

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 50 mg olaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała, matowa kapsułka twarda rozmiaru 0, oznaczona „OLAPARIB 50 mg” oraz logo koncernu AstraZeneca czarnym atramentem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjenta obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene, BRCA*) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację *BRCA* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza kapsułki a tabletki

Produkt Lynparza kapsułki (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). W przypadku konieczności zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 300 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjenci rasy niekawkaskiej

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.

Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat (patrz punkt 4.8). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 4 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML

zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6). Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjent już przyjmujący produkt Lynparza wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.

Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.

Interakcje farmakokinetyczne

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb

Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu) (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze

Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach *in vitro* i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach *in vivo*. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusa, takrolimusa oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 oraz 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych oraz białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz również punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność transportera odkomórkowego P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkt leczniczy jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.

W warunkach *in vitro* wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W

szczegółności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.

Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszył ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych (patrz punkt 4.4). Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Jako, że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia (patrz punkt 4.5). U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne oddziaływanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. (Patrz poprzedni punkt: „Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet” w celu uzyskania informacji dotyczących zapobiegania ciąży oraz wykonywania testów ciążowych.)

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leku (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na rozwój i przeżycie zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub

zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, zaburzenia smaku, duszność, neutropenia, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), małopłytkowość (3%) i leukopenię (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (17%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), wymioty (6%), nudności (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,6%), neutropenia (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 3077 pacjentów z guzami litymi, leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

	Działania niepożądane	
Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa ^a	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , Obrzęk naczyńioruchowy*	Rzadko Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel ^a , duszność ^a	Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu Rzadko Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^a Rzadko Rumień guzowaty	Niezbyt często Wysypka ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)

Badania diagnostyczne	<p>Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p> <p>Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych</p>	<p>Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p>
-----------------------	---	--

^a MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową.
Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów.
Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię.
Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.
Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku.
Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem.
Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową.
Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.
Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem;
Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry and alergiczne zapalenie skóry.

* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniu 19 częstość występowania niedokrwistości wyniosła 22,8% (7,4% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 2,9%, 5,1% i 0%; 16,2% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi podczas leczenia. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 20% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 68%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 16108 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z *gBRCA1m* i *gBRCA2m* (odpowiednio 2,3% i 1,6%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie.

Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAM*, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, lek w postaci tabletek, terapia olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8,2% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie $< 1,5\%$ w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2% w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1, lek w postaci tabletek). Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu, patrz punkt 4.4.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześnie, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy.

W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykać kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR), która wymaga czynnych genów *BRCA1* oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów *BRCA1* lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.

Wykrycie mutacji *BRCA*

W różnych badaniach z udziałem olaparybu diagnostyka mutacji w obrębie genu *BRCA1/2* była wykonywana lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach *BRCA1/2* klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcje białka/prawdopodobnie upośledzające funkcje białka lub patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.

Skuteczność kliniczna

Badanie 19

Bezpieczeństwo i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem przyjmowanym do czasu wystąpienia progresji choroby względem grupy, w której nie stosowano żadnego leczenia podtrzymującego, u 265 pacjentów (136 przyjmujących olaparyb i 129 przyjmujących placebo) z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano uprzednio odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą [ang. *complete response, CR*] lub odpowiedź częściową [ang. *partial response, PR*]), potwierdzoną wg kryteriów RECIST i (lub) wg kryteriów Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) dotyczących stężenia CA-125 (zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia CA-125 w porównaniu do wartości sprzed leczenia, potwierdzone w kolejnym badaniu po upływie 28 dni) po zakończeniu leczenia z zastosowaniem dwóch lub większej liczby schematów chemioterapii zawierających związki platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności stanowiły: czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*), wskaźnik (odsetek) kontroli choroby (ang. *disease control rate, DCR*) definiowany jako suma odsetków CR, PR i SD (ang. *stable disease*, stabilizacja choroby), jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death, TFST*) oraz czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death, TSST*; aproksymacja PFS2).

