

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,24 mg natrija na 100 mg tableto in 0,35 mg natrija na 150 mg tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete

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

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak jajčnikov

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.
- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:

- vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljenim z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomsko nestabilnostjo (glejte poglavje 5.1).

Rak dojka

Zdravilo Lynparza je indicirano kot:

- monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojka z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).
- monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojka. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni (glejte poglavje 5.1).

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

Adenokarcinom trebušne slinavke

Zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije.

Rak prostate

Zdravilo Lynparza je indicirano:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (germinalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravilo.
- v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP, pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Izbira bolnikov

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja napredovalega raka jajčnikov z mutacijo gena BRCA:

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza kot prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja epiteljskega raka visokega gradusa jajčnikov (EOC – epithelial ovarian cancer), jajcevodov (FTC – fallopian tube cancer) ali primarnega peritonealnega raka (PPC – primary peritoneal cancer), morajo imeti bolnice z validiranim testom potrjene škodljive ali domnevno škodljive germinalne ali somatske mutacije genov *BRCA* (genov dovzetnosti za raka dojka) 1 ali 2.

Vzdrževalno zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, občutljivega na platino:

Testiranje *BRCA1/2* ni potrebno pred uporabo zdravila Lynparza pri monoterapiji za vzdrževalno zdravljenje ponovitve EOC, FTC ali PPC, če ima bolnica popoln ali delen odziv na zdravljenje na osnovi platine.

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom:

Pred uvedbo zdravila Lynparza v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja epiteljskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, morajo imeti bolnice potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomsko nestabilnost, ugotovljeno z validiranim testom (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojka z germinalno mutacijo gena BRCA z velikim tveganjem

Pred uvedbo zdravila Lynparza za adjuvantno zdravljenje HER2-negativnega zgodnjega raka dojk z velikim tveganjem, morajo imeti bolniki z validiranim testom potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo *gBRCA1/2* (glejte poglavje 5.1).

Monoterapija zdravljenja HER2-negativnega metastatskega raka dojk z mutacijo gBRCA1/2:

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

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke z mutacijo gBRCA:

Za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke z germinalno mutacijo genov *BRCA1/2* morajo imeti bolniki pred uvedbo zdravila Lynparza potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo *gBRCA1/2*. Prisotnost mutacije *gBRCA1/2* mora ugotoviti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Podatkov, ki bi dokazovali klinično veljavnost testov mutacij *BRCA1/2* v tumorju pri adenokarcinomu trebušne slinavke, trenutno ni.

Monoterapija zdravljenja metastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate z mutacijo genov BRCA1/2:

Bolniki, ki imajo metastatski, na kastracijo odporen rak prostate (mKORP) z mutacijo genov *BRCA1/2* morajo imeti pred uvedbo zdravila Lynparza potrjeno škodljivo ali domnevno škodljivo mutacijo *BRCA1/2* (z uporabo vzorca iz tumorskega tkiva ali iz vzorca plazme) (glejte poglavje 5.1). Prisotnost mutacije mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo.

Zdravljenje mKORP v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom:

Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genomsko testiranje ni potrebno.

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

Odmerjanje

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

Priporočeni odmerek zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom pri raku prostate ali z endokrinim zdravljenjem je 300 mg (dve 150-mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100-mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka.

Monoterapija z zdravilom Lynparza

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

Zdravilo Lynparza v kombinaciji z bevacizumabom

Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja epitelijskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Lynparza v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem

Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravila/partnerskih zdravil (zaviralec aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu.

Zdravilo Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom

Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan (glejte poglavje 5.1). Abirateron je treba dajati s 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron.

Trajanje zdravljenja

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja napredovalnega raka jajčnikov z mutacijo gena BRCA:

Bolnice lahko nadaljujejo zdravljenje do radiološkega napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih zdravljenja ni radioloških znakov bolezni. Bolnice, ki imajo po 2 letih znake bolezni in bi jim nadaljevanje zdravljenja po mnenju lečečega zdravnika dodatno koristilo, lahko zdravljenje prejemajo več kot 2 leti.

Vzdrževalno zdravljenje na platino občutljive ponovitve raka jajčnikov:

Pri bolnicah s ponovitvijo epiteljskega raka visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalnega raka jajčnikov v kombinaciji z bevacizumabom:

Bolnice lahko nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Lynparza do radiološkega napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 2 leti, če po 2 letih zdravljenja ni radioloških znakov bolezni. Bolnice, ki imajo po 2 letih znake bolezni, a bi jim po oceni lečečega zdravnika nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Lynparza lahko še naprej koristilo, lahko zdravljenje prejemajo več kot 2 leti. Glejte informacije o zdravilu za bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke z germinalno mutacijo gena BRCA z velikim tveganjem

Priporočljivo je, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leto ali do ponovitve bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej.

Monoterapija zdravljenja HER2-negativnega metastatskega raka dojke z mutacijo gBRCA1/2:

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

Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnicah z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnicah z rakom dojke ni (glejte poglavje 5.1).

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke z mutacijo gBRCA:

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

Monoterapija zdravljenja metastatskega, na kastracijo odpornega raka prostate z mutacijo genov BRCA1/2:

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona (LHRH).

Zdravljenje mKORP v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom:

Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti obojestransko orhidektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron.

Podatkov o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni (glejte poglavje 5.1).

Izpuščeni odmerki

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

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

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

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

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

Prilagoditve odmerka med sočasno uporabo zaviralcev CYP3A

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Starejšim bolnikom začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

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

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

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

Okvara jeter

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

Bolniki, ki niso belci

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki toksični učinki

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

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

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

Celokupna pojavnost mielodisplastičnega sindroma/akutne mieloične levkemije (MDS/AML - myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia) je bila pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli monoterapijo z zdravilom Lynparza, vključno v obdobju dolgoročnega spremljanja preživetja, < 1,5 %, z večjo pojavnostjo pri bolnicah z *BRCAm*, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in so jih spremljali 5 let (glejte poglavje 4.8). Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so zboleli za MDS/AML, je zdravljenje z olaparibom trajalo od < 6 mesecev do > 4 leta.

Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnico napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematološke toksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti.

Venski tromboembolični dogodki

Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega doslednega kliničnega vzorca. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli tudi androgeno deprivacijsko zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne

embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati.

Pnevmonitis

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

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih z olaparibom, so poročali o primerih hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4. 8). Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na razvoj hepatotoksičnosti, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja, kot je klinično primerno.

Embrio-fetalna toksičnost

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

Nosečnost/kontracepcija

Zdravila Lynparza se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Lynparza uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije. Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Moški bolniki in njihove partnerke v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza uporabljati zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Medsebojna delovanja

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

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

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje

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

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

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vpliv drugih zdravil na olaparib

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

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

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

Vpliv olapariba na druga zdravila

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

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

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

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

Kombinacija z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom

Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso opazili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

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

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynparza, med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka uporabljati dve obliki zanesljive kontracepcije, razen če je izbrana metoda kontracepcije abstinenca (glejte poglavje 4.4). Priporočljivi sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije.

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

Kontracepcija pri moških

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

Nosečnost

Študije na živalih so pri podganah pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z resnimi teratogenimi učinki in vplivom na embrio-fetalno preživetje pri sistemskih izpostavljenostih samic-mater, manjših od izpostavljenosti pri človeku v terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi olapariba pri nosečnicah ni. Toda glede na način delovanja olapariba se zdravila Lynparza ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. (Za dodatne informacije o kontracepciji in testih nosečnosti glejte prejšnji odstavek "Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah".)

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmerne resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitve zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so pri monoterapiji z zdravilom Lynparza najpogosteje ($\geq 10\%$) opažali naslednje neželene učinke: navzea, utrujenost/astenijo, anemijo, bruhanje, drisko, zmanjšanje apetita, glavobol, nevtropenijo, motnje okušanja, kašelj, levkopenijo, omotico, dispnejo in dispesijo.

Neželeni učinki ≥ 3 . stopnje, ki so se pojavili pri $> 2\%$ bolnikov so bili anemija (14%), nevtropenija (5%), utrujenost/astenija (4%), levkopenija (2%) in trombocitopenija (2%).

Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prekinitve uporabe in/ali zmanjšanje odmerka pri monoterapiji, so bili anemija (16%), navzea (7%), utrujenost/astenija (6%), nevtropenija (6%) in bruhanje (6%). Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili trajno prenehanje uporabe, so bili anemija (1,7%), navzea (0,9%), utrujenost/astenija (0,8%), trombocitopenija (0,7%), nevtropenija (0,6%) in bruhanje (0,5%).

Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov ali v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom pri raku prostate, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila.

Neželeni učinki so prekinitve uporabe in/ali zmanjšanje odmerka olapariba povzročili pri 57% bolnic med uporabo v kombinaciji z bevacizumabom, trajno prenehanje zdravljenja z olaparibom/bevacizumabom pa pri 21% bolnic in s placebom/bevacizumabom pri 6% bolnic. Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prekinitve uporabe in/ali zmanjšanje odmerka so bili anemija (21,7%), navzea (9,5%), utrujenost/astenija (5,4%), bruhanje (3,7%), nevtropenija (3,6%), trombocitopenija (3,0%) in driska (2,6%). Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili trajno prenehanje uporabe, so bili anemija (3,7%), navzea (3,6%) in utrujenost/astenija (1,5%).

Neželeni učinki so povzročili prekinitve uporabe in/ali zmanjšanje odmerka olapariba pri 50,7% bolnikov, ki so ga prejeli v kombinaciji z abirateronom, ter trajno prenehanje zdravljenja z olaparibom/abirateronom pri 19,0% bolnikov in s placebom/abirateronom pri 8,8% bolnikov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prekinitve uporabe in/ali zmanjšanje odmerka, so bili anemija (17,1%), utrujenost/astenija (5,5%), navzea (4,1%), nevtropenija (3,4%), bruhanje (2,3%), driska (2,1%) in venski trombotični dogodki (2,1%). Neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila trajno prenehanje zdravljenja, sta bila anemija (4,5%) in utrujenost/astenija (1,3%).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočenem odmerku.

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

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov v preglednici

	Neželeni učinki	
Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija ^a	občasni mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema ^b	zelo pogosti anemija ^a , nevtropenija ^a , levkopenija ^a pogosti limfopenija ^a , trombocitopenija ^a	zelo pogosti anemija ^a pogosti nevtropenija ^a , trombocitopenija ^a , levkopenija ^a , limfopenija ^a
Bolezni imunskega sistema	občasni preobčutljivost ^a redki angioedem [*]	redki preobčutljivost ^a
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti zvišanje ravni transaminaz ^a neznana pogostnost z zdravilom povzročena okvara jeter [*]	
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti zmanjšanje apetita	občasni zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	zelo pogosti omotica, glavobol, spremenjen okus ^a	občasni omotica, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti kašelj ^a , dispneja ^a	pogosti dispneja ^a občasni kašelj ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti bruhanje, driska, navzea, dispepsija pogosti stomatitis ^a , bolečine v zgornjem delu trebuha	pogosti bruhanje, navzea občasni stomatitis ^a , driska redki dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha
Bolezni kože in podkožja	pogosti izpuščaj ^a občasni dermatitis ^a redki nodozni eritem	občasni izpuščaj ^a redki dermatitis ^a

	Neželeni učinki	
Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost stopenj 3 in več po CTCAE
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti utrujenost (vključno z astenijo)	pogosti utrujenost (vključno z astenijo)
Preiskave ^b	pogosti zvišanje kreatinina v krvi občasni povečanje povprečnega volumna eritrocitov	redki zvišanje kreatinina v krvi
Žilne bolezni	pogosti venska trombembolija ^a	pogosti venska trombembolija ^a

^a MDS/AML obsega prednostne izraze (PT - preferred terms) akutna mieloična levkemija, mielodisplastični sindrom in mieloična levkemija.

Anemija obsega prednostne izraze anemija, makrocitna anemija, eritropenija, znižanje hematokrita, znižanje hemoglobina, normocitna anemija in zmanjšano število eritrocitov.

Nevtropenija obsega prednostne izraze febrilna nevtropenija, nevtropenija, nevtropenična okužba, nevtropenična sepsa in zmanjšano število nevtrofilcev.

Trombocitopenija obsega prednostna izraza zmanjšanje števila trombocitov in trombocitopenija.

Levkopenija obsega prednostna izraza levkopenija in zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Limfopenija vključuje prednostna izraza zmanjšanje števila limfocitov in limfopenija.

Preobčutljivost obsega prednostna izraza preobčutljivost na zdravilo in preobčutljivost.

Zvišanje ravni transaminaz obsega prednostne izraze zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni jetrnih encimov in hipertransaminazemija.

Spremenjen okus obsega prednostna izraza spremenjen okus in motnje okušanja.

Kašelj obsega prednostna izraza kašelj in produktiven kašelj.

Dispneja vključuje prednostna izraza dispneja in dispneja med naporom.

Stomatitis vključuje prednostne izraze aftozni ulkus, razjeda v ustih in stomatitis.

Izpuščaj obsega prednostne izraze eritem, eksfoliativni izpuščaj, izpuščaj, eritematozen izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, papulozen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

Dermatitis obsega prednostna izraza dermatitis in alergijski dermatitis.

Venska trombembolija vključuje posttrombotični sindrom embolije, pljučno embolijo, trombozo, globoko vensko trombozo, trombozo vene kave in vensko trombozo.

^b Registrirani laboratorijski podatki so prikazani spodaj pod naslovoma "Hematološki toksični učinki" in "Druge laboratorijske preiskave".

* Kot je bilo opaženo v obdobju trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki toksični učinki

Anemija in drugi hematološki toksični učinki so bili na splošno nizke stopnje (1 ali 2 po CTCAE), vendar so bili opisani tudi dogodki stopnje 3 ali več po CTCAE. Anemija je bila v kliničnih študijah najpogosteje zabeležen neželeni učinek ≥ 3 . stopnje po CTCAE. Mediani čas do prvega pojava anemije je bil približno 4 tedne (približno 7 tednov za dogodke ≥ 3 . stopnje po CTCAE). Anemijo so obravnavali s prekinitvijo uporabe oz. zmanjšani odmerka (glejte poglavje 4.2) ter s transfuzijami krvi, kjer je bilo to primerno. V kliničnih študijah zdravila v obliki tablet je bila pojavnost neželenih učinkov anemije 35,2 % (≥ 3 . stopnje po CTCAE 14,8 %), pojavnost prekinitve uporabe 16,4 %, zmanjšanj odmerka 11,1 % in prenehanj uporabe 2,1 %; 15,6 % bolnikov, ki so prejeli olaparib, je med zdravljenjem potrebovalo eno ali več transfuzij. Med olaparibom in znižanjem hemoglobina je bilo dokazano razmerje izpostavljenosti in odziva. V kliničnih študijah z zdravilom Lynparza je bila pojavnost sprememb (zmanjšanj) ≥ 2 . stopnje po CTCAE od izhodišča za hemoglobin 21 %, absolutno število nevtrofilcev 17 %, trombocitov 5 %, limfocitov 26 % in levkocitov 19 % (vsi odstotki so približni).

Pojavnost povečanj povprečnega volumna eritrocitov (MCV) od majhnega ali normalnega izhodiščno do MCV nad ZNM je bila približno 51 %. Vrednosti so se po prekinitvi zdravljenja normalizirale in po vsem sodeč ni bilo nobenih kliničnih posledic.

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

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

MDS/AML sta resna neželena učinka, ki sta se v kliničnih študijah monoterapije v terapevtskem odmerku, občasno pojavila pri vseh indikacijah (0,9 %). Pojavnost je bila 0,5 %, vključno z dogodki, o katerih so poročali med dolgoročnim spremljanjem varnosti (stopnja izračunana na podlagi varnosti celotne populacije, kar je 18576 bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah peroralno izpostavljeni vsaj enemu odmerku zdravila z olaparibom). Vsi bolniki so imeli dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavu MDS/AML; predhodno so prejeli kemoterapijo z zdravili s platino. Številni so prejeli tudi druga zdravila, ki okvarijo DNA, in radioterapijo. Večina opisanih primerov je bilo pri nosilcih germinalne mutacije gena dovzetnosti za raka dojke 1 ali 2 (*gBRCA1/2*). Pojavnost primerov MDS/AML je bila pri bolnikih z *gBRCA1m* in *gBRCA2m* podobna (1,6 % pri prvih in 1,2 % pri drugih). Nekateri bolniki so imeli anamnezo predhodnega raka ali displazijo kostnega mozga.

Pri bolnicah z *BRCAm*, pri katerih je prišlo do ponovitve na platino občutljivega raka jajčnikov, ki so predhodno prejele vsaj dve liniji kemoterapije s platino in prejemale proučevano zdravljenje, dokler ni bolezen napredovala (študija SOLO2, zdravljenje z olaparibom ≥ 2 leti pri 45 % bolnic), je bila pojava MDS/AML pri bolnicah, ki so prejele olaparib 8 % in 4 % pri bolnicah, ki so prejele placebo, katere so spremljali 5 let. V skupini z olaparibom se je med spremljanjem preživetja po prekinitvi zdravljenja z olaparibom pojavilo 9 do 16 primerov MDS/AML. Pojavnost in pozni nastop MDS/AML so opazili v okviru podaljšane celokupnega preživetja v skupini z olaparibom. Tveganje za MDS/AML ostaja majhno v prvi liniji zdravljenja, ko se vzdrževalno zdravljenje z olaparibom izvaja po eni liniji s kemoterapijo s platino v obdobju 2 let (1,5 %) v študiji SOLO1 pri 7 letih spremljanja in 1,1 % v študiji PAOLA-1 pri 5 letih spremljanja. Za zmanjšanje in obvladovanje tveganja glejte poglavje 4.4.

Venski tromboembolični dogodki

Pri moških, ki so prejeli olaparib in abirateron kot prvo linijo zdravljenja mKORP (študija PROpel), je bila pojava venskih tromboemboličnih dogodkov v skupini z olaparibom in abirateronom 8 % ter v skupini s placebom in abirateronom 3,3 %. Mediani čas do pojava v tej študiji je bil 170 dni (razpon: od 12 do 906 dni). Večina bolnikov je po dogodku okrevala in so lahko nadaljevali uporabo olapariba skupaj s standardnim zdravljenjem.

Bolniki s pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni. Za srčno-žilna merila za ne vključitev glejte informacije o zdravilu za abirateron (poglavje 4.4).

Druge laboratorijske preiskave

V kliničnih študijah zdravila Lynparza je bila pojava sprememb (zvišanj) kreatinina v krvi ≥ 2 . stopnje po CTCAE v primerjavi z izhodiščem približno 11 %. Podatki dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije so pokazali mediano povečanje do 23 % v primerjavi z izhodiščem, konsistentno skozi čas in z vrnitvijo na izhodišče po prekinitvi zdravljenja, brez opaznih kliničnih posledic. 90 % bolnikov je imelo izhodiščno vrednosti kreatinina po CTCAE 0. stopnje in 10 % 1. stopnje.

Toksični učinki na prebavilih

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

Med vzdrževalnim zdravljenjem prve linije raka jajčnikov so se bolnicam pojavili navzea (77 % pri olaparibu, 38 % pri placebo), bruhanje (40 % pri olaparibu, 15 % pri placebo), driska (34 % pri olaparibu, 25 % pri placebo) in dispepsija (17 % pri olaparibu, 12 % pri placebo). Primeri navzee so vodili do prenehanja zdravljenja pri 2,3 % bolnic, zdravljenih z olaparibom (2. stopnja po CTCAE), in pri 0,8 % bolnic, ki so prejemale placebo (1. stopnja po CTCAE); od bolnic, zdravljenih z olaparibom, je zaradi bruhanja oz. dispepsije nizke stopnje (2. stopnja po CTCAE) zdravljenje prenehalo 0,8 % bolnic oz. 0,4 % bolnic. Nobena bolnica, zdravljena z olaparibom, ali prejemnica placeba ni prekinila zdravljenja zaradi driske. Nobena prejemnica placeba ni prekinila zdravljenja zaradi bruhanja ali dispepsije. Primeri navzee so vodili do prekinitve uporabe pri 14 % in zmanjšanja odmerka pri 4 % bolnic, zdravljenih z olaparibom. Primeri bruhanja so vodili do prekinitve zdravljenja pri 10 % bolnic, zdravljenih z olaparibom; nobeni od bolnic, zdravljenih z olaparibom, se ni pojavilo bruhanje, ki bi vodilo do zmanjšanja odmerka.

