu

- ak ste alergický na olaparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak dojdete (viac informácií, pozri časť 2 nižšie).

Neužívajte Lynparzu, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete Lynparzu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- ak máte pri vyšetrení nízke počty krvných buniek. Môžete mať nízky počet červených alebo bielych krviniek, alebo nízky počet krvných doštičiek. Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch, vrátane prejavov a príznakov, na ktoré musíte dávať pozor (napríklad horúčka alebo infekcia, tvorba podliatin alebo krvácanie), pozri časť 4. Zriedkavo môžu byť prejavom závažnejších problémov s kostnou dreňou, ako napríklad „myelodysplastický syndróm“ (MDS) alebo „akútna myeloidná leukémia“ (AML).

- ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky dýchavičnosti, kašľa alebo sipotu. Nízky počet pacientov liečených Lynparzou hlásil zápal pľúc (pneumonitídu). Pneumonitída je závažný zdravotný stav, ktorý si často môže vyžadovať hospitalizáciu.
- ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky bolesti alebo opuchu končatín, dýchavičnosti, bolesti na hrudníku, dýchania, ktoré je rýchlejšie ako zvyčajne alebo tlkotu srdca, ktorý je rýchlejší ako zvyčajne. Nízky počet pacientov liečených Lynparzou hlásil výskyt krvnej zrazeniny v hlbokoj žile, zvyčajne v nohe (žilová trombóza), alebo zrazeninu v pľúcach (pľúcna embólia).
- ak spozorujete zožltnutie kože alebo očných bielok, neobvykle tmavý (do hnedá sfarbený) moč, bolesť v pravej strane oblasti žalúdka (brucha), únavu, menší pocit hladu ako zvyčajne alebo nevysvetliteľnú nevoľnosť a vracanie, ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože to môže naznačovať problémy s pečeňou.

Ak si myslíte, že sa u vás ktorékoľvek z uvedeného môže týkať, obráťte sa na svojho lekára, lekárničku alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Lynparzu alebo počas liečby Lynparzou.

Vyšetrenia a kontroly

Váš lekár vyšetří vašu krv pred a počas liečby Lynparzou.

Vyšetrenia krvi vám vykonajú

- pred liečbou,
- každý mesiac počas prvého roka liečby,
- v pravidelných intervaloch určených vašim lekárom po prvom roku liečby.

Ak počet vašich krviniek klesne na nízku úroveň, môže byť u vás potrebná transfúzia krvi (kde vám podajú novú krv alebo krvné preparáty od darcu).

Iné lieky a Lynparza

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárníkovi alebo zdravotnej sestře. Je to kvôli tomu, že Lynparza môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Lynparza.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárníkovi alebo zdravotnej sestře, ak teraz užívate alebo plánujete užívať ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov

- akékoľvek iné lieky proti rakovine,
- očkovaciu látku alebo liek, ktorý potláča imunitný systém, keďže u vás môže byť potrebné starostlivé sledovanie,
- itraconazol, flukonazol – používané na liečbu hubových infekcií,
- telitromycín, klaritromycín, erytromycín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom alebo kobicistatom, boceprevir, telaprevir, nevirapín, efavirenz - používané na liečbu vírusových infekcií, vrátane HIV,
- rifampicín, rifapentín, rifabutín - používané na liečbu bakteriálnych infekcií, vrátane tuberkulózy (TB),
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital - používané ako liek na upokojenie alebo na liečbu kŕčov (záchvatov) a epilepsie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – používané prevažne pri depresii,
- digoxín, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – používané na liečbu ochorení srdca alebo vysokého krvného tlaku,
- bosentan – používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie,
- statíny, napríklad simvastatín, pravastatín, rosuvastatín – používané na zníženie hladín cholesterolu v krvi,

- dabigatran – používaný na zriedenie krvi,
- glibenklamid, metformín, repaglinid – používané na liečbu cukrovky,
- námeľové alkaloidy – používané na liečbu migrén a bolesti hlavy,
- fentanyl – používaný na liečbu bolesti pri rakovine,
- pimozid, kvetiapín – používané na liečbu duševných porúch,
- cisaprid – používaný na liečbu žalúdočných problémov,
- kolchicín – používaný na liečbu dny,
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus – používané na potlačenie imunitného systému,
- metotrexát – používaný na liečbu rakoviny, reumatoidnej artritídy a psoriázy.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených vyššie alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Vyššie spomenuté lieky nie sú jediné, ktoré môžu ovplyvniť účinok Lynparzy.