Do badania zostali włączeni tylko pacjenci z częściowo platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny) oraz z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nawrót po >12 miesiącach od zakończenia leczenia pochodnymi platyny), którzy byli w stadium remisji po ukończeniu ostatniej chemioterapii zawierającej związki platyny. Pacjenci musieli spełniać warunek, że wcześniej nie otrzymywali olaparybu lub leczenia innymi inhibitorami PARP. Dopuszczalne było wcześniejsze przyjmowanie przez pacjentów bewacyzumabu, z wyjątkiem jego stosowania w schemacie leczenia bezpośrednio poprzedzającym randomizację. Po progresji w trakcie leczenia olaparybem nie było dopuszczalne powtórne leczenie olaparybem. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 (77%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4.

Mediana czasu od zakończenia ostatniego schematu chemioterapii zawierającego związki platyny do randomizacji do badania wynosiła 40 dni. Chorzy otrzymywali przeciętnie 3 uprzednie linie chemioterapii (zakres 2-11) oraz 2,6 uprzednich schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny (zakres 2-8). Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wyniósł >12 miesięcy u 60% i 6-

12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na związkach platyny była całkowita u 45% i częściowa u 55% pacjentów. W grupach otrzymujących olaparyb i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pacjenci w grupie leczonej olaparybem kontynuowali przyjmowanie leczenia dłużej niż w grupie placebo. Łącznie 32 pacjentów (23,5%) było leczonych przez ≥ 2 lata w grupie olaparybu w porównaniu z 5 pacjentami (3,9%) w grupie placebo. Łącznie 18 (13,2%) pacjentów otrzymało leczenie trwające ≥ 5 lat w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 1 (0,8%) pacjentem w grupie placebo.

W badaniu osiągnięto założony cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy współczynniku ryzyka (HR) wynoszącym 0,35 (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 4,8 miesiąca w przypadku placebo). W analizie końcowej OS (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) HR przy 79% zdarzeń porównujący olaparyb z placebo wyniósł 0,73 (95% CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [nie osiągnął określonego wcześniej poziomu istotności wynoszącego $< 0,0095$]; mediana 29,8 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 27,8 miesiąca w przypadku placebo).

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA* zidentyfikowała pacjentów z rakiem jajnika z mutacją *BRCA* ($n = 136$; 51,3%) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii. Włączenie do badania nie wymagało udokumentowania obecności mutacji *BRCA1/2* (obecność mutacji *BRCA* u niektórych pacjentów została określona retrospektywnie). Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym; u 10 pacjentów z grupy olaparybu i 10 pacjentów z grupy placebo stwierdzono występowanie mutacji somatycznej *BRCA1/2*. Nie przyjęto strategii wielokrotnego testowania w ramach analiz w podgrupach.

U pacjentów z mutacją *BRCA* ($n = 136$) stwierdzono statystycznie znamienne wydłużenie PFS, TFST oraz TSST. Mediana wydłużenia PFS u pacjentów leczonych olaparybem względem pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 6,9 miesiąca (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana odpowiednio 11,2 miesiąca *versus* 4,3 miesiąca). Ocena PFS przez badacza była spójna z zaślepioną, niezależną, centralną oceną radiologiczną PFS. W analizie końcowej (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.) czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) był o 9,4 miesiąca dłuższy w grupie pacjentów leczonych olaparybem (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediana 15,6 miesiąca *versus* 6,2 miesiąca). Czas od randomizacji do rozpoczęcia stosowania drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) był o 6,1 miesiąca dłuższy w grupie pacjentów leczonych olaparybem (HR 0,43; 95% CI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediana 21,4 miesiąca *versus* 15,3 miesiąca). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego OS, HR dla porównania olaparybu z placebo wyniósł 0,62 (95% CI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana 34,9 miesiąca *versus* 30,2 miesiąca) (Tabela 2). W grupie leczonej olaparybem 28,4% pacjentów stosowało leczenie przez ≥ 2 lata, a 14,9% przez ≥ 5 lat. W grupie otrzymującej placebo 8,1% pacjentów otrzymywało leczenie przez ≥ 2 lata, a 1,6% przez ≥ 5 lat. W populacji z mutacją genu *BRCA* wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach wyniósł 57% oraz 24% odpowiednio w grupach pacjentów przyjmujących olaparyb oraz placebo.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi olaparybem a otrzymującymi placebo pod względem objawów/dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów lub HRQoL, mierzonej odsetkami poprawy i pogorszenia określonymi przy użyciu wskaźników FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) oraz punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 19 u pacjentów z mutacją genu *BRCA* zostały przedstawione w Tabeli 2, a także na Wykresach 1 i 2.