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne skupine bolnikov

Varnostnih podatkov pri bolnikih, ki niso belci, je malo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XK01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

PARPs so potrebni za učinkovito popravilo prekinitve ene verige DNA. Pomemben vidik poprave s PARP zahteva, da se po modifikaciji kromatina PARP samospremeni in sprostijo z DNA, da omogoči dostop encimom osnovnega popravljanja z izrezovanjem (BER – base excision repair). Če je olaparib vezan na aktivno mesto z DNA povezane PARP, prepreči sprostitve PARP in jo ohrani vezano na DNA ter tako onemogoči popravilo. V celicah, ki se razmnožujejo, to povzroči tudi nastanek dvoverižne prekinitve DNA (DSBs-double-strand breaks), ko podvojevalne vilice naletijo na adukt PARP-DNA. V normalnih celicah te dvoverižne prekinitve DNA učinkovito odpravi pot homolognega popravljanja z rekombinacijo (HRR – homologous recombination repair). Rakave celice, ki nimajo ključnih funkcionalnih komponent za učinkovito HRR, npr. BRCA1 ali 2, ne morejo natančno ali učinkovito popraviti prelomov dvojne verige DNA, posledica pa je bistveno pomanjkanje homologne

rekombinacije (HRD). Namesto tega se aktivirajo alternativne, napakam izpostavljene poti, npr. pot nehomolognega povezovanja koncev (NHEJ – non-homologous end joining), kar vodi do visoke stopnje genomske nestabilnosti. Po številnih ponovitvah replikacije lahko genomska nestabilnost doseže nevzdržno raven in povzroči odmrtje rakave celice, ker rakave celice že imajo veliko okvar DNA v primerjavi z normalnimi. Pot HRR lahko okrnejo drugi mehanizmi, čeprav vzročna anomalija in penetrantnost nista povsem pojasnjeni. Odsotnost popolnoma funkcionalne poti HRR je eden ključnih dejavnikov občutljivosti na platino pri raku jajčnikov in morda drugih rakih.

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

Kombiniran protitumorski učinek z NHZ

Predklinične študije na modelih raka prostate so pokazale kombiniran protitumorski učinek med skupno uporabo zaviralcev PARP in naslednjo generacijo hormonskih zdravil. PARP sodeluje v pozitivni so regulaciji signalizacije androgenskih receptorjev (AR); to povzroči večje zavrtje tarčnega gena AR, če je signalizacija PARP/AR sočasno zavrt. V drugih predkliničnih študijah so ugotavljali, da zdravljenje z NHZ zavira transkripcijo nekaterih genov HRR, s tem povzroči pomanjkanje HRR in večjo občutljivost za zaviralce PARP preko negenetskih mehanizmov.

Ugotavljanje mutacije gena *BRCA*

Genetsko testiranje mora izvesti izkušen laboratorij z uporabo validiranega testa. V različnih študijah so uporabili lokalno ali centralno testiranje vzorcev krvi ali tumorja za germinalne ali somatske mutacije genov *BRCA1/2*. V večini študij so testirali DNA iz vzorcev tkiva ali krvi, testiranje ctDNA pa je bilo uporabljeno v eksplorativne namene. Odvisno od uporabljenega testa in mednarodnega klasifikacijskega soglasja so bile mutacije genov *BRCA1/2* opredeljene kot škodljive/domnevno škodljive ali patogene/verjetno patogene. Pozitiven status pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD) je mogoče določiti z odkritjem mutacije gena *BRCA1/2*, opredeljene kot škodljive/domnevno škodljive ali patogene/verjetno patogene. Odkritje teh mutacij je mogoče kombinirati s pozitivno oceno HRD (glejte spodaj) za določitev pozitivnega stanja HRD.

Odkritje genomske nestabilnosti

S pomanjkanjem HR povezane genomske spremembe, ki so jih raziskovali v študiji PAOLA-1, vključujejo vsegenomsko izgubo heterozigotnosti, telomerno alelna neravnovesje in obsežno tranzicijo; to so zvezne mere z vnaprej opredeljenimi merili in oceno. Sestavljena ocena genomske nestabilnosti (GIS, imenovana tudi ocena HRD) se določa, če so za ovrednotenje obsega specifičnih genomskih aberacij, nakopičenih v tumorskih celicah, uporabljene kombinirane mere in ustrezne ocene. Nižja ocena pomeni manjšo verjetnost pomanjkanja HR v tumorskih celicah, višja ocena pa večjo verjetnost pomanjkanja HR v tumorskih celicah ob času odvzema vzorca glede na izpostavljenost agensom, ki okvarijo DNA. Za določanje pozitivnega stanja GIS je treba uporabiti validirane meje.

HRD-pozitivno stanje je mogoče opredeliti kot sestavljeno oceno GIS za genomske spremembe, povezane s pomanjkanjem HR, testirane v izkušenem laboratoriju z uporabo validiranega testa.

Klinična učinkovitost in varnost

*Prva linija vzdrževalnega zdravljenja napredovalnega raka jajčnikov in mutacijo gena *BRCA** *Študija SOLO1*

Varnost in učinkovitost olapariba za vzdrževalno zdravljenje so raziskali pri bolnicah z na novo diagnosticiranim, napredovalim (stadij III-IV po FIGO), seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov visokega gradusa in mutacijo gena *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine, in sicer v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim, multicentričnem preskušanju III. faze. V tej študiji so 391 bolnic v razmerju 2:1 randomizirali bodisi na prejemanje zdravila Lynparza (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) bodisi na

prejemanje placeba. Bolnice so stratificirali glede na odziv na kemoterapijo prve linije s platino; popoln odziv (CR – complete response) ali delen odziv (PR – partial response). Zdravljenje se je nadaljevalo do radiološkega napredovanja osnovne bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti. Pri bolnicah, ki so ostale v popolnem kliničnem odzivu (tj. brez radioloških znakov bolezni), je bilo najdaljše trajanje zdravljenja 2 leti, bolnice z znaki bolezni, ki je ostala stabilna (tj. brez znakov napredovanja bolezni), pa so lahko zdravilo Lynparza prejemale več kot 2 leti.

Bolnice z germinalnimi ali somatskimi mutacijami gena *BRCA1/2* so identificirali prospektivno bodisi s testiranjem germinalne linije v krvi z lokalnim testom ($n = 208$) ali s centralnim testiranjem ($n = 181$) bodisi s testiranjem vzorca tumorja z lokalnim testom ($n = 2$). S centralnim testiranjem germinalne linije so bile škodljive mutacije ugotovljene pri 95,3 % (365/383) in domnevno škodljive pri 4,7 % (18/383) bolnic. Velike preureditve genov *BRCA1/2* so ugotovili pri 5,5 % (21/383) randomiziranih bolnic. Status *gBRCAm* bolnic, vključenih z uporabo lokalnega testiranja, so retrospektivno potrdili s centralnim testiranjem. Retrospektivno testiranje bolnic, za katere so bili na voljo vzorci tumorja, je bilo opravljeno s centralnim testiranjem in je dalo uspešne rezultate pri 341 bolnicah, od katerih jih je 95 % imelo ustrezno mutacijo (znano [$n = 47$] ali verjetno patogeno [$n = 277$]) in pri 2 *gBRCAwt* bolnicah je bilo potrjeno, da imata le *sBRCAm*. V študiji SOLO1 je bilo 389 bolnic z germinalno *BRCA1/2m* in 2 s somatsko *BRCA1/2m*.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile na splošno dobro uravnotežene med terapevtsko skupino z olaparibom in skupino s placebom. Mediana starost je bila v obeh skupinah 53 let. Rak jajčnikov je bil primarni tumor pri 85 % bolnic. Najpogostejša histološka vrsta je bila serozna (96 %), endometrioidna histologija pa je bila opisana pri 2 % bolnic. Večina bolnic (78 %) je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0, podatkov pri bolnicah s stanjem zmogljivosti od 2 do 4 ni. Triinšestdeset odstotkov (63 %) bolnic je imelo predhodno operacijo za zmanjšanje tumorja in večina od teh (75 %) ni imela makroskopsko vidnih ostankov bolezni. Intervalno je bila operacija za zmanjšanje tumorja opravljena pri 35 % teh bolnic in od teh jih 82 % ni imelo makroskopsko vidnih ostankov bolezni. Sedem bolnic, ki so vse imele stadij IV, ni imelo kirurške citoredukcije. Vse bolnice so prejele zdravljenje prve linije na osnovi platine. 73 % bolnic v skupini z olaparibom in 77 % bolnic v skupini s placebom ni imelo nobenih dokazov bolezni ob vstopu v študijo (CR), opredeljeno kot odsotnost radioloških znakov bolezni po raziskovalčevi oceni in raven antigena CA-125 v normalnem območju. Delni odziv (PR), opredeljen kot prisotnost kakršne koli merljive ali nemerljive lezije izhodiščno ali zvišana raven CA-125, je imelo 27 % bolnic v skupini z olaparibom in 23 % bolnic v skupini s placebom. Triindevetdeset odstotkov (93 %) bolnic je bilo randomiziranih v 8 tednih po njihovem zadnjem odmerku kemoterapije na osnovi platine. Bolnice, zdravljene z bevacizumabom, so bile izključene iz študije, zato podatkov o varnosti in učinkovitosti olapariba pri bolnicah, ki so predhodno prejemale bevacizumab, ni. Podatkov pri bolnicah s somatskimi mutacijami gena *BRCA* je zelo malo.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja po raziskovalčevi oceni na podlagi modificiranih meril RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ali do smrti. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni ali smrti (PFS2), celokupno preživetje (OS), čas od randomizacije do prenehanja zdravljenja ali smrti (TDT – time to discontinuation of treatment), čas od randomizacije do prvega nadaljnjega zdravljenja proti raku ali smrti (TFST – time to first subsequent therapy) in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL – health related quality of life). Bolnicam so ocene tumorja opravili izhodiščno, 3 leta vsakih 12 tednov ter nato na 24 tednov glede na datum randomizacije, do objektivnega radiološkega napredovanja bolezni.

Študija je pokazala klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje PFS po oceni raziskovalca za olaparib v primerjavi s placebom. PFS po oceni raziskovalca je bilo podprto s slepljenim neodvisnim centralnim radiološkim pregledom (BICR) PFS. Opisna analiza, opravljena sedem let po tem, ko je bil zadnji bolnik randomiziran, je pokazala klinično pomembno korist pri celokupnem preživetju (OS), ki je številčno dajala prednost skupini z olaparibom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 2 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti pri na novo diagnosticiranih bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov in *BRCA1/2m* v študiji SOLO1

	olaparib 300 mg 2x/dan	placebo ^c
PFS (51 % zrelost)^a		
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediani čas (mesece)	ND	13,8
ROg (95 % IZ) ^b	0,30 (0,23 - 0,41)	
Vrednost p (2-stranska)	p < 0,0001	
PFS2 (31 % zrelost)		
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediani čas (mesece)	ND	41,9
ROg (95 % IZ) ^c	0,50 (0,35 - 0,72)	
Vrednost p (2-stranska)	p = 0,0002	
OS (38 % zrelost)^d		
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Mediani čas (mesece)	ND	75,2
ROg (95 % IZ) ^b	0,55 (0,40 - 0,76)	
TFST (60 % zrelost)		
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Mediani čas (mesece)	64,0	15,1
ROg (95 % IZ) ^c	0,37 (0,28 - 0,48)	

^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bil delež bolnic brez napredovanja bolezni v skupini z olaparibom po 24 mesecih 74 % in po 36 mesecih 60 %, v skupini s placebom pa sta bila ta deleža 35 % in 27 %; mediani čas spremljanja je bil 41 mesecev tako v skupini z olaparibom kot v skupini s placebom.

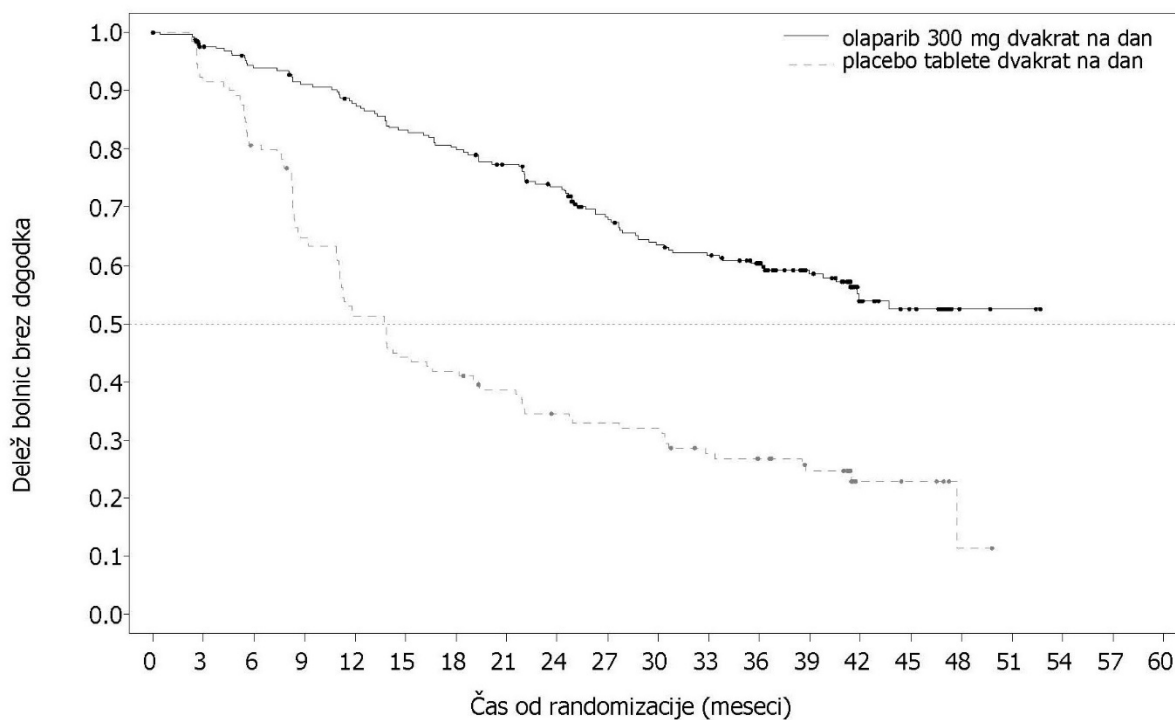
^b Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila izvedena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je kot sopspremenljivko vključeval odziv (CR ali PR) na predhodno kemoterapijo na osnovi platine.

^c Od 97 bolnic v skupini s placebom, ki so prejele nadaljnje zdravljenje, jih je 58 (60 %) prejelo zaviralec PARP.

^d Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bil delež bolnic, ki so bile žive 84 mesecev v skupini z olaparibom 67 %, v skupini s placebom pa 47 %.

2x/dan = dvakrat na dan, ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, PFS2 = čas do drugega napredovanja bolezni ali do smrti, OS = celokupno preživetje, TFST = čas od randomizacije do prvega nadaljnega zdravljenja proti raku ali smrti.

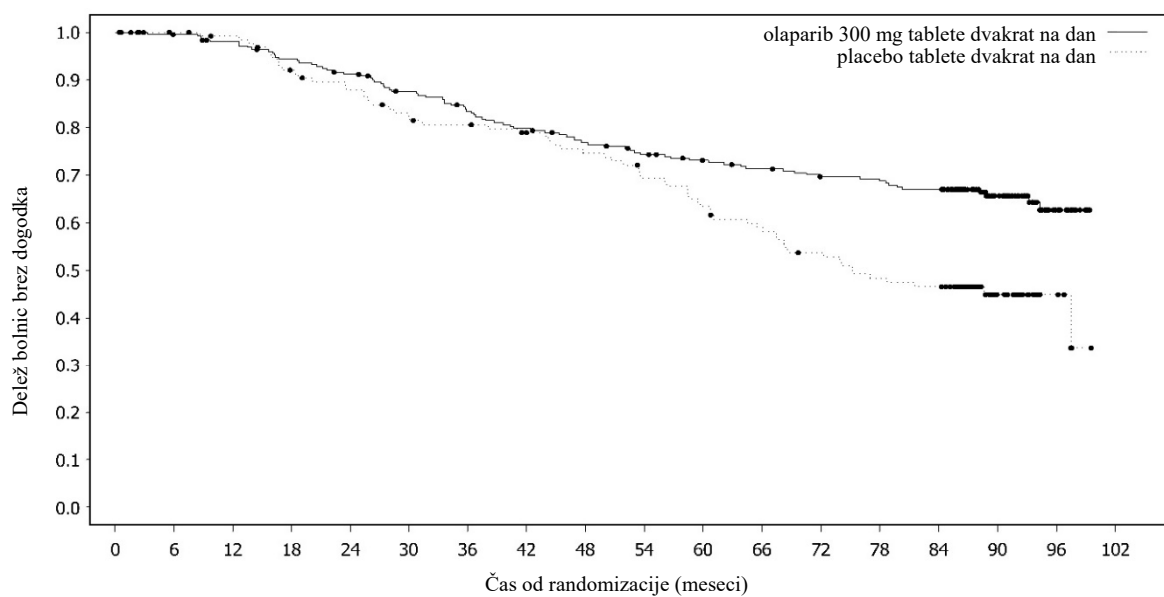
Slika 1. SOLO1: Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni pri na novo diagnosticiranih bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov in *BRCA1/2m* (51 % zrelost – raziskovalčeva ocena)



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

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

Slika 2. SOLO1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri na novo diagnosticiranih bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov in *BRCA1/2m* (38 % zrelost)



Število bolnic izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg tablete dvakrat na dan																	
260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
placebo tablete dvakrat na dan																	
131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

Pri podskupinah bolnic glede na dokaze bolezni ob vstopu v študijo so opažali dosledne rezultate. Bolnice, ki so imele po raziskovalčevi oceni popoln odziv (CR), so imele ROg 0,34 (95 % IZ 0,24 do 0,47); mediano PFS z olaparibom ni bilo doseženo, s placebom pa je bilo 15,3 meseca. Po 24 mesecih je ostalo v popolnem odzivu (CR) 68 % bolnic v skupini z olaparibom in 45 % v skupini s placebom, po 36 mesecih pa je bil ta delež 34 % v skupini z olaparibom in 22 % v skupini s placebom. Bolnice, ki so imele ob vstopu v študijo delen odziv (PR), so imele ROg za PFS 0,31 (95 % IZ 0,1 do 0,52; mediano PFS z olaparibom je bilo 30,9 meseca in s placebom 8,4 meseca). Bolnice z delnim odzivom (PR) ob vstopu v študijo so bodisi dosegle popoln odziv (CR) (15 % v skupini z olaparibom in 4 % v skupini s placebom po 24 mesecih; so ostale v popolnem odzivu (CR) po 36 mesecih) bodisi so bile še naprej v delnem odzivu (PR)/imele stabilno bolezen (43 % v skupini z olaparibom in 15 % v skupini s placebom po 24 mesecih; 17 % v skupini z olaparibom in 15 % v skupini s placebom po 36 mesecih). Delež bolnic, pri katerih je bolezen napredovala v 6 mesecih po zadnjem odmerku kemoterapije na osnovi platine, je bil za olaparib 3,5 % in za placebo 8,4 %.