Lynparza a nápoje

Počas liečby Lynparzou nepite grapefruitovú šťavu. Môže ovplyvniť spôsob účinku tohto lieku.

Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

Pacientky ženského pohlavia

- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť, Lynparzu nesmiete užívať. Je to kvôli tomu, že to môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.
- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak máte pohlavný styk, počas užívania tohto lieku a počas 6 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy musíte používať dve účinné formy antikoncepcie. Nie je známe, či Lynparza môže ovplyvniť účinnosť niektorých hormonálnych antikoncepcií. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate hormonálnu antikoncepciu, pretože vám váš lekár môže odporučiť dodatočnú nehormonálnu formu antikoncepcie.
- Pred začatím liečby Lynparzou, pravidelne počas liečby a 6 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy si musíte urobiť tehotenský test. Ak v priebehu tohto času otehotníte, musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi.
- Nie je známe, či sa Lynparza vylučuje do materského mlieka. Počas užívania Lynparzy a počas 1 mesiaca po užití poslednej dávky Lynparzy nedojčíte. Ak plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti mužského pohlavia

- Počas pohlavného styku s partnerkou, dokonca aj v prípade, že je tehotná, musíte počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy používať prezervatív. Nie je známe, či Lynparza prechádza do semena.
- Vaša partnerka tiež musí používať vhodnú formu antikoncepcie.
- Počas liečby a počas 3 mesiacov po užití poslednej dávky Lynparzy nesmiete darovať spermie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lynparza môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania Lynparzy pociťujete závrat, slabosť alebo únavu, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Informácie týkajúce sa ďalších zložiek tohto lieku

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg alebo 150 mg tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Lynparzu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako liek užívať

- Tablety Lynparza prehltnite vcelku, s jedlom alebo bez jedla.
- Lynparzu užíte jedenkrát ráno a jedenkrát večer.
- Tablety nežujte, nedrvtite, nerozpúšťajte alebo nerozdeľujte, keďže to môže ovplyvniť rýchlosť, akou sa liek dostáva do vášho tela.

Akú dávku lieku užívať

- Váš lekár vám povie, koľko tabliet Lynparzy máte užívať. Je dôležité, aby ste užíli celkovú odporúčanú dávku každý deň. Pokračujte v tom tak dlho, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.
- Zvyčajná odporúčaná dávka je 300 mg (2 x 150 mg tableta) užívaných dvakrát denne – celkovo 4 tablety denne.

Váš lekár vám môže predpísať inú dávku, ak

- máte problémy s obličkami. Budete užívať 200 mg (2 x 100 mg tableta) užívaných dvakrát denne – celkovo 4 tablety denne.
- užívate určité lieky, ktoré môžu ovplyvniť Lynparzu (pozri časť 2).
- ak sa u vás počas užívania Lynparzy objavia určité vedľajšie účinky (pozri časť 4). Váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo ukončiť liečbu, buď na krátky čas alebo natrvalo.

