

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletki 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletki 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Lynparza 100 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

Lynparza 150 mg tabletki powlekane

Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jajnika

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

Rak piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W przypadku rozsialego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny) z mutacją genu podatności na raka piersi w linii zarodkowej (*gBRCA1/2*) przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjentów obecności patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej mutacji *gBRCA1/2*. Status ze względu na mutację *gBRCA1/2* powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* guza w raku piersi nie są obecnie dostępne.

Jeżeli status mutacji *BRCA1/2* jest określany u pacjentów z rakiem jajnika, badanie powinno być wykonywane przez doświadczone laboratorium z użyciem odpowiednio walidowanego testu.

Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów badanych w celu wykrycia mutacji genów *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.

Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji (patrz punkt 5.1).

Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza tabletki a kapsułki

Produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 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 250 mg (jedna tabletką 150 mg i jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 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 jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 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. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 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 zaburzeniami czynności nerek 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 zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają 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 stosowania 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.

Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 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 neutrofilów powinny odpowiadać 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 uzależnienia 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

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 $<1,5\%$, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentów otrzymywało także inne leki 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* ($1,4\%$ w porównaniu z $1,6\%$). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, 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 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 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6).

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 u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie 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 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 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} olaparybu 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, ryfabutylna) 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, syrolimusu, takrolimusu 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 i 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 i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

W warunkach *in vitro* olaparyb hamuje aktywność nośnika 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 produkty lecznicze 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 szczególności 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 podczas leczenia (patrz punkt 4.5). U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę (patrz punkt 4.4). Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie 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 leku (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na 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 (w tym astenia), wymioty, niedokrwistość, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, neutropenia, zawroty głowy i leukopenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 1525 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a Często Małopłytkowość ^a , limfopenia ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Wysypka ^a Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , zapalenie skóry ^a	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel ^a	Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Niezbyt często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

^a Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, erytopenię i zmniejszenie wartości hematokrytu; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające neutropenię, granulocytopenię, zmniejszenie liczby granulocytów i zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączkę neutropeniczną, zakażenie neutropeniczne i posocznicę neutropeniczną; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi i zmniejszenie wytwarzania płytek krwi; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające limfopenię, zmniejszenie liczby limfocytów i zmniejszenie odsetka limfocytów; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę złuszczającą i uogólniony rumień; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość i nadwrażliwość na lek; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczające zapalenie skóry.

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 SOLO2 częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 43,6% (19,5% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16,9%, 8,2% i 3,1%; 17,9% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. 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, 15% 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 55%. 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).

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 15%. 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.

Nudności i wymioty

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 wcześniej, 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 w podeszłym wieku (≥ 75 lat) oraz 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza.

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 działanie farmakodynamiczne

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych 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 napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. 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. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Platynowrażliwy nawrotowy (PSR) rak jajnika

Badanie SOLO2 (D0816C00002)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej były badane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III z porównaniem względem placebo z udziałem pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed*, PSR) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją germinálną BRCA1/2. W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza (dawka 300 mg [2 x 150 mg w postaci tabletek] podawana dwa razy na dobę) przyjmowanym do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 295 pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (randomizacja w stosunku 2:1:196 pacjentów w grupie olaparybu i 99 pacjentów w grupie placebo), którzy uzyskali odpowiedź (CR [odpowiedź całkowita] lub PR [odpowiedź częściowa]) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali dwa lub więcej schematów zawierających związki platyny i u których nawrót choroby wystąpił po > 6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Pacjenci nie mogli wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematów bezpośrednio poprzedzających randomizację.

U wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji germinalnej *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) przed przystąpieniem do badania. Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germinalnej we krwi przy użyciu testu wykonywanego lokalnie lub testu wykonywanego centralnie w laboratorium Myriad bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testu dostępnego lokalnie. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 4,7% (14/295) zrandomizowanych pacjentów.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 56 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u > 80% pacjentów. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowicy (> 90%), typ endometrialny zgłaszano u 6% pacjentów. W grupie leczonej olaparybem 55% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 45% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 61% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 39% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (81%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił > 12 miesięcy u 60% pacjentów i > 6-12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 47% pacjentów i częściowa u 53% pacjentów. W grupach otrzymujących olaparyb i placebo odpowiednio 17% i 20% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2); czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*), czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (ang. *time to discontinuation of treatment, TDT*), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death, TFST*), czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death, TSST*); oraz jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez badacza w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo przy współczynniku ryzyka (HR)=0,30 (95% CI 0,22-0,41; p<0,0001; mediana 19,1 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Ocena PFS dokonana przez badacza została potwierdzona przez zaślepioną niezależną centralną ocenę radiologiczną PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; p<0,0001; mediana 30,2 miesiąca w przypadku olaparybu w por. z 5,5 miesiąca w przypadku placebo). Po 2 latach u 43% pacjentów leczonych olaparybem nie nastąpiła progresja choroby w porównaniu z zaledwie 15% pacjentów leczonych placebo.

W Tabeli 2 i na Rycinie 1 przedstawiono podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2.

Tabela 2 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

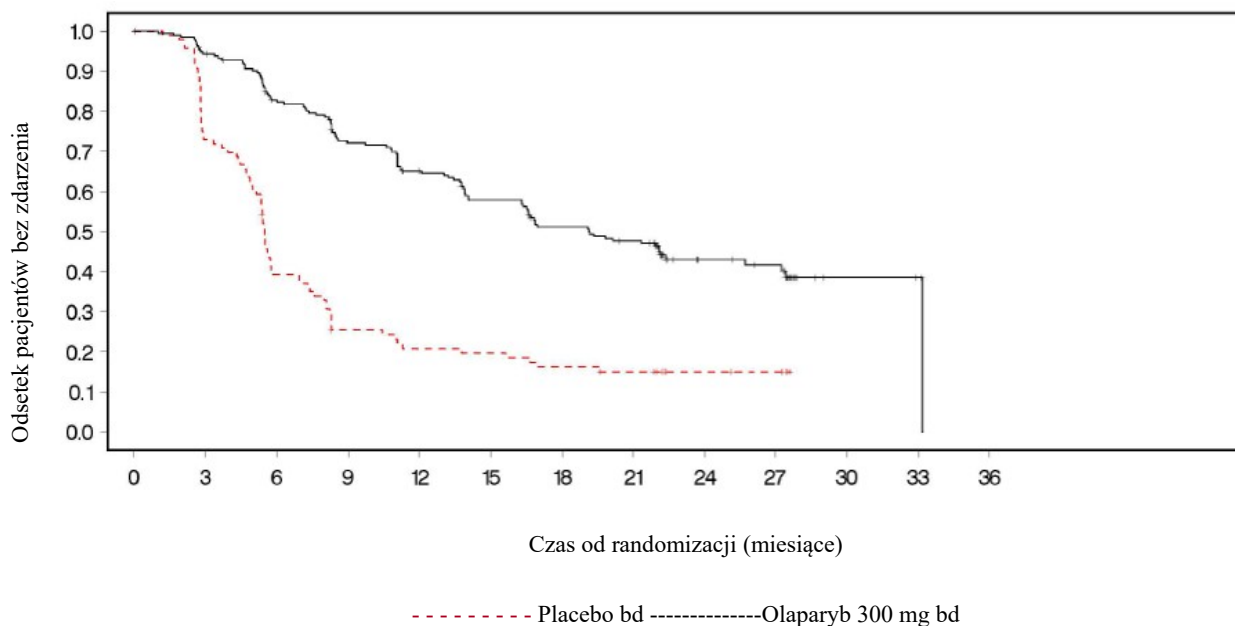
	Olaparyb 300 mg tabletki bd	Placebo
PFS (63% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	

	Olaparyb 300 mg tabletki bd	Placebo
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001	

^a HR= Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby (>6-12 miesięcy i >12 miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny jako współzmiennie.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI – Confidence interval, przedział ufności.