Vzdrževalno zdravljenje na platino občutljive ponovitve (PSR) raka jajčnikov Študija SOLO2

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

Vključene so bile bolnice, ki so prejemale dve ali več shem s platino in se jim je bolezen ponovila > 6 mesecev po dokončanju predzadnje predhodne kemoterapije na osnovi platine. Bolnice

predhodno niso smele dobivati olapariba ali drugih zaviralcev PARP. Bolnice so predhodno lahko prejemale bevacizumab, razen v shemi tik pred randomizacijo.

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

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

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni na podlagi meril RECIST 1.1. Sekundarni cilji študije učinkovitosti so obsegali čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni ali smrti (PFS2), celokupno preživetje (OS), čas od randomizacije do prenehanja zdravljenja ali smrti (TDT), čas od randomizacije do prvega nadaljnjega zdravljenja proti raku ali smrti (TFST), čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnjega zdravljenja proti raku ali smrti (TSST – time to second subsequent therapy or death) in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL).

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

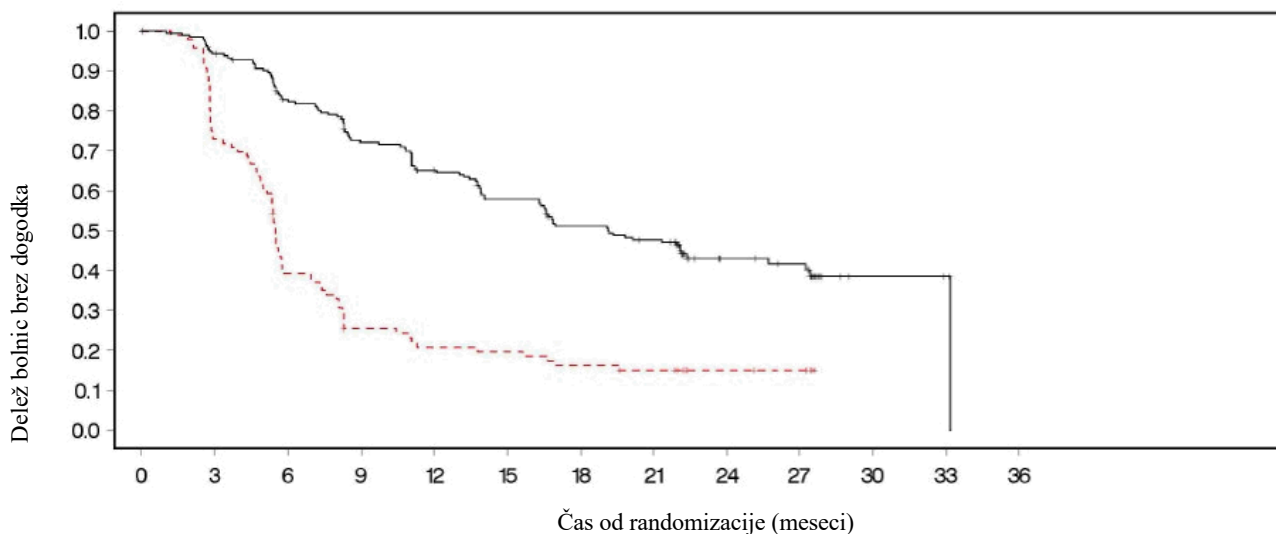
Povzetek izida primarnega cilja pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2 prikazujeta preglednica 3 in slika 3.

Preglednica 3. Povzetek izida primarnega cilja pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2.

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

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

Slika 3. SOLO2: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezn pri PSR bolnicah PSR rakom jajčnikov in z *gBRCA1/2m* (63 % zrelost – raziskovalčeva ocena)



Število ogroženih bolnic:

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

V končni analizi celokupnega preživetja (61 % zrelost) je bilo ROg 0,74 (95 % IZ 0,54-1,00; $p = 0,0537$; mediana 51,7 meseca za olaparib in 38,8 meseca za placebo) in ni doseglo statistične značilnosti. Sekundarna cilja študije TFST in PFS2 sta pokazala stalno in statistično značilno izboljšanje z olaparibom v primerjavi s placebom. Rezultati celokupnega preživetja TFST in PFS2 so prikazani v preglednici 4 in na sliki 4.

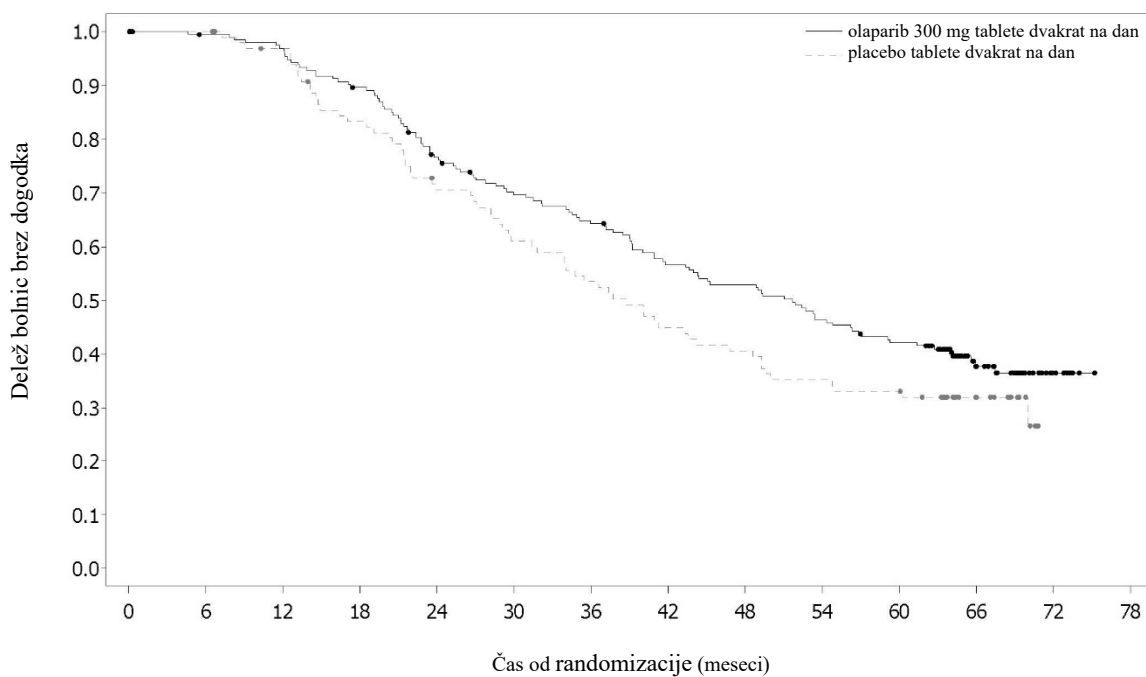
Preglednica 4. Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev pri PSR bolnicah z rakom jajčnikov in *gBRCA1/2m* v študiji SOLO2

	olaparib tablete 300 mg dvakrat na dan	placebo
OS (61 % zrelost)		
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Mediani čas (mesece) (95 % IZ)	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
ROg (95 % IZ) ^a	0,74 (0,54 - 1,00)	
Vrednost p (2-stranska)	$p = 0,0537$	
TFST (71 % zrelost)		
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Mediani čas (mesece) (95 % IZ)	27,4 (22,6 - 31,1)	7,2 (6,3 8,5)
ROg (95 % IZ) ^a	0,37 (0,28 - 0,48)	
Vrednost p* (2-stranska)	$p < 0,0001$	
PFS2 (40 % zrelost)		
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediani čas (mesece)	ND (24,1 - ND)	18,4 (15,4 - 22,8)
ROg (95 % IZ) ^a	0,50 (0,34 - 0,72)	
Vrednost p (2-stranska)	$p = 0,0002$	

* Ni korigirano za večkratne primerjave.

- ^a ROg = razmerje ogroženosti. Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je kot sospremenljivko vključeval odziv na predhodno kemoterapijo na osnovi platine (CR ali PR) in časom do napredovanja bolezni (> 6-12 mesecev ali več kot 12 mesecev) med predzadnjo kemoterapijo na osnovi platine.
 ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja, PFS2 = čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni, TSST = čas od randomizacije do začetka drugega nadaljnjega zdravljenja ali smrti.

Slika 4. SOLO2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnicah z *gBRCA1/2m* PSR raka jajčnikov (61 % zrelost)



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg tablete dvakrat na dan

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

placebo tablete dvakrat na dan

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

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

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

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

Študija 19 (D0810C00019)

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

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

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

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

Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni z olaparibom v primerjavi s placebom v celotni populaciji (ROG 0,35; 95 % IZ: 0,25 do 0,49, $p < 0,00001$, mediana 8,4 meseca z olaparibom in 4,8 meseca s placebom). Ob končni analizi (datum zamejitve podatkov [DCO – data cut off] 9. maj 2016) je bilo za celokupno preživetje ob 79 % zrelosti razmerje ogroženosti med olaparibom in placebom 0,73 (95 % IZ 0,55 do 0,95, $p = 0,02138$ [ni doseglo vnaprej določene ravni značilnosti $< 0,0095$], mediana 29,8 meseca z olaparibom in 27,8 meseca s placebom). V skupini, zdravljeni z olaparibom, je na zdravljenju ≥ 2 leti ostalo 23,5 % ($n = 32/136$) bolnic, v skupini s placebom pa 3,9 % ($n = 5/128$) bolnic. Čeprav je bilo število bolnic majhno, je v skupini, ki je prejela olaparib, ≥ 5 let ostalo na zdravljenju 13,2 % ($n = 18/136$) bolnic, v skupini, ki je prejela placebo, pa 0,8 % ($n = 1/128$) bolnic.

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

Povzetek izida primarnega cilja za vse bolnice in PSR bolnice z rakom jajčnikov in z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19 je prikazan v preglednici 5 ter za vse bolnice v študiji 19 v preglednici 5 in na sliki 5.

Preglednica 5. Povzetek izida primarnega cilja za vse bolnice in PSR bolnice z rakom jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19

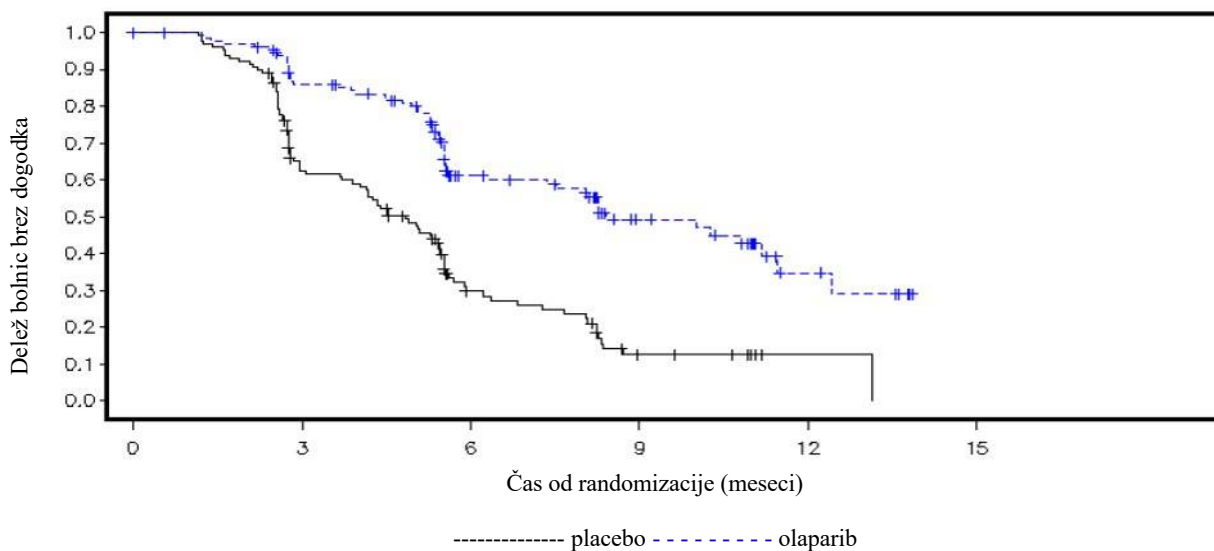
	Vse bolnice ^a		Z mutacijo gena <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	olaparib	placebo	olaparib	placebo	olaparib	placebo
PFS – DCO 30. junij 2010						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediani čas (meseči) (95 % IZ)	8,4 (7,4 - 11,5)	4,8 (4,0 - 5,5)	11,2 (8,3 - ND)	4,3 (3,0 - 5,4)	7,4 (5,5 - 10,3)	5,5 (3,7 - 5,6)
ROg (95 % IZ) ^b	0,35 (0,25 - 0,49)		0,18 (0,10 - 0,31)		0,54 (0,34 - 0,85)	
Vrednost p* (2-stranska)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

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

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

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, DCO = datum zamejitve podatkov, IZ = interval zaupanja, ND = ni doseženo

Slika 5. Študija 19: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v FAS (58 % zrelost – raziskovalčeva ocena) DCO 30. junij 2010



Število ogroženih bolnic:

136	106	53	24	7	0	olaparib
129	72	24	7	1	0	placebo

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

Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev za PSR bolnice z rakom jajčnikov in z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19 je prikazan v preglednici 6, za vse bolnice v študiji 19 pa v preglednici 6 in na sliki 6.

Preglednica 6. Povzetek izidov ključnih sekundarnih ciljev za vse bolnice in za PSR bolnice z rakom jajčnikov z mutacijo gena *BRCA1/2* in *BRCA1/2 wt/VUS* v študiji 19

	Vse bolnice ^a		Z mutacijo gena <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	olaparib	placebo	olaparib	placebo	olaparib	placebo
OS - DCO 9. maj 2016						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediani čas (meseči) (95 % IZ)	29,8 (26,9 - 35,7)	27,8 (24,9 - 33,7)	34,9 (29,2 - 54,6)	30,2 (23,1 - 40,7)	24,5 (19,8 - 35,0)	26,6 (23,1 - 32,5)
ROg (95 % IZ) ^b	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 - 1,25)	
Vrednost p* (2-stranska)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 9. maj 2016						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Mediani čas (meseči) (95 % IZ)	13,3 (11,3 - 15,7)	6,7 (5,7 - 8,2)	15,6 (11,9 - 28,2)	6,2 (5,3 - 9,2)	12,9 (7,8 - 15,3)	6,9 (5,7 - 9,3)
ROg (95 % IZ) ^b	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 - 0,49)		0,45 (0,30 - 0,66)	
Vrednost p* (2-stranska)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

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

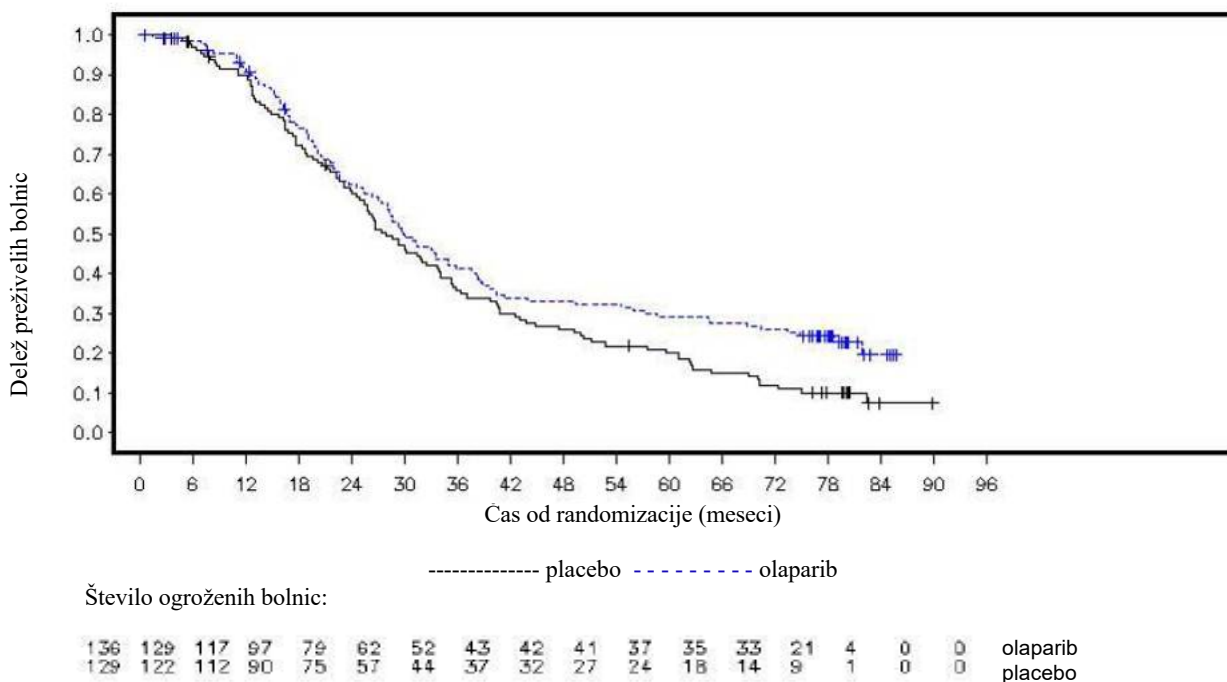
^a Vse bolnice obsega naslednje podskupine: mutacijo gena *BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* in neznanost stanja *BRCA1/2* (11 bolnic z neznanim statusom, v preglednici niso prikazane kot ločena podskupina).

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

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

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

Slika 6. Študija 19: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v FAS (79 % zrelost) DCO 9. maj 2016



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

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

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

Študija OPINION

V študiji OPINION, multicentrični študiji faze IIIb z eno skupino, so raziskali olaparib, kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah s ponovitvijo na platino občutljivega (PSR – platinum sensitive relapsed) raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka po 2 ali več linijah kemoterapije na osnovi platine in ki niso imele znane škodljive ali domnevno škodljive *gBRCA* mutacije. Vključene so bile bolnice, pri katerih se je bolezen odzvala (CR ali PR) na zaključeno kemoterapijo na osnovi platine. V študijo je bilo vključenih 279 bolnic, ki so se zdravile z olaparibom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Na podlagi centralnega testiranja je bilo 90,7 % potrjenih s statusom brez *gBRCA*m, poleg tega pa jih je bilo 9,7 % identificiranih kot *sBRCA*m.

Po oceni raziskovalca je bil primarni opazovani dogodek PFS v skladu s spremenjenim RECIST v1.1. Sekundarni opazovani dogodki vključujejo OS.

Kadar se je olaparib uporabljal kot vzdrževalno zdravljenje, je pri bolnicah s PSR rakom jajčnikov brez *gBRCA*m pokazal klinično aktivnost. Pri analizi končnega celokupnega preživetja (DCO 17. september 2021) so bili podatki OS 52,3 % zreli.

Povzetek primarnega PFS in OS sekundarnega objektivnega izida bolnic s PSR rakom jajčnikov brez gBRCAm v študiji OPINION je predstavljen v preglednici 7.

Preglednica 7. Povzetek ključnega objektivnega izida bolnic s PSR rakom jajčnikov brez gBRCAm v študiji OPINION

	olaparib tablete 300 mg 2x/dan
PFS (75 % zrelost) (DCO 2. oktober 2020)	
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	210: 279 (75,3)
Mediano PFS (95 % IZ), meseci ^a	9,2 (7,6; 10,9)
OS (52,3 % zrelost) (DCO 17. september 2021)	
Število dogodkov: celotno število bolnic (%)	146: 279 (52,3)
Mediano OS (95 % IZ), meseci ^a	32,7 (29,5; 35,3)

^a Izračunano po Kaplan-Meierjevi tehniki.

Intervali zaupanja za mediano PFS in OS so bili izpeljani na podlagi metode Brookmeyer Crowley.