Ak užíjete viac Lynparzy, ako máte

Ak užíjete vyššiu než vašu normálnu dávku Lynparzy, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť Lynparzu

Ak zabudnete užiť Lynparzu, vašu nasledujúcu normálnu dávku užíte v naplánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorékoľvek z nasledujúceho

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pocit dýchavičnosti, pocit veľkej únavy, bledá koža alebo rýchly tlkot srdca – môžu to byť príznaky zníženia počtu červených krviniek (anémia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie (napr. žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závrat, ktoré sú prejavmi a príznakmi reakcií z precitlivenosti),
- svrbíaca vyrážka alebo opuchnutá, začervenaná koža (dermatitída),
- závažné poruchy kostnej drene (myelodysplastický syndróm alebo akútna myeloidná leukémia).
Pozri časť 2.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pocit nevoľnosti (nauzea),
- nevoľnosť (vracanie),
- pocit únavy alebo slabosti (únava),
- porucha trávenia alebo pálenie záhy (dyspepsia),

- strata chuti do jedla,
- bolesť hlavy,
- zmeny vnímania chuti stravy (dysgeuzia),
- pocit závratu,
- kašeľ,
- dýchavičnosť (dyspnoe),
- hnačka – ak sa stane závažnou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi

- nízky počet bielych krviniek (leukopénia alebo neutropénia), ktoré môžu znížiť vašu schopnosť bojovať s infekciou a môžu sa spájať s horúčkou.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vyrážka,
- bolesť v ústach (stomatitída),
- bolesť v oblasti žalúdka pod rebrami (bolesť v hornej časti brucha),
- krvná zrazenina v hlbokoj žile, zvyčajne v nohe (žilová trombóza), ktorá môže vyvolať príznaky, ako je bolesť alebo opuch nôh, alebo krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia), ktorá môže vyvolať príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, dýchanie, ktoré je rýchlejšie ako zvyčajne, alebo tlkot srdca rýchlejší ako zvyčajne.

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi

- nízky počet bielych krviniek (lymfopénia), ktorý môže znížiť vašu schopnosť bojovať s infekciou a môže sa spájať s horúčkou,
- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytopénia) – môžu sa u vás objaviť nasledujúce príznaky
 - tvorba podliatin alebo krvácanie, ktoré v prípade, že sa poraníte, trvá dlhšie než obvykle
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi – toto vyšetrenie sa používa na kontrolu činnosti vašich obličiek
- abnormálne testy funkcie pečene.

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu preukázať vo vyšetreniach krvi

- nárast veľkosti červených krviniek (nespája sa s akýmkoľvek príznakmi).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- opuch tváre (angioedém),
- bolestivý zápal tukového tkaniva pod kožou (nodózný erytém).

Neznáme (z dostupných údajov)

- prejavy problémov s pečeňou, ako je zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), nevoľnosť alebo vracanie, bolesť na pravej strane oblasti žalúdka (brucha), tmavý (do hnedo sfarbený) moč, menší pocit hladu ako zvyčajne, únava.

Váš lekár vám vyšetří krv každý mesiac počas prvého roka liečby a následne v pravidelných intervaloch. Váš lekár vám povie, ak vyšetrenia krvi preukážu akékoľvek zmeny, ktoré si môžu vyžadovať liečbu.

Ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii, okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lynparzu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lynparza obsahuje

Liečivo je olaparib.

- Každá 100 mg filmom obalená tableta Lynparzy obsahuje 100 mg olaparibu.
- Každá 150 mg filmom obalená tableta Lynparzy obsahuje 150 mg olaparibu.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú

- Jadro tablety: kopovidón; oxid kremičitý, koloidný, bezvodý; manitol; stearyl-fumarát sodný.
- Filmový obal tablety: hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) (iba 150 mg tablety).

Pozri časť 2 „Informácie týkajúce sa ďalších zložiek tohto lieku“.

Ako vyzerá Lynparza a obsah balenia

Lynparza 100 mg tablety sú žlté až tmavožlté, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, označené s „OP100“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Lynparza 150 mg tablety sú zelené až zelenosivé, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, označené s „OP150“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Lynparza sa dodáva v baleniach obsahujúcich 56 filmom obalených tabliet (7 blistrov, každý po 8 tabliet) alebo viacnásobných baleniach obsahujúcich 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Tel: +39 02 00704500

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>