Tabela 2 Podsumowanie kluczowych danych dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu 19 u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA*

PFS (zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.)	N (zdarzenia/pacjenci) (%)	Mediana PFS (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p* (test 2-stronny)
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			

TSST- aproksymacja PFS2 (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.)	N	Mediana TSST (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p* (test 2-stronny)
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			

OS (73% zdarzeń) (zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.)	N	Mediana OS (miesiące)	HR^a	95% CI	Wartość p* (test 2-stronny)
Olaparyb 400 mg dwa razy na dobę	49/74 (66%)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

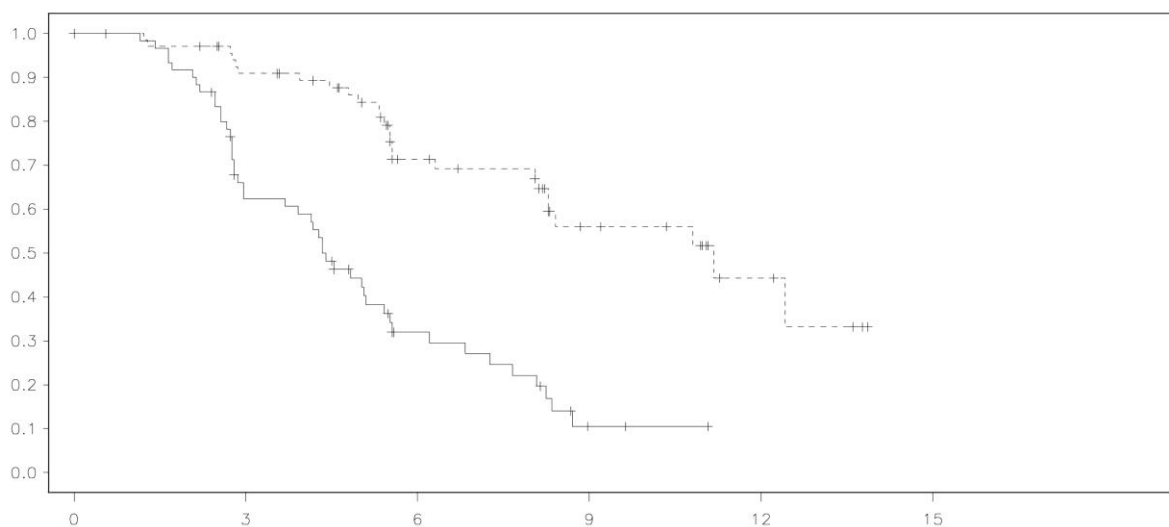
* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup.

^a HR = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z uwzględnieniem czynników: rodzaju leczenia, pochodzenia etnicznego, platynowrażliwości i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

^b W przybliżeniu jedna czwarta pacjentów otrzymujących placebo w grupie pacjentów z mutacją *BRCA* (14/62; 22,6%) otrzymywała następnie inhibitor PARP.

N Liczba zdarzeń/liczba pacjentów zrandomizowanych; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji; CI = Confidence interval, przedział ufności; TSST = Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.