2x/dan = dvakrat dnevno; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; OS = celokupno preživetje; DCO = datum zamejitve podatkov; IZ = interval zaupanja

Prva linija vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovalega raka jajčnikov

Študija PAOLA-1

Študija PAOLA-1 je bila randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano multicentrično preskušanje III. faze, ki je primerjalo učinkovitost in varnost zdravila Lynparza (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) v kombinaciji z bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase enkrat na 3 tedne v intravenski infuziji) ter placeba v kombinaciji z bevacizumabom za vzdrževalno zdravljenje bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epitelijskim rakom visokega gradusa jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom po prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom. Zdravljenje z bevacizumabom je v celoti trajalo do 15 mesecev/22 ciklusov, vključno z obdobjem uporabe s kemoterapijo in uporabe kot vzdrževalno zdravljenje.

V študiji so v razmerju 2:1 randomizirali 806 bolnic (537 na olaparib/bevacizumab in 269 na placebo/bevacizumab), ki zaradi popolne kirurške resekcije niso imele znakov bolezni (NED – no evidence of disease) ali pa so bile v popolnem (CR) ali delnem odzivu (PR) po dokončanju prve linije zdravljenja s kemoterapijo, ki je vključevala platino, in bevacizumabom. Bolnice so dokončale najmanj 4 in največ 9 ciklusov; večina (63 %) je prejela 6 ciklusov kemoterapije prve linije na osnovi platine in taksana, vključno z vsaj 2 ciklusoma bevacizumaba v kombinaciji s 3 zadnjimi ciklusi kemoterapije. Mediano število ciklusov bevacizumaba pred randomizacijo je bilo 5.

Bolnice so stratificirali glede na izid prve linije zdravljenja (čas in izid citoredukcijske operacije in odziv na kemoterapijo na osnovi platine) ter stanje tBRCAm, ugotovljeno s prospektivnim lokalnim testiranjem. Bolnice so nadaljevale z bevacizumabom v okviru vzdrževalnega zdravljenja in so začele zdravljenje z zdravilom Lynparza po najmanj 3 tednih in do največ 9 tednih po dokončanju zadnjega odmerka kemoterapije. Zdravljenje z zdravilom Lynparza se je nadaljevalo do napredovanja osnovne bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 2 leti. Bolnice, ki bi jim po oceni lečečega zdravnika nadaljevanje zdravljenja lahko še naprej koristilo, so bile lahko zdravljene več kot 2 leti.

Demografske in izhodiščne značilnosti med skupinama so bile uravnotežene v populaciji ITT in v podskupinah, opredeljenih z biološkimi označevalci glede na tBRCAm (opredeljeno prospektivno in retrospektivno), GIS in stanje HRD (v tej študiji opredeljeno kot kombinacija obeh bioloških označevalcev). V celoti je bila mediana starost bolnic 61 let. Večina bolnic v obeh skupinah je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (70 %). Pri 86 % bolnic je bil primarni tumor rak jajčnikov. Najpogostejša histološka vrsta je bila serozna (96 %), endometrioidna histologija pa je bila opisana pri 2 % bolnic. Pri večini bolnic je bila diagnoza postavljena v stadiju IIIC po FIGO (63 %). Vse bolnice so prejemale zdravljenje prve linije na osnovi platine in bevacizumab. Bolnice niso bile omejene glede na kirurški izid, 63 % jih je imelo popolno citoredukcijo na začetni ali intervalni operaciji, 37 % pa jih je imelo rezidualno makroskopsko bolezen. Trideset odstotkov (30 %) bolnic v obeh skupinah je imelo ob presejanju tBRCAm. Demografske in izhodiščne značilnosti v podskupinah bioloških označevalcev so se skladale s tistimi v populaciji ITT. V HRD-pozitivni podskupini je imelo 65 % bolnic popolno

citoredukcijo, 35 % pa jih je imelo rezidualno makroskopsko bolezen. V celotni vključeni populaciji bolnic je imelo 30 % bolnic v obeh skupinah ob presejanju *tBRCAm* (škodljivo/patogeno mutacijo), ugotovljeno z lokalnim testiranjem, *BRCAm* stanje 4 % bolnic pa ni bilo znano. Retrospektivna analiza razpoložljivih kliničnih vzorcev je bila opravljena pri 97 % bolnic za potrditev stanja *tBRCAm* in ugotovitev ocene genomske nestabilnosti, kot je opisano zgoraj. Med *ne-tBRCAm* bolnicami jih je 29 % (19 % celotne populacije) imelo pozitivno oceno GIS, ki je bila v tej študiji vnaprej opredeljena kot sestavljena ocena ≥ 42 . Ob kombiniranem upoštevanju stanja *tBRCAm* in pozitivne ocene GIS, je imelo HRD-pozitivno tumorsko stanje 48 %, HRD-negativno 34 % in neznano HRD stanje 18 % bolnic v celotni populaciji bolnic.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja po raziskovalčevi oceni na podlagi modificiranih meril RECIST 1.1 ali do smrti. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali čas od randomizacije do drugega napredovanja ali smrti (PFS2), celokupno preživetje (OS), čas od randomizacije do prvega nadaljnega zdravljenja proti raku ali do smrti (TFST) in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL). Bolnicam so opravili oceno tumorja po RECIST 1.1 izhodiščno in na vsakih 24 tednov (računalniška tomografija/magnetnoresonančno slikanje po 12 tednih, če je bilo klinično umestno ali če se je pojavilo napredovanje CA 125) do 42 mesecev ali do objektivnega radiološkega napredovanja bolezni.

Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek v populaciji ITT in je dokazala statistično značilno izboljšanje raziskovalčeve ocene PFS z olaparibom/bevacizumabom v primerjavi s placebom/bevacizumabom (ROg 0,59; 95 % IZ 0,49–0,72; $p < 0,0001$, mediana 22,1 meseca z olaparibom/bevacizumabom in 16,6 meseca s placebom/bevacizumabom). To se je skladalo z analizo preživetja brez napredovanja bolezni, opravljeno z BICR. Toda korist je bila največja pri bolnicah s pozitivnimi biološkimi označevalci (*tBRCAm*, GIS, HRD pozitivno stanje, opredeljeno kot *tBRCAm* in/ali GIS-pozitivne).

Končna analiza PFS2 (DCO 22. marec 2020, 53 % zrelost) v celotni populaciji je bila statistično značilna (ROg 0,78, 95 % IZ 0,64–0,95, $p = 0,0125$, mediana 36,5 meseca z olaparibom/bevacizumabom in 32,6 meseca s placebom/bevacizumabom).

Po končni analizi celokupnega preživetja (DCO 22. marec 2022) pri bolnicah s pozitivnim statusom HRD (*tBRCAm* in/ali GIS) je prišlo do numeričnega izboljšanja celokupnega preživetja v skupini, ki je prejela olaparib/bevacizumab v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo/bevacizumab (glejte preglednico 8).

V *tBRCAm* kot randomizirani podskupini (241/806 bolnic) je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni v skupini z olaparibom/bevacizumabom 37,2 meseca in v skupini s placebom/bevacizumabom 22,0 mesecev (ROg = 0,34; 95 % IZ: od 0,23 do 0,51). Pri končni analizi celokupnega preživetja (DCO 22. marec 2022), randomizirana podskupina *tBRCAm* dokazuje numerično zmanjšanje tveganja za smrt v skupini, ki je prejela olaparib/bevacizumab v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo/bevacizumab (ROg = 0,63; 95 % IZ od 0,41 do 0,97).

Rezultati učinkovitosti v drugih analizah podskupin glede na biološke označevalce na osnovi retrospektivno analiziranih vzorcev tumorjev so predstavljeni v preglednici 8.

Preglednica 8. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri bolnicah s statusom pomanjkanja homologne rekombinacije (HRD), opredeljenim kot *tBRCAm* in/ali GIS pri bolnicah z napredujočim rakom jajčnikov v študiji PAOLA-1

	<i>tBRCAm</i> ^{*,c} (n = 235)		GIS pozitivne (HRD) pozitivne razen na <i>tBRCAm</i> ^{*,d} (n = 152)		HRD pozitivne [*] (n = 387)	
	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab	olaparib/ bevacizumab	placebo/ bevacizumab
PFS, raziskovalčeva ocena (46 % zrelost) DCO 22. marec 2019^a						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Mediani čas (meseči)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
ROg (95 %) IZ ^b	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0,28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	
PFS2, raziskovalčeva ocena (40 % zrelost) DCO 22. marec 2020						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Mediani čas (meseči)	ND	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
ROg (95 %) IZ ^b	0,53 (0,34; 0,82)		0,60 (0,38; 0,96)		0,56 (0,41; 0,77)	
Končno OS (42 % zrelost) DCO 22. marec 2022						
Število dogodkov: skupno število bolnic (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Mediani čas (meseči)	75,2	66,9	ND	52,0	75,2	57,3
ROg (95 %) IZ ^b	0,57 (0,37; 0,88)		0,71 (0,45; 1,13)		0,62 (0,45; 0,85)	

* Vnaprej načrtovana podskupina.

^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bil delež bolnic brez napredovanja bolezni v skupini z olaparibom/bevacizumabom po 12 mesecih 89 % in po 24 mesecih 66 %, v skupini s placebom/bevacizumabom pa po 12 mesecih 71 % in po 24 mesecih 29 %.

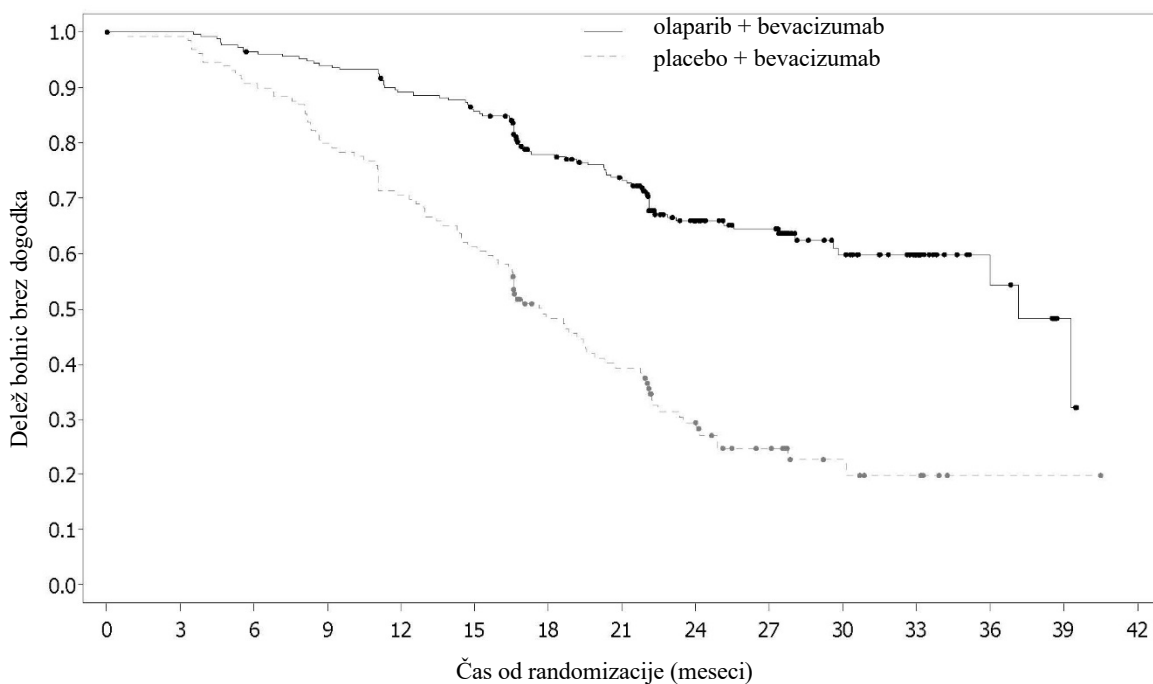
^b Vrednost < 1 je v korist olapariba. Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti in s stratifikacijo glede na izid zdravljenja prve linije ob presejanju in laboratorijsko stanje *tBRCA* ob presejanju.

^c *tBRCAm* status s testom Myriad

^d HRD pozitivne razen na *tBRCAm* opredeljene z oceno genomske nestabilnosti (GIS) s testom Myriad ≥ 42 (vnaprej določena meja).

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, ND = ni doseženo.

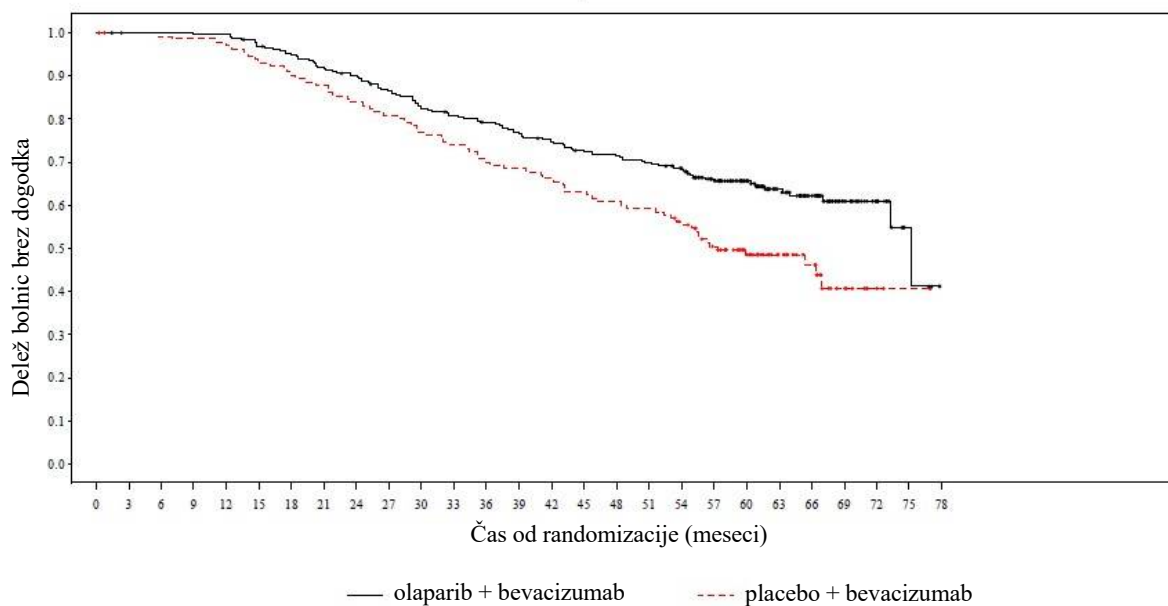
Slika 7. PAOLA-1: Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah z napredovalim, HRD-pozitivnim rakom jajčnikov v študiji PAOLA-1 (46 % zrelost – raziskovalčeva ocena)



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

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

Slika 8. PAOLA-1: Kaplan-Meierjev prikaz končnega celokupnega preživetja bolnic s pozitivnim statusom HRD (vključno s *tBRCAm*) (DCO 22. marec 2022)



Število bolnic, izpostavljenih tveganju:

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

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojk z germinalno mutacijo gena BRCA z velikim tveganjem
Študija OlympiA

Varnost in učinkovitost olapariba kot adjuvantnega zdravila za bolnike z germinalnimi mutacijami gena *BRCA1/2* in HER2-negativnim zgodnjim rakom dojk z velikim tveganjem, ki so dokončali definitivno lokalno zdravljenje in neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, so raziskali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji III. faze z vzporednimi skupinami (OlympiA). Bolniki so morali imeti opravljenih vsaj 6 ciklov neoadjuvantne ali adjuvantne kemoterapije, ki je vsebovala antracikline, taksane ali oboje. Dovoljena je bila predhodna platina zaradi predhodnega raka (npr. raka jajčnikov) ali kot adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje raka dojk. Kot bolniki z zgodnjim rakom dojk z velikim tveganjem so bili opredeljeni:

- bolniki, ki so predhodno prejeli neoadjuvantno kemoterapijo: bolniki, ki so imeli bodisi trojno negativnega raka dojk (TNBC – triple negative breast cancer) bodisi raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, so morali imeti ob času operacije rezidualnega invazivnega raka v dojk in/ali reseciranih bezgavkah (ne-patološki popoln odziv). Dodatno so morali imeti bolniki z rakom dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji oceno CPS&EG ≥ 3 na podlagi kliničnega stadija pred zdravljenjem in patološkega stadija po zdravljenju (CPS), stanje estrogenskih receptorjev (ER) in histološki stadij, kot je prikazano v preglednici 9.

Preglednica 9. Zahteve glede stadija zgodnjega raka dojk, stanja receptorjev in ocene stopnje za vključitev v študijo*

Stadij/značilnost		Točke
Klinični stadij (pred zdravljenjem)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patološki stadij (po zdravljenju)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Stanje receptorjev	ER-pozitivno	0
	ER-negativno	1
Jedrna stopnja	Jedrna stopnja 1-2	0
	Jedrna stopnja 3	1

* Bolniki, ki so imeli raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, so morali imeti celotno oceno ≥ 3 .

- bolniki, ki so predhodno prejeli adjuvantno kemoterapijo: bolniki s trojno negativnim rakom dojk (TNBC) so morali imeti bolezen s pozitivnimi bezgavkami ali bolezen z negativnimi bezgavkami in primarni tumor ≥ 2 cm; HER2-negativni bolniki s pozitivnimi hormonskimi receptorji so morali imeti ≥ 4 patološko potrjene pozitivne bezgavke.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali ali na prejetje 300 mg olapariba (2 x 150-mg tablete) dvakrat na dan (n = 921) ali na prejetje placeba (n = 915). Randomizacija je bila stratificirana po stanju hormonskih receptorjev (pozitivni HR/negativni HER2 v primerjavi s TNBC), predhodni neoadjuvantni ali adjuvantni kemoterapiji ter po predhodni uporabi platine za trenutnega raka dojk ("da" ali "ne"). Zdravljenje se je nadaljevalo do 1 leto ali do ponovitve bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki s tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji so prejeli tudi endokrino zdravljenje.

Primarni cilj študije je bil preživetje brez invazivne bolezni (IDFS – invasive disease-free survival); IDFS je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do datuma prve ponovitve, pri čemer je bila ponovitev opredeljena kot invazivna loko-regionalna bolezen, oddaljena ponovitev, kontralateralen invaziven rak dojk, nov rak ali smrt zaradi kakršnega koli vzroka. Sekundarni cilji študije so vključevali OS, preživetje brez oddaljene bolezni (DDFS – distant disease free survival; opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega dokaza o oddaljeni ponovitvi raka dojk), pojavnost novih primarnih kontralateralnih rakov dojk (invazivnih in neinvazivnih), novega primarnega raka jajčnikov, novega primarnega raka jajcevodov in novega primarnega peritonealnega raka ter izide po navedbi

bolnikov (PRO – patient reported outcomes) z uporabo vprašalnikov FACIT-Fatigue in EORTC QLQ-C30.

Za ugotovitev primernosti za študijo je bilo uporabljeno centralno testiranje v Myriad ali lokalno testiranje *gBRCA*, če je bilo na voljo. Med bolniki, vključenimi na podlagi lokalnih rezultatov testiranja *gBRCA*, je bil izbran vzorec za retrospektivno potrditveno testiranje. Od 1836 bolnikov, vključenih v študijo OlympiA, so s centralnim testiranjem (prospektivno ali retrospektivno) pri 1623 potrdili *gBRCA*m.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 42 let. Sedemdeset odstotkov (67 %) bolnikov je bilo belcev, 29 % Azijcev in 2,6 % črncev. Dva bolnika (0,2 %) v skupini z olaparibom in štirje bolniki (0,4 %) v skupini s placebom so bili moški. Enainšestdeset odstotkov (61 %) bolnic je bilo pred menopavzo. Devetinosemdeset odstotkov (89 %) bolnikov je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0, 11 % pa SZ po ECOG 1. Dvainosemdeset odstotkov (82 %) bolnikov je imelo trojno negativnega raka dojke (TNBC), 18 % pa bolezen s pozitivnimi hormonskimi receptorji. Petdeset odstotkov (50 %) bolnikov je predhodno prejelo neoadjuvantno, 50 % pa adjuvantno kemoterapijo. Štiriindevetdeset odstotkov (94 %) bolnikov je prejelo antraciklin in taksan. Šestindvajset odstotkov (26 %) vseh bolnikov je predhodno prejelo platino zaradi raka dojke. V skupini z olaparibom je sočasno endokrino zdravljenje prejelo 87 % bolnikov s HR-pozitivno boleznijo, v skupini s placebom pa 92 %. Skupno je endokrino zdravljenje prejelo 89,5 % bolnikov s HR-pozitivno boleznijo; to zdravljenje je vključevalo letrozol (23,7 %), tamoksifen (40,9 %), anastrozol (17,2 %) oziroma eksemestan (14,8 %).