Rycina 1 Badanie SOLO2: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* (63% zdarzeń – ocena badacza)



Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

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

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Drugorzędowe punkty końcowe TFST i PFS2 wykazywały utrzymującą się i statystycznie znamienne poprawę po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Podsumowanie wyników dotyczących najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR *gBRCA1/2m* uczestniczących w badaniu SOLO2

	Olaparyb 300 mg tabletki bd	Placebo
TFST (58% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001	
PFS2 (40% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Wartość p (test dwustronny)	p=0,0002	

* Bez kontroli dla wielokrotności porównań

- ^a HR= = Hazard Ratio, współczynnik ryzyka. Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) oraz czas do progresji choroby (>6-12 miesięcy i >12 miesięcy) po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako współzmiennie.
- bd = dwa razy na dobę; NR = Not reached, nie osiągnięto; CI – Confidence interval, przedział ufności; PFS2 = Time from randomisation to second progression or death, czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Wśród pacjentów, którzy weszli do badania z chorobą mierzalną (obecność zmiany docelowej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu) osiągnięto 41% odsetek odpowiedzi obiektywnych w grupie otrzymującej produkt Lynparza w porównaniu z 17% w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych produktem Lynparza, u których w chwili wejścia do badania występowała potwierdzona choroba (obecność zmian docelowych lub zmian niebędących zmianami docelowymi w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), odpowiedź całkowita wystąpiła u 15,0% pacjentów w porównaniu z 9,1% pacjentów z grupy placebo.

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 19,4 miesiąca w grupie olaparybu i 5,6 miesiąca w grupie placebo. Większość pacjentów kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 300 mg dwa razy na dobę. Częstość przerywania podawania leku, zmniejszenia dawki lub odstawienia leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 45,1%, 25,1% i 10,8%. Przerwanie podawania leku występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia, a zmniejszenie dawki – w pierwszych 3-6 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były niedokrwistość, nudności i wymioty.

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) wskazują na brak różnicy między pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako zmiana we wskaźniku Trial Outcome Index (TOI) w punktacji Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O) od stanu wyjściowego.

Badanie 19 (D0810C00019)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu jako terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (ang. *platinum-sensitive relapsed, PSR*) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej po leczeniu dwoma lub większą liczbą schematów zawierających związki platyny, były badane w dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy II z porównaniem względem placebo (badanie 19). W badaniu porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego produktem Lynparza w postaci kapsułek (w dawce 400 mg [8 x 50 mg w postaci kapsułek] podawanej dwa razy na dobę) przyjmowanego do czasu progresji choroby z leczeniem placebo u 265 pacjentów (136 w grupie otrzymującej olaparyb i 129 w grupie placebo) z PSR, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano uprzednio odpowiedź (CR lub PR) na chemioterapię na opartą na pochodnych platyny. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS określany na podstawie oceny badacza wg kryteriów RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności stanowiły: 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 warunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQoL*), a także objawy związane z chorobą. Przeprowadzono również analizy zwiadowcze dotyczące TFST i TSST.

Do badania włączono pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił po >6 miesiącach od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Włączenie do badania nie wymagało potwierdzenia obecności mutacji *BRCA1/2* (u niektórych pacjentów obecność mutacji *BRCA* została określona retrospektywnie). Pacjenci nie mogli wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematu bezpośrednio poprzedzającego randomizację. Ponowne leczenie olaparybem nie było dozwolone po wystąpieniu progresji w trakcie stosowania olaparybu.

Mutacje *BRCA1/2* zostały wykryte na podstawie badania mutacji germinalnej we krwi z użyciem testu wykonywanego lokalnie lub testu wykonywanego centralnie w laboratorium Myriad bądź na

podstawie badania próbki guza z użyciem testu wykonywanego przez Foundation Medicine. Duże rearanżacje w genach *BRCA1/2* wykryto u 7,4% (10/136) zrandomizowanych pacjentów.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone między grupą olaparybu a grupą placebo. Mediana wieku wyniosła 59 lat w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u 86% pacjentów. W grupie olaparybu 44% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 56% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. W grupie placebo 49% pacjentów otrzymało wcześniej tylko 2 linie leczenia, a 51% otrzymało 3 lub więcej linii leczenia. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (77%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. Okres wolny od leczenia pochodnymi platyny wynosił > 12 miesięcy u 60% pacjentów i > 6-12 miesięcy u 40% pacjentów. Odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię pochodnymi platyny była całkowita u 45% pacjentów i częściowa u 55% pacjentów. W grupach olaparybu i placebo odpowiednio 6% i 5% pacjentów było wcześniej leczonych bewacyzumabem.