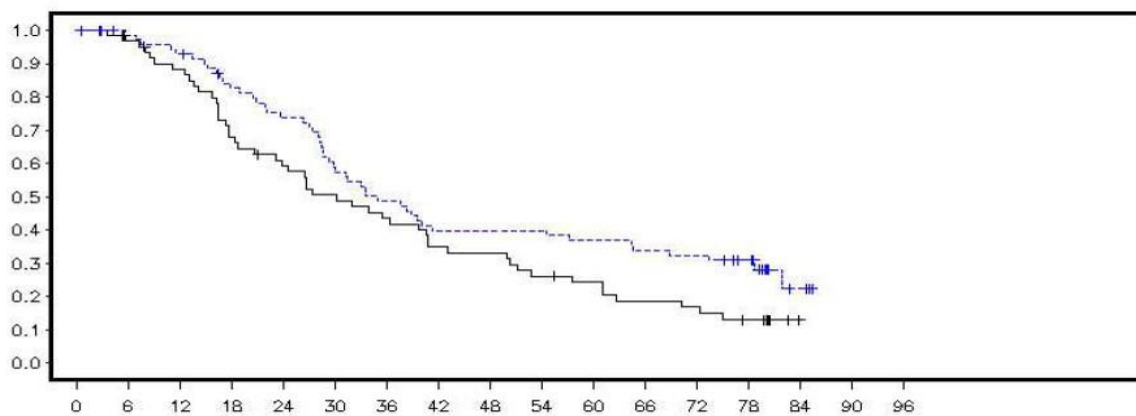
Wykres 1 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z mutacją *BRCA* (wynik w ocenie badacza po wystąpieniu 53% zdarzeń)



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

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, _____ placebo, oś x = czas od randomizacji w miesiącach, oś y = PFS (czas przeżycia wolny od progresji, ang. *progression-free survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku- olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

Wykres 2 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z mutacją *BRCA* (73% zdarzeń)



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

-----olaparyb 400 mg dwa razy na dobę, _____ placebo, oś x= czas od randomizacji w miesiącach, oś y= OS (czas przeżycia całkowitego, ang. *overall survival*), n-olaparyb = liczba chorych podlegających ryzyku - olaparyb, n-placebo = liczba chorych podlegających ryzyku - placebo

W badaniu 19 u 20 chorych stwierdzono somatyczne mutacje *BRCA* w guzie nowotworowym (mutacje w guzie nowotworowym, lecz w komórkach rozrodczych gen typu dzikiego). Ograniczone dane dotyczące pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w guzie nowotworowym (*sBRCA*) wskazują, że u mniejszej liczby chorych leczonych olaparybem doszło do progresji choroby lub zgonu niż u chorych otrzymujących placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Zestawienie danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego: populacja z mutacjami somatycznymi *BRCA* (*sBRCA*) w badaniu 19

	N zdarzenia/ pacjenci (%)
PFS	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparyb 400 mg 2 x na dobę	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

Badanie ORZORA

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z dziedzicznymi lub somatycznymi mutacjami *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową po wcześniejszym leczeniu co najmniej 2 liniami chemioterapii opartej na związkach platyny oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu IV fazy z jedną grupą terapeutyczną (ORZORA).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była ocena rzeczywistej skuteczności klinicznej olaparybu w monoterapii podtrzymującej na podstawie przeżycia bez progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST) w. 1.1 u pacjentów z rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA* (*BRCAM*) i somatyczną mutacją w genach *BRCA* (*sBRCA*). Drugorzędowe punktu końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z rakiem jajnika *mBRCA* i *sBRCA*. Do kohorty *mBRCA* włączono 145 pacjentów (87 pacjentów z mutacją dziedziczną w genach *BRCA* (*gBRCA*), 55 pacjentów z mutacją somatyczną w genach *BRCA* (*sBRCA*) i 3 pacjentów z nieokreślonym statusem mutacji dziedzicznej lub somatycznej).