Študija je dosegla primarni cilj študije in je dokazala statistično značilno izboljšanje IDFS v skupini z olaparibom v primerjavi s skupino s placebom. Dvesto štiriinosemdeset (284) bolnikov je imelo dogodke IDFS; to predstavlja 12 % bolnikov v skupini z olaparibom (oddaljeni 8 %, lokalni/regionalni 1,4 %, kontralateralni invazivni rak dojke 0,9 %, drug primarni malignom, ki ni v dojki, 1,2 %, smrt 0,2 %) in 20 % bolnikov v skupini s placebom (oddaljeni 13 %, lokalni/regionalni 2,7 %, kontralateralni invazivni rak dojke 1,3 %, drug primarni malignom, ki ni v dojki, 2,3 %, smrt 0 %). V skupini z olaparibom so v primerjavi s skupino s placebom opazili tudi statistično značilno izboljšanje DDFS. Ob naslednji načrtovani analizi celokupnega preživetja so v skupini z olaparibom opazili statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s skupino s placebom. Rezultati učinkovitosti v celotnem naboru za analizo (FAS) so prikazani v preglednici 10 in na slikah 9 in 10.

Preglednica 10. Rezultati učinkovitosti za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojke z germinalno mutacijo gena *BRCA* v študiji OlympiA

	olaparib 300 mg 2x/dan (N = 921)	placebo (N = 915)
IDFS (15-odstotna zrelost) – DCO 27. marec 2020		
Število dogodkov: skupno število bolnikov (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
ROg (99,5 % IZ) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
Vrednost p (2-stranska) ^b	0,0000073	
Odstotek (95 % IZ) bolnikov brez invazivne bolezni po 3 letih ^c	86 (83; 88)	77 (74; 80)
DDFS (13-odstotna zrelost) – DCO 27. marec 2020		
Število dogodkov: skupno število bolnikov (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
ROg (99,5 % IZ) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
Vrednost p (2-stranska) ^b	0,0000257	
Odstotek (95 % IZ) bolnikov brez oddaljene bolezni po 3 letih ^c	88 (85; 90)	80 (77; 83)
OS (10-odstotna zrelost) – DCO 12. julij 2021		
Število dogodkov: skupno število bolnikov (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
ROg (98,5 % IZ) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	

Vrednost p (2-stranska) ^b		0,0091
Odstotek (95 % IZ) bolnikov, živih po 3 letih ^c	93 (91; 94)	89 (87; 91)
Odstotek (95 % IZ) bolnikov, živih po 4 letih ^c	90 (87; 92)	86 (84; 89)

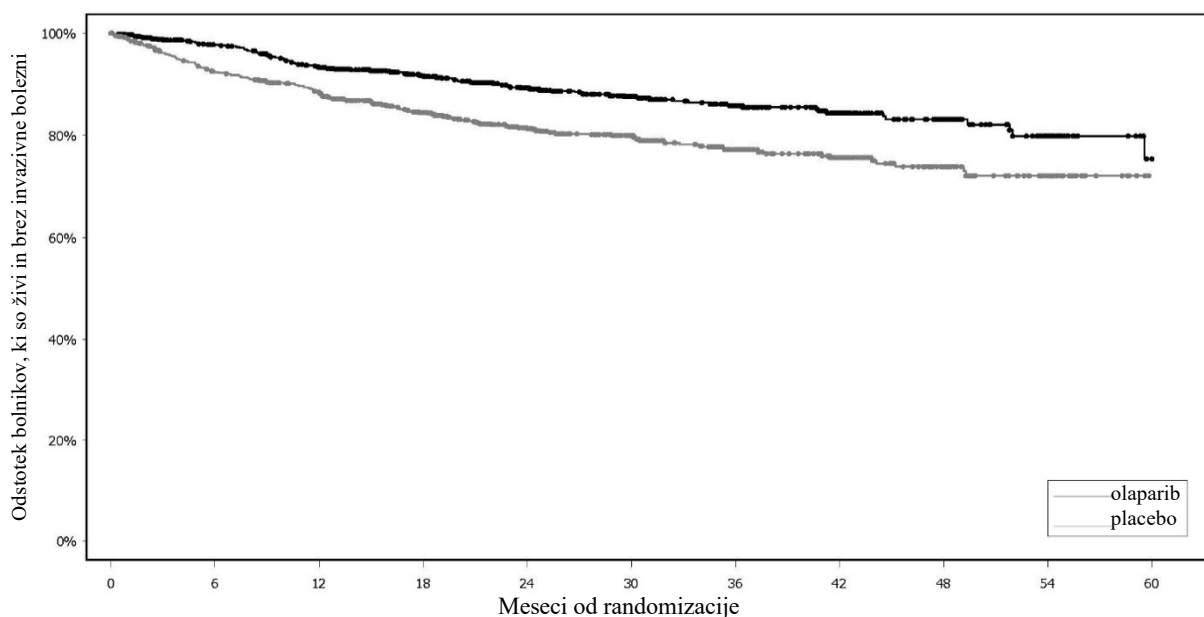
^a Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih ogroženosti, < 1 pomeni manjše tveganje z olaparibom kot s placebo.

^b Vrednost p iz stratificiranega log-rank testa.

^c Odstotki so izračunani na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.

2x/dan = dvakrat na dan, IZ = interval zaupanja, DDFS = preživetje brez oddaljene bolezni, IDFS = preživetje brez invazivne bolezni, KM = Kaplan-Meier, OS = celokupno preživetje.

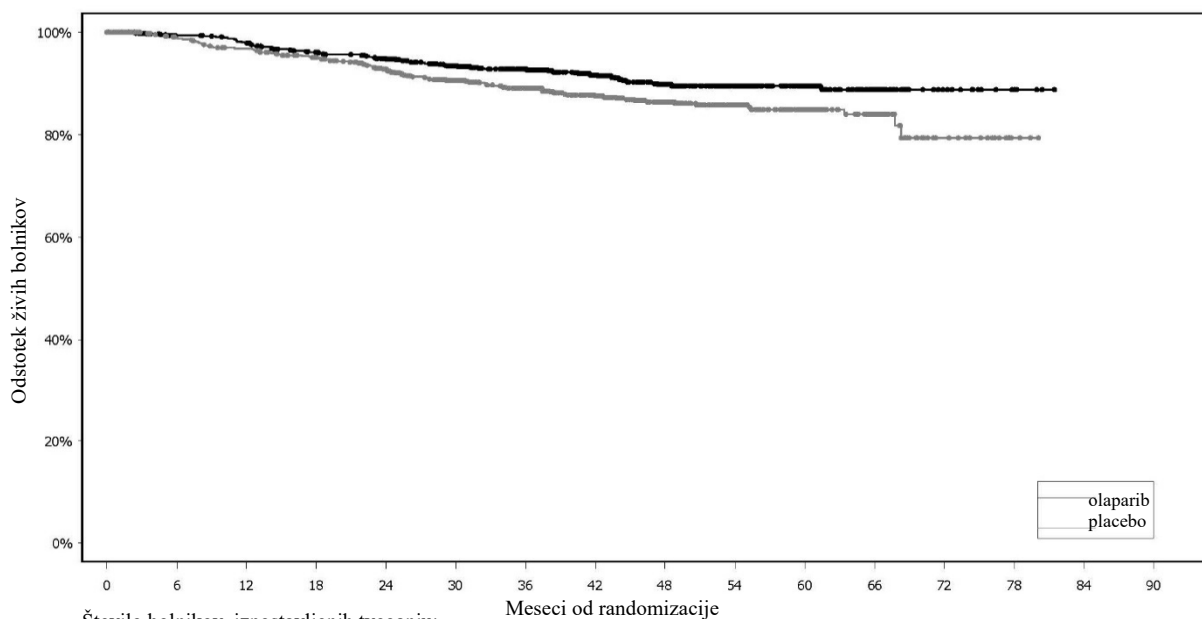
Slika 9. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez invazivne bolezni (IDFS) za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojk z germinalno mutacijo gena *BRCA* in z velikim tveganjem v študiji OlympiA



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:
olaparib 300 mg dvakrat na dan

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

Slika 10. Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja (OS) za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojke z germinalno mutacijo gena *BRCA* in z velikim tveganjem v študiji OlympiA



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg dvakrat na

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

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

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

Bolniki so morali prejemati zdravljenje z antraciklinom, razen če je bil kontraindiciran, in taksanom, bodisi v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni. Bolniki s HR+ (ER- in/ali PgR-pozitivnimi) tumorji so morali prejemati in doživeti napredovanje med vsaj enim hormonskim zdravljenjem (adjuvantnim ali metastatskim), ali imeti bolezen, ki je bila po mnenju lečečega zdravnika neprimerna za hormonsko zdravljenje. Predhodno zdravljenje s platino je bilo dovoljeno v metastatskem okviru, če ni bilo dokazov o napredovanju bolezni med zdravljenjem s platino, in v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja, če je bolnik zadnji odmerek prejel vsaj 12 mesecev pred randomizacijo. Predhodno zdravljenje z zaviralci PARP, vključno z olaparibom, ni bilo dovoljeno.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in skupino s primerjalnim zdravilom na splošno dobro uravnotežene (glejte preglednico 11).

Preglednica 11. Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov v študiji OlympiAD

	olaparib 300 mg 2x na dan n = 205	kemoterapija n = 97
Starost – leta (mediana)	44	45
Spol (%)		
Ženske	200 (98)	95 (98)
Moški	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Belci	134 (65)	63 (65)
Azijci	66 (32)	28 (29)
Drugo	5 (2)	6 (6)
Stanje zmogljivosti po ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Celokupna klasifikacija bolezni		
Metastatska	205 (100)	97 (100)
Lokalno napredovala	0	0
Nov metastatski rak dojk (%)	26 (13)	12 (12)
Stanje hormonskih receptorjev (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
Trojno negativni rak dojk (TNBC)	102 (50)	48 (49)
Tip mutacije gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 in gBRCA2	4 (2)	0
≥ 2 metastatski mesti (%)	159 (78)	72 (74)
Mesto metastaz (%)		
Samo kosti	16 (8)	6 (6)
Drugo	189 (92)	91 (94)
Merljiva bolezen po BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Progresivna bolezen ob času randomizacije (%)	159 (78)	73 (75)
Stopnja tumorja ob diagnozi		
Visoko diferenciran (G1)	5 (2)	2 (2)
Zmerno diferenciran (G2)	52 (25)	23 (24)
Slabo diferenciran (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferenciran (G4)	4 (2)	0
Ni določljiva (GX)	27 (13)	15 (16)
Manjkajoča	9 (4)	2 (2)
Število predhodnih kemoterapij za metastatski rak dojk (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)

Predhodno zdravljenje na osnovi platine (%)	55 (27)	21 (22)
samo (neo)adjuvantno zdravljenje	12 (6)	6 (6)
samo zdravljenje metastatske bolezni	40 (20)	14 (14)
(neo)adjuvantno zdravljenje in zdravljenje metastatske bolezni	3 (1)	1 (1)
Predhodno zdravljenje z antraciklinom		
(neo)adjuvantno zdravljenje	169 (82)	76 (78)
zdravljenje metastatske bolezni	41 (20)	16 (17)
Predhodno zdravljenje s taksanom		
(neo)adjuvantno zdravljenje	146 (71)	66 (68)
zdravljenje metastatske bolezni	107 (52)	41 (42)
Predhodno zdravljenje z antraciklinom in taksanom	204 (99,5)	96 (99)

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

Pri bolnikih, zdravljenih z olaparibom, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (ki je bilo primarni opazovani dogodek učinkovitosti) statistično značilno boljše kot pri bolnikih v primerjalni skupini (glejte preglednico 12 in sliko 11).

Preglednica 12. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri bolnikih s HER2-negativnim metastatskim rakom dojk z mutacijo *gBRCA1/2* v OlympiAD

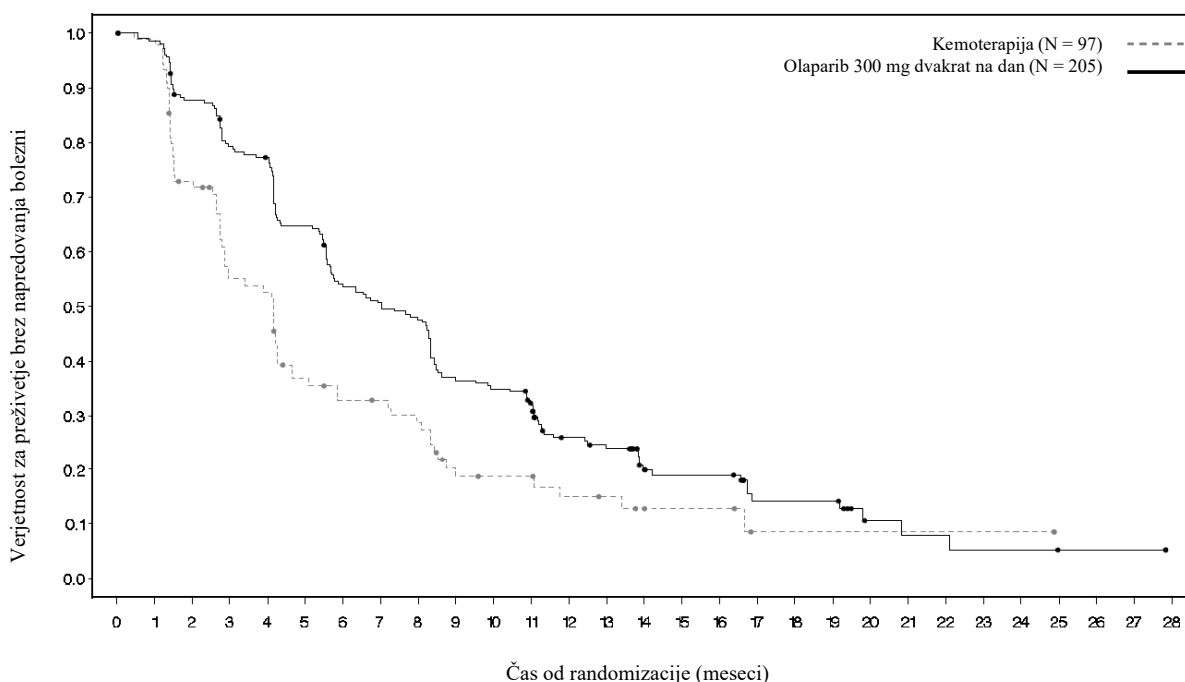
	olaparib 300 mg 2x/dan	kemoterapija
PFS (77 % zrelost) – DCO 09. december 2016		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediani čas (mesece) (95 % IZ)	7,0 (5,7 - 8,3)	4,2 (2,8 - 4,3)
ROg (95 % IZ)	0,58 (0,43-0,80)	
Vrednost p (2-stranska) ^a	p = 0,0009	
PFS2 (65 % zrelost) – DCO 25. september 2017^b		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediani čas (mesece) (95 % IZ)	12,8 (10,9 - 14,3)	9,4 (7,4 - 10,3)
ROg (95-% IZ)	0,55 (0,39 - 0,77)	
Vrednost p (2-stranska) ^a	p = 0,0005	
Celokupno preživetje (64 % zrelost) – DCO 25. september 2017		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediani čas (mesece) (95 % IZ)	19,3 (17,2 - 21,6) ^c	17,1 (13,9 - 21,9)
ROg (95 % IZ)	0,90 (0,66 - 1,23)	
Vrednost p (2-stranska) ^a	p = 0,5131	
Potrjeni ORR – DCO 09. december 2016		
Število bolnikov z objektivnim odzivom: celotno število bolnikov z merljivo boleznijo (%)	87:167 (52) ^d	15:66 (23)

Trajanje odziva – DCO 09. december 2016

Mediana, meseci (95 % IZ)

6,9 (4,2; 10,2)

7,9 (4,5; 12,2)

^a Na podlagi stratificiranega log-rank testa.^b Post hoc analiza.^c Mediani čas spremljanja pri krnjenih bolnikih je bil 25,3 meseca v skupini z olaparibom in 26,3 meseca v skupini s primerjalnim zdravilom.^d Potrjeni odzivi (z BICR) so bili opredeljeni kot zabeležen CR ali PR, potrjen s ponovnim slikanjem ne prej kot 4 tedne po obisku, na katerem je bil odziv prvič opažen. Popoln odziv je doseglo 8 % bolnikov v skupini z olaparibom in merljivo boleznijo ter 1,5 % v skupini s primerjalnim zdravilom; delen odziv je doseglo 74/167 (44 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 14/66 (21 %) v skupini s kemoterapijo. V podskupini bolnikov s TNBC je bil potrjeni ORR 48 % (41/86) v skupini z olaparibom in 12 % (4/33) v skupini s primerjalnim zdravilom. V podskupini bolnikov s HR+ je bil potrjeni ORR 57 % (46/81) v skupini z olaparibom in 33 % (11/33) v skupini s primerjalnim zdravilom. 2x/dan = dvakrat na dan, IZ = interval zaupanja, DCO = datum zamejitve podatkov, ROg = razmerje ogroženosti, HR+ = s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ORR = delež objektivnega odziva, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, PFS2 = čas do drugega napredovanja bolezni ali do smrti, TNBC = trojno negativen rak dojk.**Slika 11. OlympiAD: Kaplan-Meierjev prikaz PFS (BICR) pri bolnikih s HER2-negativnim metastatskim rakom dojk z mutacijo gBRCA1/2 (77 % zrelost), DCO 09. december 2016**

Število izpostavljenih tveganju

Olaparib 300 mg tableta dvakrat na dan

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

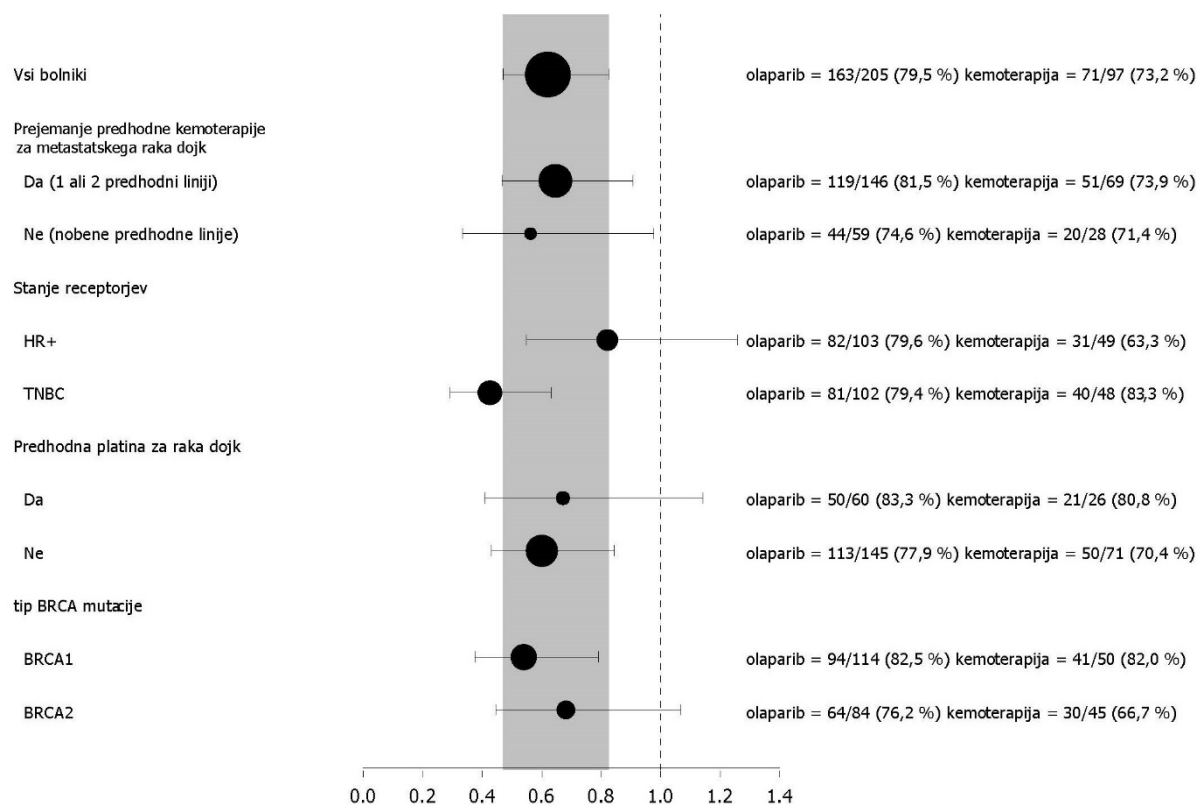
Kemoterapija

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

Dosledne rezultate so opažali v vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (glejte sliko 12).