Badanie osiągnęło swój główny cel wykazując statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia olaparybem w porównaniu z placebo w populacji ogólnej, przy HR=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.) współczynnik ryzyka 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 porównaniu z 27,8 miesiąca w przypadku placebo). W grupie leczonej olaparybem 23,5% (n=32/136) pacjentów kontynuowało leczenie przez ≥2 lata w porównaniu z 3,9% (n=5/128) pacjentów otrzymujących placebo. Mimo ograniczonej liczby pacjentów, 13,2% pacjentów z grupy leczonej olaparybem kontynuowało leczenie przez ≥5 lat w porównaniu z 0,8% (n=1/128) pacjentów z grupy placebo.

Zaplanowana a priori analiza w podgrupach zidentyfikowała pacjentów z rakiem jajnika z mutacją *BRCA1/2* (n=136; 51,3%, w tym u 20 pacjentów zidentyfikowano somatyczne mutacje *BRCA1/2* w guzie nowotworowym) jako podgrupę, która odniosła największe korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii. Korzyść obserwowano również u pacjentów z *BRCA1/2* typu dzikiego/wariantami o niepewnym znaczeniu (*BRCA1/2 wt/VUS*), choć była ona mniejsza. Nie przyjęto żadnej strategii wielokrotnego testowania wykonywanego w ramach analiz podgrup.

Wyniki dotyczące głównego celu badania uzyskane w Badaniu 19 u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* zostały przedstawione w Tabeli 4, a dane dotyczące wszystkich pacjentów uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 4 oraz na Rycinie 2.

Tabela 4 Podsumowanie wyników dotyczących głównego celu badania uzyskanych w badaniu 19 u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS*

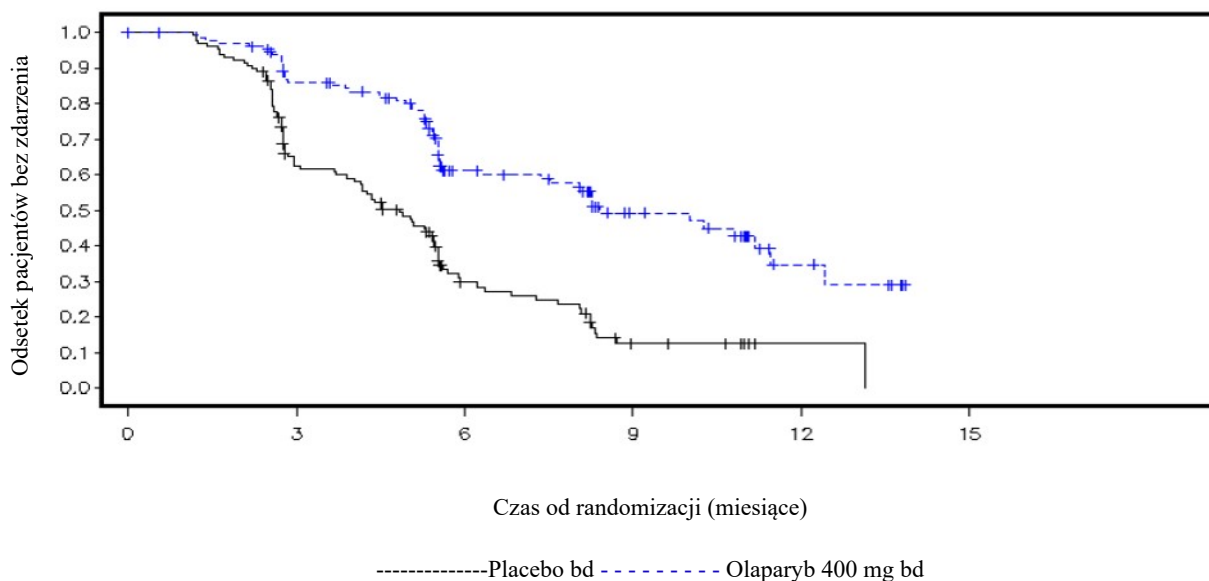
	Wszyscy pacjenci ^a		Pacjenci z mutacją <i>BRCA1/2</i> <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>			
	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo
PFS – Data zakończenia zbierania danych 30 czerwca 2010 r.						
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Wartość p (test 2- stronny)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Na grupę wszystkich pacjentów składają się następujące podgrupy: pacjenci z mutacją *BRCA1/2*, pacjenci z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjenci z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentów z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