Badanie wykazało, że PFS u pacjentów z mutacją *sBRCA* było spójne z PFS obserwowanym u pacjentów *mBRCA* i *gBRCA*. W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS obejmowały 30% zdarzeń. Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA* w badaniu ORZORA przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją *BRCA* w badaniu ORZORA

	Olaparyb kapsułki 400 mg bd		
	Kohorta z mutacją <i>BRCA</i> n=145	Pacjenci z mutacją <i>sBRCA</i> n=55	Pacjenci z mutacją <i>gBRCA</i> n=87
PFS			
Liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%)	88/145 (61)	35/55 (64)	52/87 (60)
Mediana PFS (95% CI), miesiące	18,0 (14,3; 22,1)	16,6 (12,4; 22,2)	19,3 (14,3; 27,6)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lynparza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jajnika (z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego oraz nowotworów z komórek germinalnych) (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę w kapsułkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 8,6 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 167 L oraz czas półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 11,9 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci kapsułek wchłanianie następuje szybko, a maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągnięte po 1 do 3 godzinach od przyjęcia dawki leku. W przypadku podawania dawek powtarzanych nie występuje znacząca akumulacja leku, a ekspozycja w stanie stacjonarnym jest osiągnięta po około 3 do 4 dniach.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2 godziny), a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o około 20%). W związku z tym zaleca się, aby pacjenci przyjmowali produkt Lynparza co najmniej jedną godzinę po posiłku oraz aby powstrzymywali się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy klinicznie istotnych stężeniach wynoszących 10 µg/ml.

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% gdy stężenie wynosi 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteina α-1 wyniosła 29% gdy stężenie wyniosło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5).

Po doustnym podaniu pacjentkom ¹⁴C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała <1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest

substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 oraz nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ^{14}C -olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; 44% z moczem a 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Szczególne populacje

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, masa ciała lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{\max} wzrosło o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{\max} wzrosło o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{\max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{\max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dawek powtarzanych

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych trwających do 6 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów dobowe dawki doustne olaparybu były dobrze tolerowane. Narządem, w którym przede wszystkim obserwowano toksyczne oddziaływanie olaparybu u obu gatunków, był szpik kostny, czemu towarzyszyły zmiany parametrów krwi obwodowej. Zmiany te były przemijające w ciągu 4 tygodni od zaprzestania podawania leku. U szczurów odnotowano również minimalnie degeneracyjny wpływ na przewod pokarmowy. Te zmiany występowały przy ekspozycjach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiego szpiku kostnego wykazały również, że bezpośrednia ekspozycja na olaparyb może wywierać działanie toksyczne wobec komórek ludzkiego szpiku kostnego w badaniach *ex vivo*.

Genotoksyczność

Olaparyb nie wykazywał działania mutagennego, lecz był czynnikiem klastogennym w komórkach ssaków w warunkach *in vitro*. Przy podawaniu doustnym u szczurów olaparyb indukował powstawanie mikrojąder w komórkach szpiku kostnego. To działanie klastogenne jest spójne ze znanymi cechami farmakologicznymi olaparybu i wskazuje na możliwość toksycznego oddziaływania na genom u człowieka.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

Oddziaływanie toksyczne na rozród

W badaniu oddziaływania olaparybu na płodność samic szczura, w którym zwierzętom podawano lek do czasu zagnieżdżenia zarodka, mimo iż obserwowano wydłużenie okresu rui u niektórych osobników, nie stwierdzono wpływu olaparybu na spółkowanie i odsetek ciąży. Jednakże, obserwowano niewielkie zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów, w dawkach, które nie wywoływały objawów toksycznych u matek, olaparyb powodował zmniejszenie przeżycia zarodków i płodów, zmniejszenie masy ciała płodów oraz nieprawidłowości i wady rozwojowe płodów, w tym poważne wady oczu (np. anoftalmia, mikroftalmia), deformacje kręgow/zeber oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Korpus kapsułki

Estry kwasu laurynowego-32 i glicerolu

Powłoka kapsułki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Guma gellan (E418)

Potasu octan

Atrament do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Należy wyrzucić wszelkie kapsułki Lynparza, które uległy zamrożeniu.

W razie potrzeby produkt Lynparza, kapsułki można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) przez okres do 3 miesięcy.

Po tym okresie należy wyrzucić wszelkie kapsułki, które nie zostały użyte. Zaleca się zapisać datę wyjęcia kapsułek z lodówki i datę, po której należy je wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka plastikowa z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca 112 kapsułek.

Opakowanie zawierające 448 kapsułek (4 butelki po 112 kapsułek twardych).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2 września 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.