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

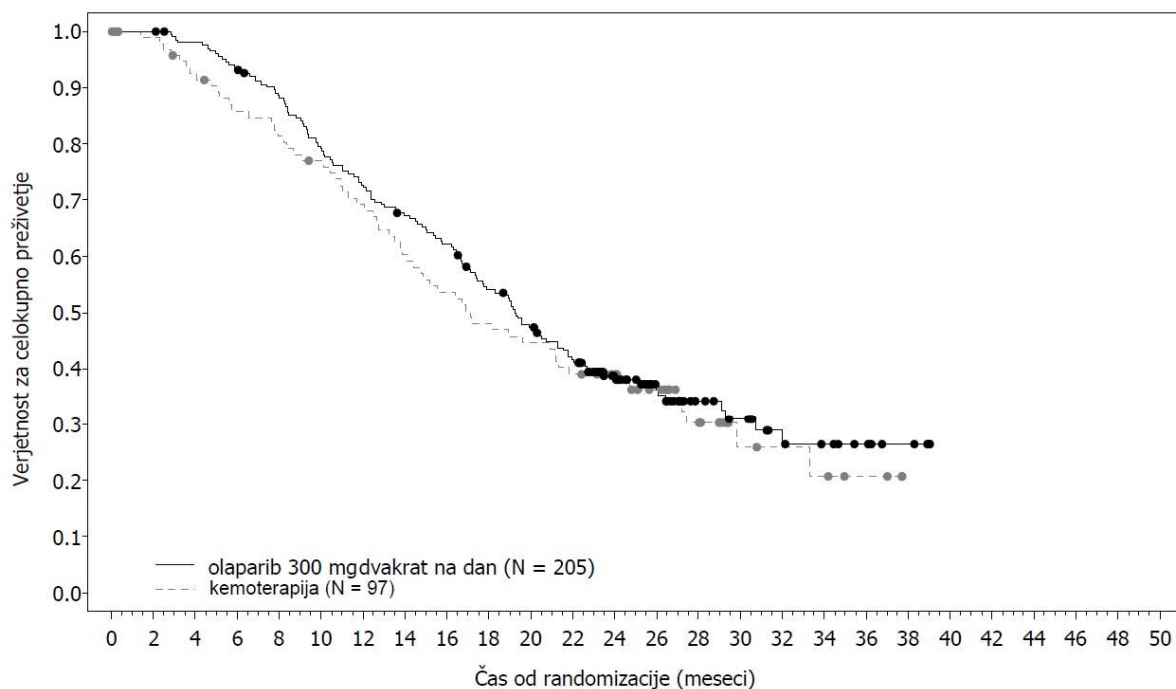
Slika 12. PFS (BICR), drevesni diagram po vnaprej določenih podskupinah



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

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

Slika 13. Študija OlympiAD: Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja pri bolnikih z gBRCA1/2-mutiranim HER2-negativnim metastatskim rakom dojke (64 % zrelost), DCO 25. september 2017



Število izpostavljenih tveganju:

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

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

Vzdrževanje po prvi liniji zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke z germinalno mutacijo gena BRCA:

Študija POLO

Varnost in učinkovitost olapariba za vzdrževalno zdravljenje so proučili v randomiziranem (3:2), dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multicentričnem preskušanju pri 154 bolnikih z germinalnimi mutacijami genov *BRCA 1/2*, ki so imeli metastatski adenokarcinom trebušne slinavke. Bolniki so prejeli ali zdravilo Lynparza 300 mg (2 x 150 mg v tabletah) dvakrat na dan (n = 92) ali placebo (n = 62) do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri bolnikih bolezni ni smela napredovati med prvo linijo zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in so morali prejeti vsaj 16 tednov neprekinjenega zdravljenja s platino, ki pa ga je bilo mogoče po tem času kadar koli prekiniti zaradi nesprejemljive toksičnosti, medtem ko se je uporaba preostalih zdravil nadaljevala skladno z načrtovano shemo ali do nesprejemljive toksičnosti ostalih zdravil. Bolniki, ki so prenašali celotno shemo kemoterapije s platino do napredovanja bolezni, niso bili vključeni v to študijo. Vzdrževalno zdravljenje se je začelo od 4 do 8 tednov po zadnjem odmerku zdravil(a) prve linije zdravljenja s kemoterapijo v odsotnosti napredovanja bolezni in če so se vsi toksični učinki predhodnega onkološkega zdravljenja zmanjšali na 1. stopnjo po CTCAE, z izjemo alopecije, periferne nevropatije 3. stopnje in hemoglobina ≥ 9 g/dl.

Enaintrideset odstotkov (31 %) bolnikov z germinalnimi mutacijami genov *BRCA1/2* so prepoznali na podlagi rezultatov predhodnega lokalnega testiranja, 69 % pa na podlagi centralnega testiranja. V skupini z olaparibom je imelo 32 % bolnikov germinalno mutacijo gena *BRCA1*, 64 % germinalno mutacijo gena *BRCA2* in 1 % tako germinalno mutacijo gena *BRCA1* kot *BRCA2*. V skupini s

placebom je imelo 26 % bolnikov germinalno mutacijo gena *BRCA1*, 73 % germinalno mutacijo gena *BRCA2*, noben bolnik pa ni imel germinalnih mutacij obeh genov *BRCA*. Prisotnost *BRCA*m pri vseh bolnikih, ugotovljeno z rezultati predhodnega lokalnega testiranja, so potrdili s centralnim testiranjem, če so bili vzorci poslani. Osemindeset odstotkov (98 %) bolnikov je imelo škodljivo mutacijo in 2 % domnevno škodljivo mutacijo. Velike preureditve genov *BRCA1/2* so ugotovili pri 5,2 % (8/154) randomiziranih bolnikov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in skupino s placebom na splošno dobro uravnotežene. Mediana starost je bila v obeh skupinah 57 let; ≥ 65 let je imelo 30 % bolnikov v skupini z olaparibom in 20 % v skupini s placebom. Moškega spola je bilo osemindeset odstotkov (58 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 50 % v skupini s placebom. V skupini z olaparibom je bilo 89 % bolnikov belcev in 11 % nebelcev; v skupini s placebom je bilo 95 % belcev in 5 % nebelcev. Večina bolnikov je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0 (71 % v skupini z olaparibom in 61 % v skupini s placebom). Celokupno gledano so bila mesta metastaz pred kemoterapijo jetra pri 72 %, pljuča pri 10 % in druga mesta pri 50 % bolnikov. Mediani čas od prvotne diagnoze do randomizacije v obeh skupinah skupaj je bil 6,9 meseca (razpon: od 3,6 do 38,4 meseca).

V celoti je 75 % bolnikov prejelo FOLFIRINOX, in sicer mediano 9 ciklov (razpon: od 4 do 61), 8 % je prejelo FOLFOX ali XELOX, 4 % je prejelo GEMOX in 3 % gemcitabin + cisplatin, preostalih 10 % bolnikov je prejelo druge sheme kemoterapij. Prva linija zdravljenja s kemoterapijo za metastatsko bolezen je trajala od 4 do 6 mesecev pri 77 % bolnikov v skupini z olaparibom in 80 % bolnikov v skupini s placebom, od > 6 do < 12 mesecev pri 19 % bolnikov v skupini z olaparibom in 17 % bolnikov v skupini s placebom ter ≥ 12 mesecev pri 4 % bolnikov v skupini z olaparibom in 3 % bolnikov v skupini s placebom; čas od zadnjega prejetega odmerka zdravil(a) prve linije kemoterapije do začetka študijskega zdravljenja pa je bil v obeh skupinah približno 1 mesec. Kot najboljši odziv na prvo linijo zdravljenja s kemoterapijo je 7 % bolnikov na olaparibu in 5 % bolnikov na placebu doseglo popoln odziv, 44 % bolnikov na olaparibu in 44 % bolnikov na placebu je doseglo delen odziv, 49 % bolnikov na olaparibu in 50 % bolnikov na placebu pa je imelo stabilno bolezen. Ob randomizaciji je imelo merljivo bolezen 85 % bolnikov na olaparibu in 84 % bolnikov na placebu. Mediani čas od začetka zdravljenja s prvo linijo kemoterapije na osnovi platine do randomizacije je bil 5,7 meseca (razpon: od 3,4 do 33,4 meseca).

V času analize PFS je študijsko zdravljenje še vedno prejelo 33 % bolnikov v skupini z olaparibom in 13 % bolnikov v skupini s placebom. Devetinštirideset odstotkov (49 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 74 % bolnikov v skupini s placebom je prejelo nadaljnje zdravljenje. Dvainštirideset odstotkov (42 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 55 % bolnikov v skupini s placebom je kot nadaljnje zdravljenje prejelo platino. En odstotek (1 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 15 % bolnikov v skupini s placebom je kot nadaljnje zdravljenje prejelo zaviralec PARP. Od 33 (36 %) bolnikov na olaparibu in 28 (45 %) bolnikov na placebu, ki so prejeli prvo nadaljnje zdravljenje z vključeno platino, so o stabilni bolezni poročali pri 8 bolnikih na olaparibu in 6 bolnikih na placebu, odziv pa je imel 1 bolnik na olaparibu in 2 bolnika na placebu.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja po presoji BICR na podlagi meril RECIST 1.1, prilagojeno za oceno bolnikov, ki niso imeli znakov bolezni, ali do smrti. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali celokupno preživetje (OS), čas od randomizacije do drugega napredovanja ali smrti (PFS2), čas od randomizacije do prvega nadaljnega zdravljenja proti raku ali smrti (TFST), objektivni delež odziva (ORR), trajanje odziva (DoR), delež odziva, čas do odziva in zdravstveno kakovost življenja (HRQoL).

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS za olaparib v primerjavi s placebom (preglednica 13). Ocena PFS, ki jo je opravil BICR, se je skladala z raziskovalčevo oceno.

Ob končni analizi celokupnega preživetja je bil odstotek bolnikov, ki so bili živi in so jih spremljali, 28 % v skupini z olaparibom in 18 % v skupini s placebom.

Preglednica 13. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z *gBRCA*m metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke v študiji POLO

	olaparib 300 mg 2x/dan	placebo
PFS (68 % zrelost)^{a,b} (BICR, DCO 15. januar 2019)		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediani čas, meseci (95 % IZ)	7,4 (4,14 - 11,01)	3,8 (3,52 - 4,86)
ROg (95 % IZ) ^{c,d}	0,53 (0,35 - 0,82)	
Vrednost p (2-stranska)	p = 0,0038	
OS (70 % zrelost)^e (DCO 21 julij 2020)		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Mediani čas (meseci) (95% IZ)	19,0 (15,28 - 26,32)	19,2 (14,32 - 26,12)
ROg (95 % IZ) ^d	0,83 (0,56 - 1,22)	
Vrednost p (2-stranska)	p = 0,3487	

^a Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bil delež bolnikov, ki so bili živi in brez napredovanja bolezni po 12 oziroma 24 mesecih, v skupini z olaparibom 34 % oziroma 22 % in v skupini s placebom 15 % oziroma 10 %.

^b Za PFS je bil mediani čas spremljanja pri krmljenih bolnikih 9,1 meseca v skupini z olaparibom in 3,8 meseca v skupini s placebom.

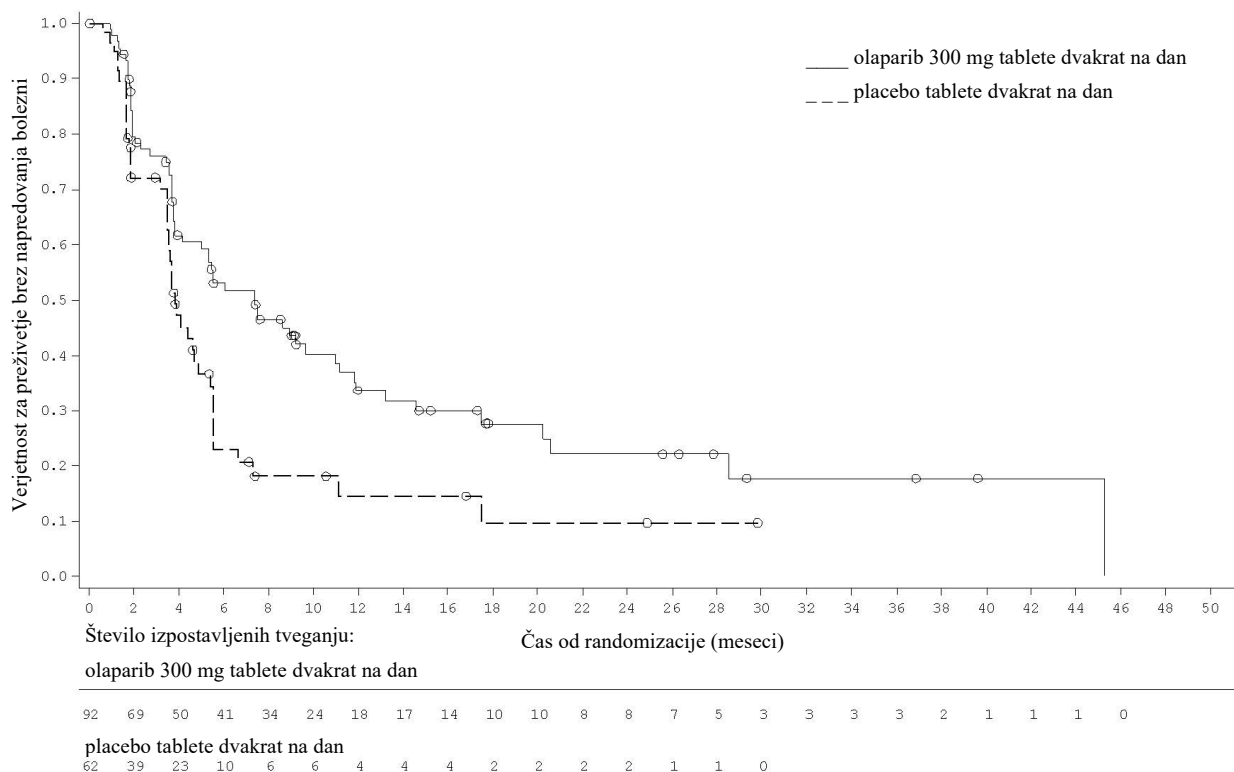
^c Vrednost < 1 je v korist olapariba.

^d Analiza je bila izvedena z log-rank-testom.

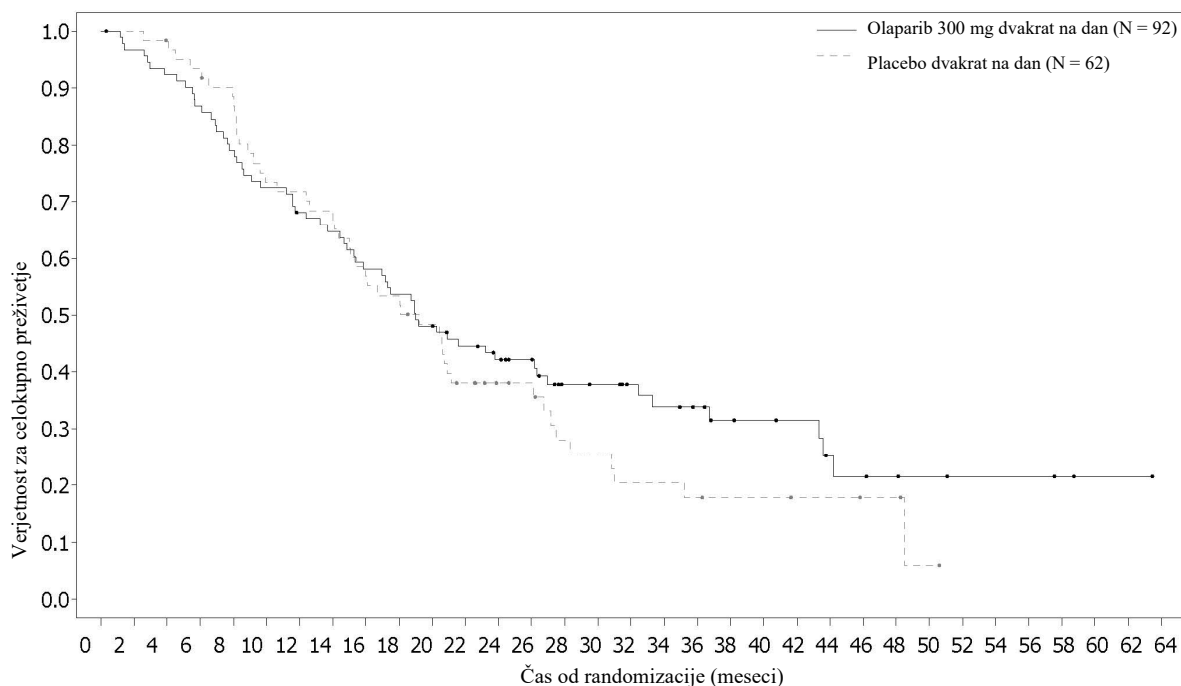
^e Za OS je bil mediani čas spremljanja pri krmljenih bolnikih 31,3 meseca v skupini z olaparibom in 23,9 meseca v skupini s placebom.

bd 2x/dan = dvakrat na dan, IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

Slika 14. Študija POLO: Kaplan-Meierjev prikaz PFS pri bolnikih z *gBRCA*m metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke (68 % zrelost – BICR, DCO 15. januar 2019)



Slika 15. Študija POLO: Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja pri bolnikih z gBRCAm metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke (70 % zrelost, DCO 21. julij 2020)



Število izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg dvakrat na dan

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

placebo dvakrat na dan

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

Metastatski, na kastracijo odporen rak prostate z mutacijo genov BRCA1/2:

Študija PROfound

Varnost in učinkovitost olapariba so raziskali pri moških z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC) v randomiziranem, odprtem, multicentričnem preskušanju III. faze, v katerem so primerjali učinkovitost zdravila Lynparza in učinkovitost zdravljenja v primerjalni skupini, v kateri so bolniki dobivali NHZ ([novo hormonsko zdravilo] enzalutamid ali abirateronacetat) po raziskovalčevi presoji.