^b 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; wrażliwości na związki platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

bd = dwa razy na dobę; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI = Confidence interval, przedział ufności; ; NR = Not reached, nie osiągnięto

Rycina 2 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (58% zdarzeń – ocena badacza), zakończenie zbierania danych 30 czerwca 2010 r.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

136	106	53	24	7	0	Olaparyb 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; PFS = Progression-free survival, czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w badaniu 19 przedstawiono w Tabeli 5, a dane dotyczące wszystkich pacjentów uczestniczących w Badaniu 19 zostały przedstawione w Tabeli 5 oraz na Rycinie 3.

Tabela 5 Podsumowanie najważniejszych drugorzędowych celów badania u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów z rakiem jajnika PSR z mutacją *BRCA1/2* i z *BRCA1/2 wt/VUS* uzyskanych w badaniu 19

Wszyscy pacjenci ^a		Z mutacją <i>BRCA1/2</i>		Z <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo
OS – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.					

	Wszyscy pacjenci ^a		Z mutacją <i>BRCA1/2</i>		Z <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo	Olaparyb 400 mg kapsułki bd	Placebo
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^b	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Wartość p (test 2- stronny)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – Zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.						
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) ^b	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Wartość p (test 2- stronny)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Nie przyjęto żadnej strategii w wielokrotnych badaniach wykonywanych w ramach analiz podgrup lub w odniesieniu do analizy TFST u wszystkich pacjentów.

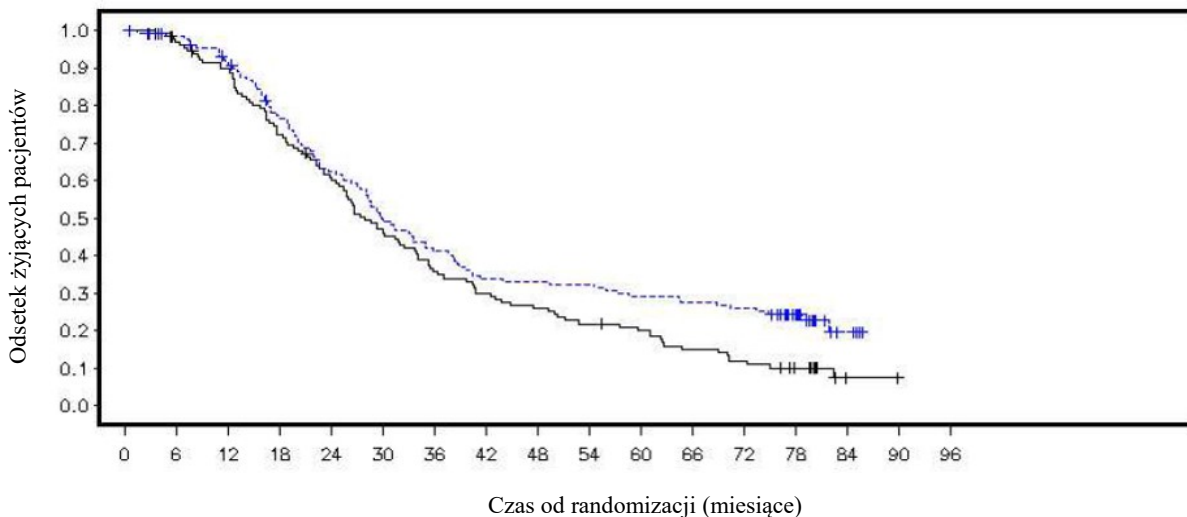
^a Na grupę wszystkich pacjentów składają się następujące podgrupy: pacjenci z mutacją *BRCA1/2*, pacjenci z *BRCA1/2 wt/VUS* i pacjenci z nieznanym statusem *BRCA1/2* (11 pacjentów z nieznanym statusem, nieuwzględnionych w tabeli jako oddzielna podgrupa).

^b 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; wrażliwości na związki platyny i odpowiedzi na ostatnią terapię związkami platyny.

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

bd = dwa razy na dobę; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego; CI = Confidence interval, przedział ufności; TFST = Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death, czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.

Rycina 3 Badanie 19: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera w całej analizowanej grupie (FAS) (79% zdarzeń), zakończenie zbierania danych 9 maja 2016 r.



-----Placebo bd - - - - - Olaparyb 400 mg bd

Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparyb 400 mg bd
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

bd = dwa razy na dobę; FAS = Full analysis set, cała analizowana grupa; OS = Overall survival, czas przeżycia całkowitego

W chwili przeprowadzania analizy PFS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8 miesięcy w grupie olaparybu i 4 miesiące w grupie placebo. Większość pacjentów kontynuowała leczenie początkową dawką olaparybu wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. Częstość przerwania leczenia, zmniejszenia dawki leku i zakończenia podawania leku z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosła odpowiednio 34,6%, 25,7% i 5,9%. Przerwanie podawania leku i zmniejszenie dawki występowało najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi skutkującymi przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki były nudności, niedokrwistość, wymioty, neutropenia i uczucie zmęczenia. Częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 22,8% (7,4% w stopniu ≥ 3 wg CTCAE).

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) wskazują na brak różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako odsetki poprawy i pogorszenia we wskaźniku Trial Outcome Index (TOI) i całkowitym wyniku punktacji Functional Analysis of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

Rozsiany HER-2 ujemny rak piersi z mutacją gBRCA1/2
OlympiAD (badanie D0819C00003)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu u pacjentów z mutacjami gBRCA1/2, u których występował HER2-ujemny rozsiany rak piersi były oceniane w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną (OlympiAD). W tym badaniu 302 pacjentów z udokumentowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją gBRCA zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Lynparza (w dawce 300 mg [2 tabletki po 150 mg] dwa razy na dobę) lub do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez lekarza (kapecytabina 42%, erybulina 17% lub winorelbina 35%) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała: wcześniejsze otrzymywanie schematów chemioterapii z powodu rozsianego raka piersi (tak/nie), obecność receptorów hormonalnych (HR) w porównaniu z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), wcześniejsze leczenie związkami platyny z powodu raka piersi (tak/nie). Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający (BICR), na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS2, OS, odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) i HRQoL.

Pacjenci musieli otrzymywać leczenie, które obejmowało stosowanie antracykliny - chyba że było ono przeciwwskazane - i taksanu w ramach terapii (neo)adjuwantowej lub z powodu choroby rozsianej.

Pacjenci z guzami HR+ (ER i (lub) PgR-dodatnimi) musieli wcześniej otrzymać przynajmniej jedną linię leczenia hormonalnego (jako leczenie adjuwantowe lub z powodu choroby rozsianej) w trakcie którego musiało dojść do progresji choroby lub w opinii lekarza prowadzącego nie mogli oni kwalifikować się do terapii hormonalnej. Wcześniejsza terapia związkami platyny była dozwolona w leczeniu choroby rozsianej, pod warunkiem braku dowodów na progresję choroby w trakcie tego leczenia oraz w leczeniu (neo)adjuwantowym, pod warunkiem, że pacjent otrzymał ostatnią dawkę przynajmniej 12 miesięcy przed randomizacją. Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem nie było dozwolone.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były na ogół dobrze wyważone między grupą otrzymującą olaparyb a grupą kontrolną (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu OlympiAD

	Olaparyb 300 mg bd n=205	Chemioterapia n=97
Wiek - lata (mediana)	44	45
Płeć (%)		
Kobiety	200 (98)	95 (98)
Mężczyźni	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Biała	134 (65)	63 (65)
Żółta	66 (32)	28 (29)
Inna	5 (2)	6 (6)
Stan sprawności według ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Ogólna klasyfikacja choroby		
Rozsiana	205 (100)	97 (100)
Miejscowo zaawansowana	0	0
Nowy rozsiały rak piersi (%)	26 (13)	12 (12)
Obecność receptorów hormonalnych (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (50)
Typ mutacji gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 i gBRCA2	4 (2)	0
≥2 lokalizacje przerzutów (%)	159 (78)	72 (74)
Lokalizacja przerzutów (%)		
Tylko kości	16 (8)	6 (6)
Inne	189 (92)	91 (94)
Choroba mierzalna (%)	167 (82)	66 (68)
Progresja choroby w chwili randomizacji (%)	159 (78)	73 (75)
Ogólna klasyfikacja choroby		