Pri bolnikih je morala bolezen napredovati med predhodnim zdravljenjem metastatskega raka prostate in/ali CRPC z novim hormonskim zdravilom. Za vključitev v kohorto A so morali imeti bolniki škodljive ali domnevno škodljive mutacije ali v genu *BRCA1* ali *BRCA2*. V kohorto A so bili randomizirani tudi bolniki z mutacijami *ATM* (ataxia telangiectasia mutated), vendar v tej podskupini bolnikov ni bilo mogoče dokazati pozitivnega razmerja koristi in tveganja. Bolniki z mutacijami drugih genov so bili randomizirani v kohorto B.

V tej študiji so 387 bolnikov v razmerju 2:1 randomizirali ali na prejemanje olapariba (300 mg [2 x 150 mg v tabletah] dvakrat na dan) ali na prejemanje primerjalnega zdravila. V kohorti A je bilo 245 bolnikov (162 na olaparibu in 83 na primerjalnem zdravilu) in v kohorti B 142 bolnikov (94 na olaparibu in 48 na primerjalnem zdravilu). Bolnike so stratificirali glede na predhodno uporabo taksanov in dokaze o merljivi bolezni. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni. Bolniki, randomizirani na primerjalno zdravilo, so imeli po potrjenem radiološkem napredovanju bolezni (po oceni BICR) možnost preiti na zdravljenje z olaparibom. Bolniki pri katerih so v tumorjih odkrili *BRCA1m*, *BRCA2m* so bili bolniki, vključeni na osnovi prospektivnega centralnega testiranja, z izjemo

3 bolnikov, vključenih na osnovi lokalnega testiranja. Od 160 bolnikov z mutacijo gena *BRCA1* ali *BRCA2* v študiji PROfound so pri 114 bolnikih opravili retrospektivno testiranje za določitev, ali je ugotovljena mutacija genov *BRCA1/2* germinalnega ali somatskega izvora. Med temi bolniki so 63 mutacij genov *BRCA1/2* ugotovili v germinalnem krvnem vzorcu in so bile tako opredeljene kot germinalnega izvora. Preostalih 51 bolnikov v germinalnem krvnem vzorcu ni imelo v tumorju zaznane mutacije genov *BRCA1/2*, zato so bile mutacije genov *BRCA1/2* pri njih opredeljene kot somatskega izvora. Za preostalih 46 bolnikov ni znano, ali je šlo za somatski ali germinalni izvor.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupino z olaparibom in primerjalno skupino pri bolnikih z mutacijami genov *BRCA1/2* na splošno dobro uravnotežene. Mediana starost v skupini z olaparibom je bila 68 let in v primerjalni skupini 67 let. V skupini z olaparibom je kot predhodno zdravljenje 71 % bolnikov prejelo taksan, 41 % enzalutamid, 37 % abirateronacetat in 20 % tako enzalutamid kot abirateronacetat. V skupini s primerjalnim zdravilom je kot predhodno zdravljenje 60 % bolnikov prejelo taksan, 50 % enzalutamid, 36 % abirateronacetat in 14 % tako enzalutamid kot abirateronacetat. Osemindeset odstotkov (58 %) bolnikov v skupini z olaparibom in 55 % v primerjalni skupini je imelo ob vstopu v študijo merljivo bolezen. Deleži bolnikov z metastazami v kosteh, bezgavkah, dihalih oziroma jetrih so bili v skupini z olaparibom 89 %, 62 %, 23 % oziroma 12 % in v primerjalni skupini 86 %, 71 %, 16 % oziroma 17 %. Večina bolnikov v obeh terapevtskih skupinah je imela oceno ECOG 0 ali 1 (93 %). Izhodiščna ocena bolečin (najhujše bolečine na podlagi BPI-SF) je bila od 0 do < 2 (52 %), od 2 do 3 (10 %) ali > 3 (34 %) v skupini z olaparibom in od 0 do < 2 (45 %), od 2 do 3 (7 %) ali > 3 (45 %) v primerjalni skupini. Mediana izhodiščna vrednost PSA je bila v skupini z olaparibom 57,48 µg/l in v skupini s primerjalnim zdravilom 103,95 µg/l.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo preživetje brez radiološkega napredovanja bolezni (rPFS – radiological progression free survival) v kohorti A po oceni BICR z uporabo meril RECIST 1.1 (za mehka tkiva) in PCWG3 (Prostate Cancer Working Group) (za kosti). Ključni sekundarni opazovani dogodki so obsegali potrjen delež objektivnega odziva (ORR) po oceni BICR, rPFS po oceni BICR, čas do napredovanja bolečin (TTPP – time to pain progression) in celokupno preživetje (OS).

Študija je v kohorti A za olaparib pokazala statistično značilno izboljšanje rPFS po oceni BICR in celokupno preživetje v primerjavi s primerjalnim zdravilom.

Rezultati za bolnike z mutacijo genov *BRCA1/2* so prikazani v preglednici 14. Pri bolnikih z *BRCA1/2m* je bilo v skupini z olaparibom prisotno statistično značilno izboljšanje rPFS po oceni BICR v primerjavi s skupino z novim hormonskim zdravilom po raziskovalčevi oceni. Končna analiza celokupnega preživetja je pokazala nominalno statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z *BRCA1/2m*, ki so bili randomizirani na zdravilo Lynparza v primerjavi s primerjalnim zdravilom.

Preglednica 14. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri bolnikih z mCRPC in mutacijo genov *BRCA1/2* v študiji PROfound

	olaparib 300 mg 2-krat/dan (N = 102)	NHZ po raziskovalčevi izbiri (N = 58)
rPFS po BICR^{a,b,c}, DCO 4. junij 2019		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	62:102 (61) ^c	51:58 (88) ^c
Mediano rPFS (95 % IZ) [mesece]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
ROg (95 % IZ) ^c	0,22 (0,15; 0,32)	
S strani BICR potrjen ORR^a		
Število bolnikov z objektivnim odzivom: skupno število bolnikov z izhodiščno merljivo boleznijo (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Razmerje obetov (95 % IZ)	NI (NI; NI)	
OS^a, DCO 20. marec 2020		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Mediano OS (95 % IZ) [mesece]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
ROg (95 % IZ)	0,63 (0,42; 0,95)	

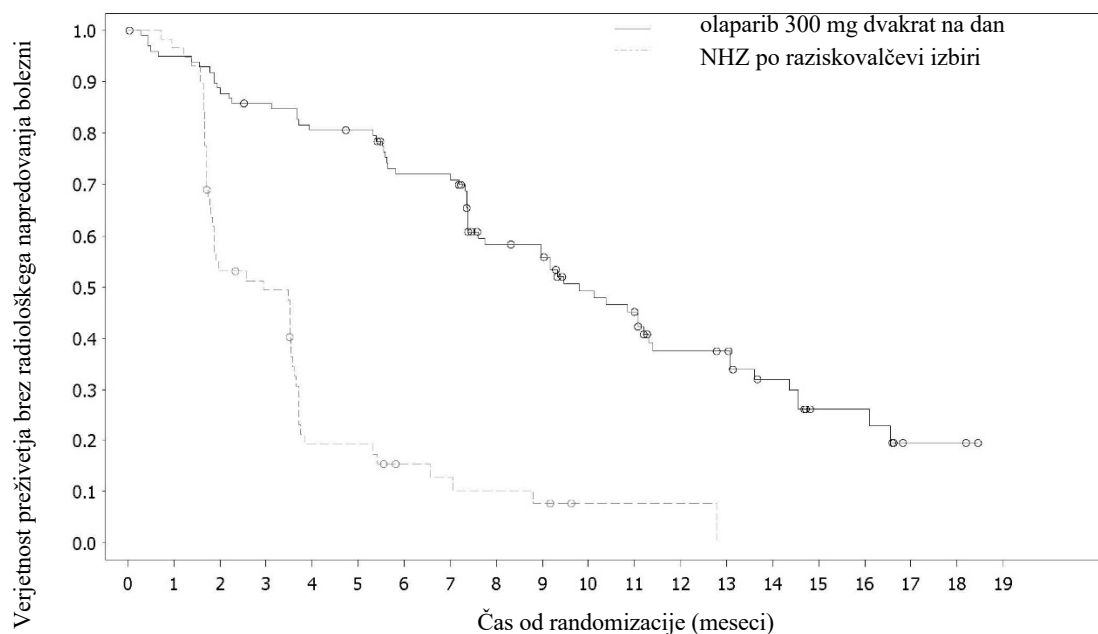
^a Ni kontrolirano za večkratno testiranje.

^b rPFS: 71 % zrelost.

^c ROg in IZ so bili izračunani s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki vsebuje izraze za zdravljenje, spremenljivko in zdravljenje po interakciji s spremenljivko.

2-krat/dan = dvakrat na dan, BICR = slepljen neodvisen centralni pregled, IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, NI = ni mogoče izračunati, NHZ = novo hormonsko zdravilo, ORR = delež objektivnega odziva, OS = celokupno preživetje, rPFS = preživetje brez radiološkega napredovanja bolezni

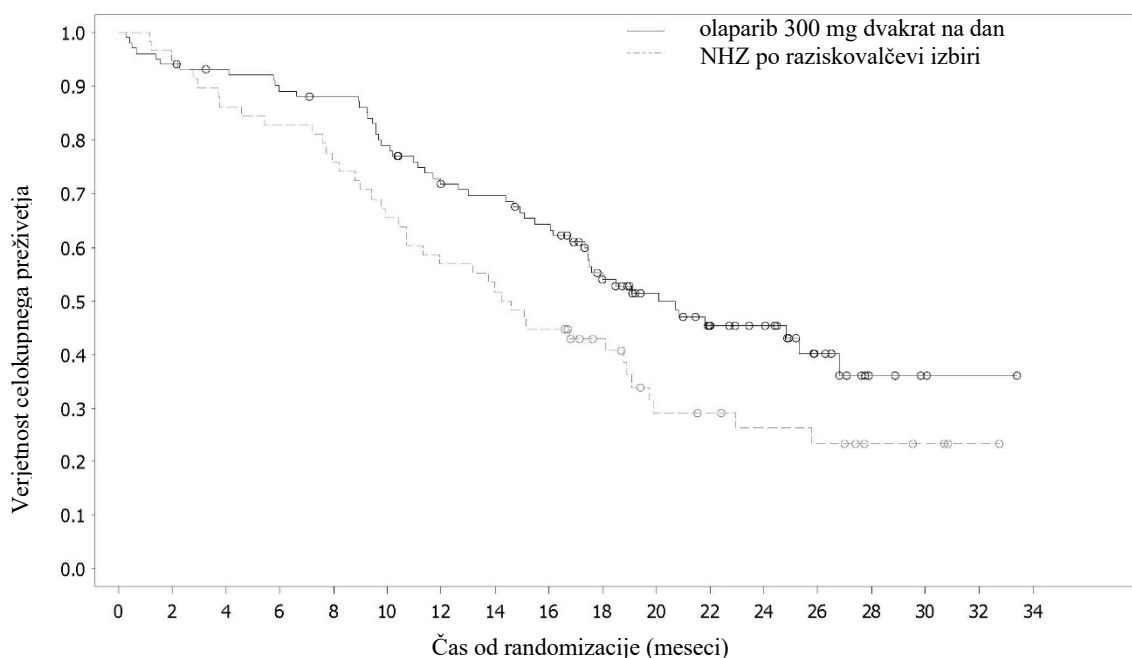
Slika 16. Bolniki z *BRCA1/2*m: Kaplan-Meierjev prikaz rPFS (po oceni BICR)



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg dvakrat na dan																			
102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
NHZ po raziskovalčevi izbiri																			
58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Slika 17. Bolniki z *BRCAl/2m*: Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju:

olaparib 300 mg dvakrat na dan

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

NHZ po raziskovalčevi izbiri

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

Zdravljenje bolnikov v prvi liniji pri mKORP

Študija PROpel

Varnost in učinkovitost olapariba so raziskali pri moških z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji III. faze. Študija je ocenjevala učinkovitost zdravila Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablete] dvakrat na dan) v kombinaciji z abirateronom (1000 mg [2 x 500 mg tablete] enkrat na dan) v primerjavi s primerjalno skupino, ki je prejela placebo in abirateron. Bolniki v obeh skupinah so prejeli tudi prednizon ali prednizolon po 5 mg dvakrat na dan.

V študiji je bilo randomiziranih 796 bolnikov (randomizacija v razmerju 1:1, 399 na olaparib/abirateron:397 placebo/abirateron) z dokazanim histološko potrjenim adenokarcinomom prostate ter metastatskim stanjem. Slednje je bilo opredeljeno kot vsaj ena dokumentirana metastatska lezija na kosti ali posnetku CT/MRI; bolniki, ki še niso bili zdravljeni, brez predhodne kemoterapije ali NHZ v okviru mKORP. Pred stadijem mKORP je bilo dovoljeno zdravljenje z NHZ (razen abiraterona), brez napredovanja PSA (kliničnega ali radiološkega) med zdravljenjem, če se je takšno zdravljenje končalo vsaj 12 mesecev pred randomizacijo. Dovoljeno je bilo tudi zdravljenje z antiandrogenskimi zdravili prve generacije (npr. z bikalutamidom, nilutamidom, flutamidom), če je bilo obdobje izpiranja 4 tedne. Zdravljenje z docetakselom je bilo dovoljeno med neoadjuvantno/adjuvantno terapijo lokaliziranega raka prostate in v stadiju metastatskega hormonsko občutljivega raka prostate (mHORP), če se med takšnim zdravljenjem ali takoj po njem niso pojavili znaki napredovanja bolezni. Vsi bolniki so prejeli analog GnRH ali so predhodno opravili obojestransko orhidektomijo. Bolnike so stratificirali glede na metastaze (samo kostne, visceralne ali druge) in glede na zdravljenje z docetakselom v stadiju mHORP (da ali ne). Zdravljenje se je nadaljevalo do radiološkega napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov v celoti je bila 69 let in večina (71 %) bolnikov je bila stara ≥ 65 let. Sto devetinsedemdeset bolnikov (24 %) je bilo predhodno v stadiju mHORP zdravljenih z docetakselom.

Skupno je imelo 434 (55 %) bolnikov kostne metastaze (metastaze v kosteh in na nobenem drugem oddaljenem mestu), 105 (13 %) bolnikov je imelo visceralne metastaze (oddaljene metastaze v mehkih tkivih v organih, npr. v jetrih, pljučih) in 257 (32 %) bolnikov je imelo druge metastaze (to je lahko vključevalo npr. bolnike s kostnimi metastazami in metastazami v oddaljenih bezgavkah ali bolnike, ki so imeli bolezen le v oddaljenih bezgavkah). Večina bolnikov v obeh skupinah (70 %) je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0. V skupini z olaparibom so bili simptomatski 103 bolniki (25,8 %) in v skupini s placebom 80 bolnikov (20,2 %). Značilnost simptomatskih bolnikov je bila ocena postavke 3 na BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) ≥ 4 in/ali izhodiščna uporaba opiatov.

Vključevanje bolnikov ni temeljilo na stanju bioloških označevalcev. Stanje mutacije gena HRR je bilo ocenjeno retrospektivno s testiranjem ctDNA in tumorskega tkiva za ugotavljanje skladnosti terapijskega učinka iz populacije FAS. Med testiranimi bolniki je imelo na podlagi ctDNA HRRm 198 bolnikov, na podlagi tumorskega tkiva pa 118 bolnikov. Porazdelitev bolnikov s HRRm je bila med skupinama dobro uravnotežena.

Primarni opazovani dogodek je bil rPFS, opredeljen kot čas od randomizacije do radiološkega napredovanja po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 in PCWG-3 (kosti). Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Dodatni sekundarni opazovani dogodki so vključevali PFS2, TFST in zdravstveno kakovost življenja.

Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek in je dokazala statistično značilno izboljšanje tveganja za radiološko napredovanje bolezni ali smrt z olaparibom/abirateronom v primerjavi s placebom/abirateronom po oceni raziskovalca (ROg 0,66, 95 % IZ 0,54; 0,81, $p < 0,0001$, mediano rPFS 24,8 mesecev v skupini z olaparibom/abirateronom in 16,6 mesecev v skupini s placebom/abirateronom. Raziskovalčeva ocena rPFS je bila podprta s slepljenim neodvisnim centralnim radiološkim pregledom (BICR – blinded independent central radiological). Analiza senzitivnosti rPFS po BICR se je skladala z analizo na podlagi raziskovalčeve ocene; ROg 0,61, 95 % IZ 0,49; 0,74, $p < 0,0001$; mediano rPFS 27,6 mesecev v skupini z olaparibom/abirateronom in 16,4 mesecev v skupini s placebom/abirateronom.

Rezultati podskupin so se skladali s splošnimi rezultati za olaparib/abirateron v primerjavi s placebom/abirateronom v vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno z bolniki, ki so ali niso prejeli taksana v stadiju mHORP, bolniki, ki so imeli izhodiščno različno metastatsko bolezen (samo kosti ali visceralno ali drugo), in bolniki z ali brez HRRm (slika 20).

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednicah 15 in 16 ter na slikah 18 in 19.

Preglednica 15. Povzetek ključnih izsledkov o učinkovitosti pri zdravljenju bolnikov z mKORP v študiji PROpel

	Olaparib/abirateron N = 399	Placebo/abirateron N = 397
rPFS (po raziskovalčevi oceni) (50-odstotna zrelost) (DCO 30. julij 2021)		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Mediani čas (95 % IZ) (meseči)	24,8 (20,5; 27,6)	16,6 (13,9; 19,2)
ROg (95 % IZ) ^a	0,66 (0,54; 0,81)	
Vrednost p ^b	< 0,0001	
Končno OS (48-odstotna zrelost) (DCO 12. oktober 2022)		
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Mediani čas (95 % IZ) (meseči)	42,1 (38,4; NI)	34,7 (31,0; 39,3)
ROg (95 % IZ) ^a	0,81 (0,67; 1,00)	
Vrednost p ^b	p = 0,0544	
% živih po 36 mesecih (95 % IZ) ^c	56,9 (51,7; 61,7)	49,5 (44,3; 54,5)

^a ROg in IZ sta bila izračunana na podlagi Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s prilagoditvijo za spremenljivke, izbrane v primarni strategiji združevanja: metastaze, zdravljenje z docetakselom v stadiju mHORP. Za obravnavo vezanih vrednosti je bila uporabljena Efronova metoda. ROg < 1 je v korist 300 mg olapariba 2x/dan + 1000 mg abiraterona 1x/dan.

^b Dvostranska vrednost p je bila izračunana z log-rank testom, stratificiranim po istih spremenljivkah, izbranih v primarni strategiji združevanja.

^c Izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi.