Rozsiana	205 (100)	97 (100)
Miejscowo zaawansowana	0	0
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii z powodu rozsianego raka piersi (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Wcześniejsza terapia związkami platyny (%)		
w leczeniu (neo)adjuwantowym	15 (7)	7 (7)
w leczeniu choroby rozsianej	43 (21)	14 (14)
w leczeniu (neo)adjuwantowym i z powodu choroby rozsianej	3 (1)	1 (1)
Wcześniejsze leczenie antracykliną		
w terapii (neo)adjuwantowej	169 (82)	76 (78)
z powodu choroby rozsianej	41 (20)	16 (17)
Wcześniejsze leczenie taksanem		
w terapii (neo)adjuwantowej	146 (71)	66 (68)
z powodu choroby rozsianej	107 (52)	41 (42)
Wcześniejsze leczenie antracykliną i taksanem		
	204 (99,5)	96 (99)

Jako kolejną terapię 0,5% i 8% pacjentów otrzymało inhibitor PARP odpowiednio w grupie leczonej olaparybem i w grupie kontrolnej, odpowiednio 29% i 42% pacjentów otrzymało następnie terapię związkami platyny.

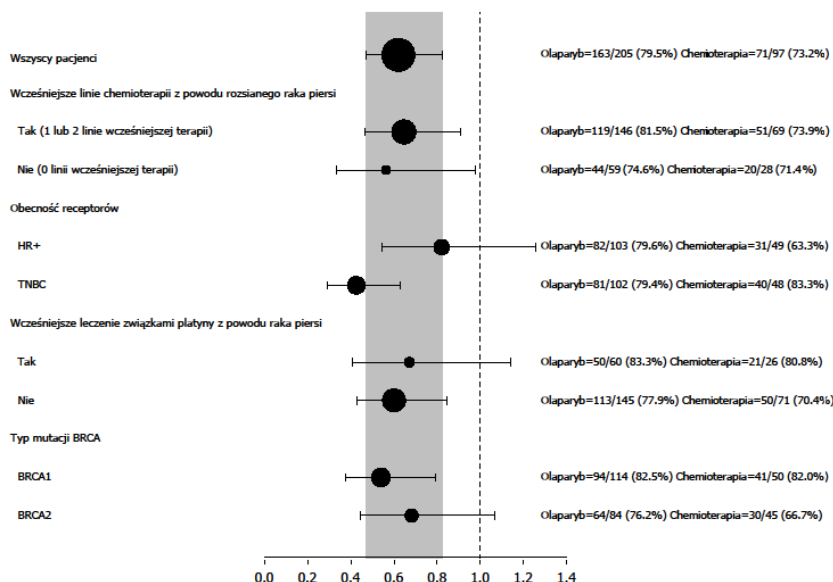
Wykazano statystycznie znamienne poprawę PFS, pierwszorzędownego punktu końcowego oceny skuteczności u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (patrz Tabela 7 i Rycina 4).

Tabela 7. Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności otrzymanych u pacjentów z HER2-ujemnym rozsianym rakiem piersi z mutacją *gBRCA1/2* w badaniu OlympiAD

	Olaparyb 300 mg bd	Chemioterapia
PFS (77% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 09 grudnia 2016 r.		
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95% CI)	0,58 (0,43-0,80)	
Wartość p (test 2-stronny) ^a	p=0,0009	
PFS2 (65% zdarzeń) - zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r.^b		
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
Wartość p (test 2-stronny) ^a	p=0,0005	
OS (64% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r.		
Liczba zdarzeń: całkowita liczba pacjentów (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediana czasu (miesiące) (95% CI)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)

Spójne wyniki otrzymano we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów. Analiza podgrup wskazywała na korzystny wpływ olaparybu na PFS w por. z leczeniem kontrolnym w podgrupie pacjentów z TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29-0,63, n=152) i w podgrupie pacjentów z HR+ (HR 0,82; 95% CI: 0,55-1,26, n=150).

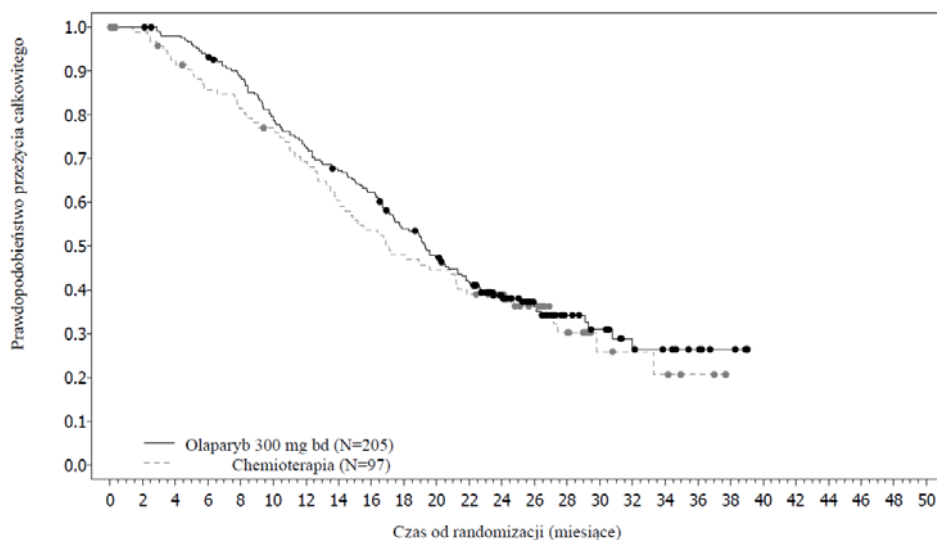
Rycina 5 PFS (BICR), wykres typu „forest plot” z uwzględnieniem predefiniowanych podgrup



W analizie post-hoc podgrupy pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby podczas chemioterapii innej niż chemioterapia związkami platyny, mediana PFS w grupie leczonej olaparybem (n=22) wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI 3,1-16,7) i 2,8 miesiąca (95% CI 1,4-4,2) w grupie chemioterapii (n=16) przy HR=0,54 (95% CI 0,24-1,23). Jednak liczba pacjentów jest zbyt ograniczona, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności w tej podgrupie.

Losowemu przydziałowi do grup poddano siedmiu pacjentów płci męskiej (5 zostało przydzielonych do grupy leczonej olaparybem i 2 do grupy kontrolnej). W chwili przeprowadzania analizy PFS u 1 pacjenta wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa z czasem trwania odpowiedzi wynoszącym 9,7 miesiąca w grupie leczonej olaparybem. Nie odnotowano potwierdzonych odpowiedzi w grupie kontrolnej

Rycina 6 Badanie OlympiAD: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS u pacjentów z HER2-ujemnym rozlanym rakiem piersi z mutacją *gBRCA1/2* (77% zdarzeń) – zakończenie zbierania danych 25 września 2017 r.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

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

Analiza OS u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii z powodu rozlanego raka piersi wskazywała na występowanie korzyści w tej grupie pacjentów przy HR = 0,45 (95% CI: 0,27-0,77), natomiast w przypadku dalszych linii terapii HR przekroczył 1.

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 zarodkowych) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2,5 godziny, a C_{max} zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu C_{max} .

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 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 glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 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 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 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

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

Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, płeć, 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} zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza 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} zwiększyło się 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 (klasy 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

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.

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 odwracalne 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*.

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 istotnych 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/żeber oraz wady rozwojowe trzewi i kośćca.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości olaparybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Mannitol
Sodu fumaran stearylowy

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko tabletki 150 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieperforowane blistry Alu/Alu zawierające 8 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

56 tabletek powlekanych (7 blisterów).

Opakowanie zbiorcze zawierające 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

8 kwietnia 2019

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