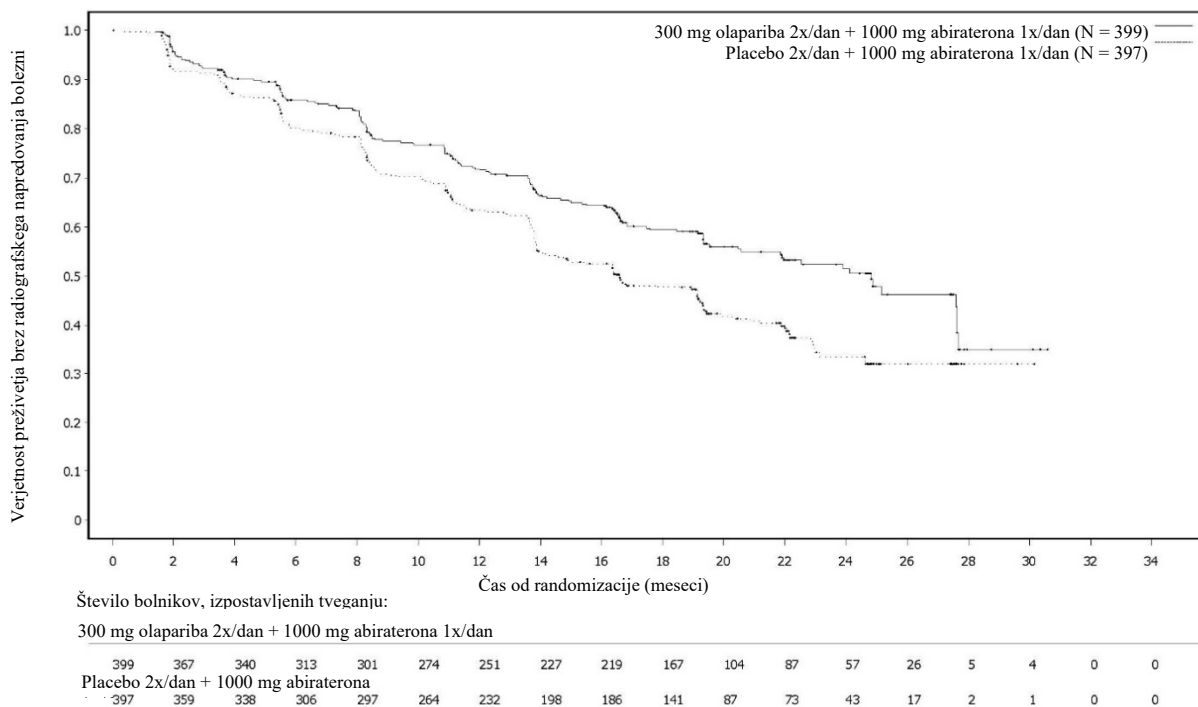
Preglednica 16. Analize rPFS po podskupinah po raziskovalčevi oceni – PROpel (DCO 30. julij 2021)

	Olaparib/abirateron	Placebo/abirateron
Preživetje brez radiološkega napredovanja (rPFS) po raziskovalčevi oceni		
Analize agregiranih podskupin HRRm^a		
HRRm	N = 111	N = 115
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Mediana (mesece)	NI	13,86
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,50 (0,34; 0,73)	
Ne-HRRm	N = 279	N = 273
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Mediana (mesece)	24,11	18,96
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,76 (0,60; 0,97)	
Analize agregiranih podskupin BRCAm^a		
BRCAm	N = 47	N = 38
Število dogodkov: celotno število bolnikov (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Mediana (mesece)	NI	8,38
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,23 (0,12; 0,43)	
Ne-BRCAm	N = 343	N = 350
Število dogodkov: Celotno število bolnikov (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Mediana (mesece)	24,11	18,96
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^b	0,76 (0,61; 0,94)	

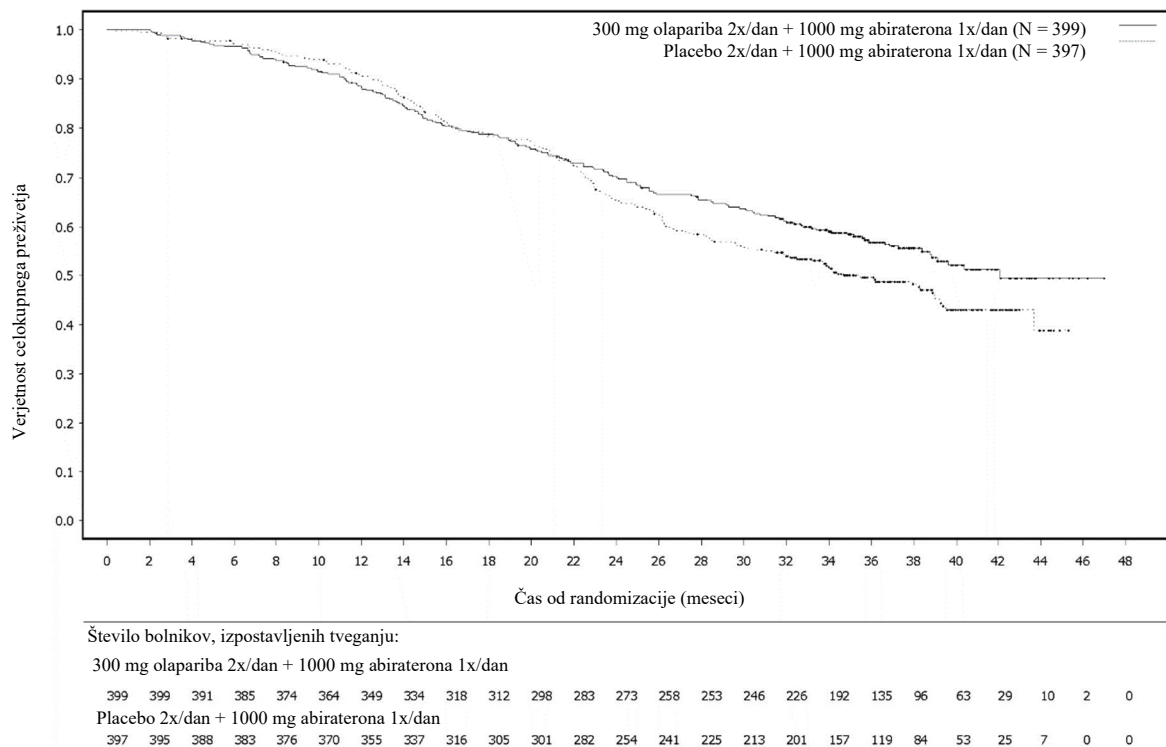
^a Agregirane podskupine so bile pridobljene iz razvrstitev po ctDNA in na podlagi tkiva.

^b Analiza je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je vključeval izraze za terapevtsko skupino, faktor podskupine in interakcijo med zdravljenjem in podskupino. Interval zaupanja je izračunan po metodi profilne verjetnosti. ROg < 1 je v korist 300 mg olapariba 2x/dan.

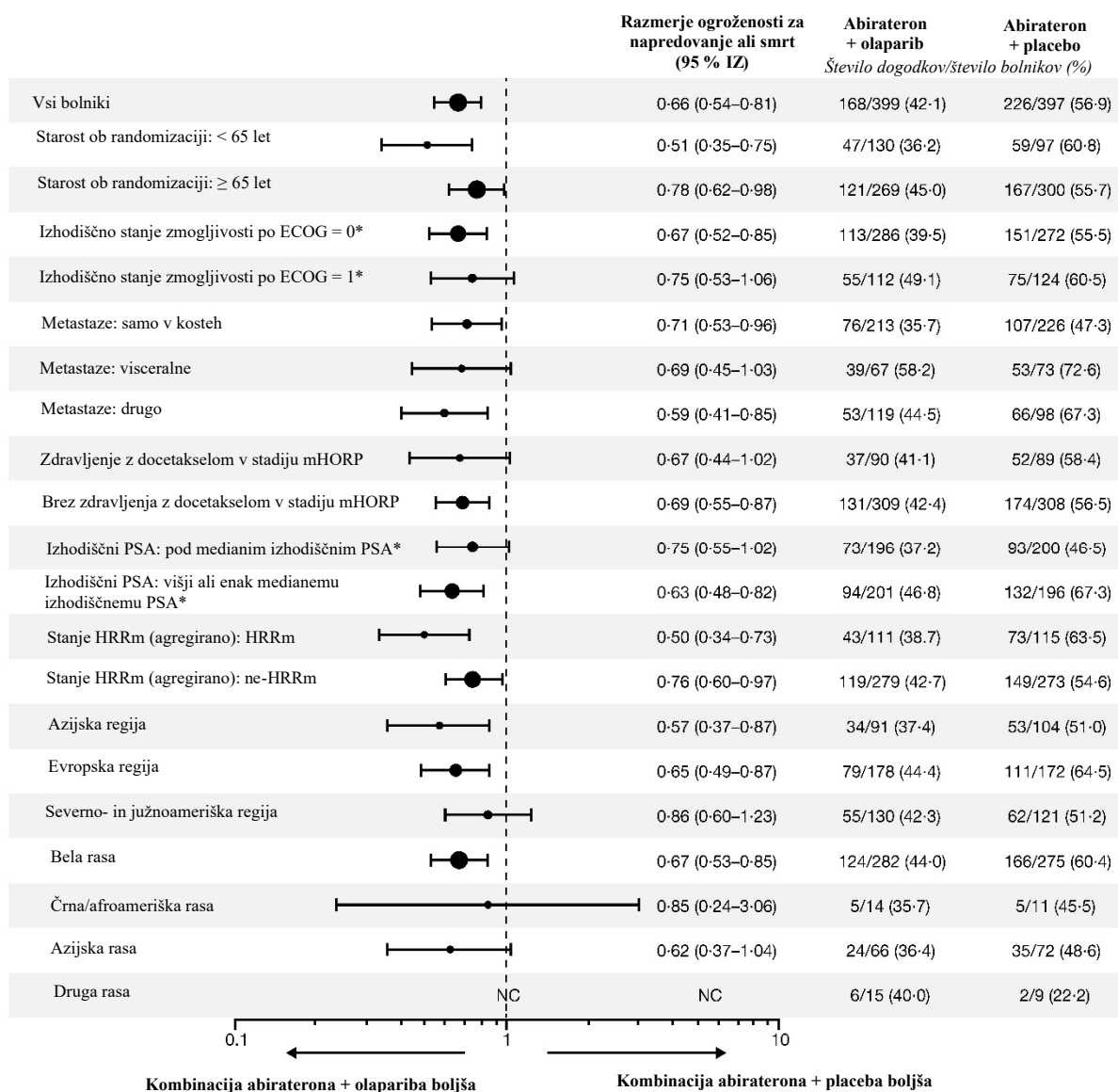
Slika 18. Študija PROpel: Kaplan-Meierjev prikaz rPFS (po raziskovalčevi oceni) (50 % zrelost) DCO 30. julij 2021



Slika 19. Študija PROpel: Kaplan-Meierjev prikaz OS (48 % zrelost) DCO 12. oktober 2022



Slika 20. Študija PROpel: Drevesni diagram analize podskupin rPFS (po raziskovalčevi oceni) (50 % zrelost) DCO 30. julij2021



Analiza vsake podskupine je bila narejena s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti, ki je vključeval izraze za terapevtsko skupino, za faktor in za interakcijo med zdravljenjem in faktorjem. Razmerje ogroženosti < 1 pomeni manjše tveganje za napredovanje ob uporabi olapariba. Velikost kroga je sorazmerna številu dogodkov. Vse podskupine na tej sliki temeljijo na podatkih iz eCRF.

*Izključuje bolnike, ki niso imeli izhodiščne ocene. IZ = interval zaupanja, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HRRm = mutacija gena za popraviljanje s homologno rekombinacijo, mHORP = metastatski hormonsko občutljiv rak prostate, NI = ni izračunljivo, PSA = za prostato specifični antigen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

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

In vitro je olaparib le malo ali sploh nič zavrl UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ali CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 2E1 in ni pričakovati, da bi bil klinično pomemben časovno odvisen zaviralec katerega od encimov CYP. Olaparib je *in vitro* zaviral UGT1A1, toda PBPK-simulacije kažejo, da to ni klinično pomembno. *In vitro* je olaparib substrat iztočnega prenašalca P-gp, vendar ni verjetno, da bi bilo to klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

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

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

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Študij farmakokinetike olapariba pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

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

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z olaparibom niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon
koloidni brezvodni silicijev dioksid

manitol
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Velikosti pakiranj:

56 filmsko obloženih tablet (7 pretisnih omotov).

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/002 56 filmsko obloženih tablet (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 filmsko obloženih tablet (2 pakiranj po 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 filmsko obloženih tablet (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 filmsko obloženih tablet (2 pakiranj po 56) (150 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 1. oktober 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

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

Opis	Do datuma
<p>PAES: Za dodatno potrditev učinkovitosti olapariba med vzdrževalnim zdravljenjem po prvi liniji kemoterapije, ki vsebuje platino, pri bolnicah s seroznim rakom jajčnikov visokega gradusa z mutacijo gena <i>BRCA</i> mora imetnik dovoljenja za promet predložiti posodobljene rezultate PFS2, posodobljene rezultate OS in končne rezultate OS študije D0818C00001 (SOLO1), randomizirane dvojno slepe, s placebom kontrolirane multicentrične študije III. faze.</p> <p>Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do:</p>	<p>decembra 2029</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA - z modrim okencem

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA - z modrim okencem

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA – brez modrega okenca****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 100 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba.

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

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA – brez modrega okenca****1. IME ZDRAVILA**

Lynparza 150 mg filmsko obložene tablete
olaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg olapariba.

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

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

EU/1/14/959/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lynparza 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 100 mg tablete
olaparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lynparza 150 mg tablete
olaparib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Lynparza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lynparza in kako deluje

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

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

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

Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom (zaviralcem signalizacije androgenskih receptorjev), lahko kombinacija pomaga okrepiti protirakavi učinek v celicah raka prostate, ki imajo okvaro genov za popravljanje DNA ali so brez takšne okvare (npr. geni *BRCA*).

Za kaj uporabljamo zdravilo Lynparza

Zdravilo Lynparza uporabljamo za zdravljenje

- **vrste raka jajčnikov (z mutacijo gena *BRCA*), ki se je odzval na prvo zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.**
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka jajčnikov z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja posebna preiskava.
- **raka jajčnikov, ki se je ponovil.** Uporabi se lahko potem, ko se je rak odzval na predhodno zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.
- **vrste raka jajčnikov (HRD-pozitiven rak, opredeljen z mutacijo gena *BRCA* ali genomsko nestabilnostjo), ki se je odzval na prvo zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine in bevacizumabom.** Zdravilo Lynparza se uporablja skupaj z bevacizumabom.

- vrste raka dojk (HER2-negativen rak dojk z mutacijo gena *BRCA*), če se rak ni razširil v druge dele telesa in bo zdravljenje uporabljeno po operaciji (takšno zdravljenje po operaciji imenujemo adjuvantno zdravljenje). Pred operacijo ali po njej ste morali prejemati zdravila za kemoterapijo. Če imate raka s pozitivnimi hormonskimi receptorji, vam lahko zdravnik predpiše tudi hormonsko zdravljenje.
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka dojk z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja poseben test.
- vrste raka dojk (HER2-negativen rak dojk z mutacijo gena *BRCA*), ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja. Pred ali po razširitvi raka ste morali prejemati zdravila za kemoterapijo.
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka dojk z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja poseben test.
- vrste raka trebušne slinavke (z mutacijo gena *BRCA*), ki se je odzval na prvo zdravljenje s standardno kemoterapijo na osnovi platine.
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka trebušne slinavke z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja poseben test.
- vrste raka prostate (z mutacijo gena *BRCA*), ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja in se ne odziva več na nekirurško ali kirurško zdravljenje, namenjeno znižanju testosterona. Prejemati ste morali določena hormonska zdravila, na primer enzalutamid ali abirateronacetat.
 - Za ugotavljanje tega, ali imate raka prostate z mutacijo gena *BRCA*, se uporablja poseben test.
- vrste raka prostate, ki se je razširil po telesu zunaj prvotnega tumorja (metastatski rak) in se ne odziva več na zdravila ali operacijo za znižanje testosterona. Zdravilo Lynparza se uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, abirateronom, in skupaj s steroidnim zdravilom prednizonom ali prednizolonom.

Če zdravilo Lynparza prejemate v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, je pomembno, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate o teh zdravilih kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lynparza

Ne jemljite zdravila Lynparza

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

- če se vam na novo pojavijo ali se vam poslabšajo naslednji simptomi: bolečine ali oteklina v okončini, kratka sapa, bolečine v prsih, hitrejše dihanje kot po navadi ali hitrejši srčni utrip kot po navadi. Pri maloštevilnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lynparza, so poročali o krvnem strdku v eni od globokih ven, po navadi v nogi (venska tromboza) ali o strdku v pljučih (pljučna embolija).
- če opazite porumenelost kože ali beločnic, neobičajno temen (rjavo obarvan) urin, bolečine na desni strani trebuha, utrujenost, občutek manjše lakote kot običajno ali nepojasnen občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj to lahko kaže na težave z jetri.

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

Preiskave in kontrole

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

Preiskavo krvi boste imeli

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

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

Druga zdravila in zdravilo Lynparza

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

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

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

- cisaprid – uporablja se za zdravljenje težav z želodcem,
- kolhicin – uporablja se za zdravljenje protina,
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – uporabljajo se za zaviranje imunskega sistema,
- metotreksat – uporablja se za zdravljenje raka, revmatoidnega artritisa in luskavice.

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

Zdravilo Lynparza skupaj s pijačo

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

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Ženske bolnice

- Ne jemljite zdravila Lynparza, če ste noseči, ali če bi lahko zanosili. Škoduje namreč lahko nerojenemu otroku.
- Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če imate spolne odnose, morate med jemanjem zdravila Lynparza in še 6 mesecev po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza uporabljati dve metodi učinkovite kontracepcije. Ni znano, ali zdravilo Lynparza poslabša učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov. Zdravnika morate obvestiti, če jemljete kakšen hormonski kontraceptiv: zdravnik vam bo morda svetoval, da dodatno uporabljate še nek nehormonski način kontracepcije.
- Pred začetkom jemanja zdravila Lynparza morate opraviti test nosečnosti, ki ga morate ponavljati v rednih presledkih ves čas zdravljenja in še 6 mesecev po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza. Če med tem časom zanosite, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo Lynparza prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Lynparza in še en mesec po vzetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza ne smete dojiti. Če nameravate dojiti, morate to povedati zdravniku.

Moški bolniki

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Informacije o drugih sestavinah tega zdravila

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

3. Kako jemati zdravilo Lynparza

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

Jemanje zdravila

- Tablete zdravila Lynparza morate pogoltniti cele, s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Lynparza vzemite enkrat zjutraj in enkrat zvečer.

- Tablete ne grizite, ne drobite, ne raztapljajte in ne lomite, ker lahko vse naštetu vpliva na to, kako hitro zdravilo pride v telo.

Koliko zdravila morate vzeti

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

Zdravnik vam lahko predpiše drugačen odmerek

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lynparza, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lynparza

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Če opazite kaj od naslednjega, nemudoma obvestite zdravnika

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

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

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

- alergijske reakcije (npr. koprivnica, težko dihanje ali požiranje, omotica, ki so znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij).
- srbeč izpuščaj ali otekla, pordela koža (dermatitis).
- resne težave s kostnim mozgom (mielodisplastični sindrom ali akutna mieloična levkemija). Glejte poglavje 2.

Med drugimi neželenimi učinki so

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

- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- občutek utrujenosti ali šibkosti (utrujenost)
- težave z želodcem ali zgaga (dispepsija)
- izguba teka

- glavobol
- spremenjeno okušanje hrane (dizgevizija)
- omotica
- kašelj
- kratka sapa (dispneja)
- driska - če postane huda, morate to nemudoma povedati zdravniku.

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

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

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

- izpuščaj
- vnetje v ustih (stomatitis)
- bolečine v predelu želodca pod rebri (v zgornjem delu trebuha)
- krvni strdek v eni od globokih ven, po navadi v nogi (venska tromboza), ki lahko povzroči simptome, kot so bolečina in oteklost noge, ali strdek v pljučih (pljučna embolija), ki lahko povzroči simptome, kot so kratka sapa, bolečine v prsih, hitrejše dihanje kot po navadi ali hitrejši srčni utrip kot po navadi.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi

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

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo na preiskavah krvi

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

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- oteklost obraza (angioedem)
- boleče vnetje podkožnega maščobnega tkiva (nodozni eritem).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- znaki težav z jetri, kot so porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje, bolečine na desni strani trebuha, temen (rjavo obarvan) urin, občutek manjše lakote kot običajno, utrujenost.

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Lynparza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lynparza

Učinkovina je olaparib.

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

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so

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

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

Izgled zdravila Lynparza in vsebina pakiranja

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

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

Velika Britanija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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