

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lynparza 50 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di olaparib. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida. Capsula rigida di colore bianco, opaca, di dimensioni 0, con "OLAPARIB 50 mg" e il logo di AstraZeneca stampati con inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di cancro epiteliale dell'ovaio sieroso di alto grado, di cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, *BRCA*-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il trattamento con Lynparza deve essere avviato e supervisionato da un medico specializzato nell'impiego dei farmaci antitumorali. Prima di iniziare il trattamento con Lynparza, le pazienti devono avere conferma di una mutazione deleteria o sospetta deleteria del gene della suscettibilità al cancro della mammella (*BRCA*) (nella linea germinale o nel tumore). La valutazione dello stato di mutazione di *BRCA* deve essere effettuata in un laboratorio specializzato che utilizzi un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 5.1). La consulenza genetica per le pazienti con mutazioni di *BRCA1/2* deve essere eseguita secondo la normativa locale. **Posologia.** La dose raccomandata di Lynparza è 400 mg (otto capsule) da assumere due volte al giorno, equivalenti ad una dose giornaliera totale di 800 mg. Le pazienti devono iniziare il trattamento con Lynparza entro 8 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose del regime terapeutico contenente platino. Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o ad una tossicità inaccettabile. Non ci sono dati sul ritrattamento con Lynparza a seguito di una successiva ricaduta (vedere paragrafo 5.1). **Differenze importanti nel regime posologico fra Lynparza capsule e compresse.** Lynparza capsule (50 mg) non deve essere sostituito da Lynparza compresse (100 mg e 150 mg) sulla base del milligrammo per milligrammo, date le differenze di dosaggio e biodisponibilità di ciascuna formulazione. Pertanto, devono essere seguite le raccomandazioni posologiche specifiche per ogni formulazione. **Dose dimenticata.** Se una paziente dimentica di assumere una dose di Lynparza, deve prendere la dose abituale successiva all'orario previsto. **Aggiustamento della dose per reazioni avverse.** Il trattamento può essere sospeso per gestire le reazioni avverse quali nausea, vomito, diarrea e anemia, e si può prendere in considerazione l'eventualità di ridurre la dose (vedere paragrafo 4.8). La dose raccomandata può essere ridotta a 200 mg due volte al giorno (equivalenti a una dose giornaliera totale di 400 mg). Se è richiesta un'ulteriore riduzione della dose, è raccomandata una riduzione a 100 mg due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 200 mg). **Aggiustamento della dose per co-somministrazione con inibitori del CYP3A.** L'uso concomitante di inibitori del CYP3A forti o moderati non è raccomandato e devono essere considerati agenti alternativi. Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A forte si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg). Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A moderato, si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 200 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **Popolazioni speciali. Anziani.** Non è richiesto

alcun aggiustamento della dose iniziale per le pazienti anziane. **Compromissione renale.** Per le pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 300 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 600 mg) (vedere paragrafo 5.2). Lynparza può essere somministrato nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose. Lynparza non è raccomandato per l'uso nelle pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina ≤ 30 mL/min) poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti. Lynparza può essere usato nelle pazienti con compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e la paziente deve essere monitorata attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi. **Compromissione epatica.** Lynparza può essere somministrato alle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B secondo la classificazione Child-Pugh) senza alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Lynparza non è raccomandato nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in queste pazienti. **Pazienti non caucasici.** Sono disponibili dati clinici limitati sulle pazienti non caucasiche. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'etnia (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Lynparza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Lynparza è per uso orale. A causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di olaparib, i pazienti devono assumere Lynparza almeno un'ora dopo l'assunzione di cibo, ed astenersi dal mangiare preferibilmente fino a 2 ore dopo. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Allattamento durante il trattamento e 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Tossicità ematologica.** Sono stati segnalati casi di tossicità ematologica in pazienti trattate con Lynparza, fra cui diagnosi cliniche e/o referti di laboratorio di anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia generalmente di entità lieve o moderata (grado 1 o 2 CTCAE). Le pazienti non devono iniziare il trattamento con Lynparza finché non si sono riprese completamente dalla tossicità ematologica indotta da una precedente terapia anticancro (i livelli di emoglobina, piastrine e neutrofili devono essere grado ≤ 1 CTCAE). Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari per rilevare eventuali alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante la terapia (vedere paragrafo 4.8). Se una paziente sviluppa una forma severa di tossicità ematologica o una dipendenza trasfusionale, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono eseguire test ematologici appropriati. Se i parametri ematici rimangono clinicamente anomali a distanza di 4 settimane dall'interruzione del trattamento con Lynparza, si raccomanda di eseguire un'analisi del midollo osseo e/o un'analisi citogenetica del sangue. **Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta.** L'incidenza complessiva della sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nelle pazienti trattate negli studi clinici con Lynparza in monoterapia incluso il follow-up di sopravvivenza a lungo termine, è stata $<1,5\%$, con un'incidenza più alta in pazienti con recidiva platino-sensibile di cancro dell'ovaio *BRCAM* che hanno ricevuto almeno due precedenti linee di chemioterapia a base di platino e sono state monitorate per 5 anni (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte degli eventi ha avuto un esito fatale. La durata del trattamento con olaparib nelle pazienti che hanno sviluppato SMD/LMA variava da <6 mesi a >4 anni. Se si sospetta SMD/LMA, la paziente deve essere indirizzata a un ematologo

per ulteriori indagini, che includano l'analisi del midollo osseo e il prelievo di sangue per l'analisi citogenetica. Se, a seguito dell'indagine per tossicità ematologica prolungata, è confermata SMD/LMA, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e la paziente trattata in modo appropriato. **Polmonite.** La polmonite, inclusi eventi ad esito fatale, è stata riportata in <1,0% delle pazienti trattate con Lynparza negli studi clinici. I casi segnalati di polmonite non presentavano un quadro clinico costante e la loro definizione era complicata dalla presenza di diversi fattori predisponenti (tumore maligno e/o metastasi ai polmoni, pneumopatia sottostante, anamnesi positiva per tabagismo e/o precedente chemioterapia e radioterapia). Se le pazienti manifestano la comparsa di nuovi sintomi respiratori o un peggioramento di sintomi respiratori preesistenti come dispnea, tosse e febbre oppure è stato osservato un anomalo risultato dell'esame radiologico al torace, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono avviare in maniera tempestiva indagini diagnostiche. In caso di conferma di polmonite, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e la paziente deve essere trattata in modo appropriato. **Tossicità embrio-fetale.** In base al suo meccanismo d'azione (inibizione di PARP), Lynparza potrebbe causare danni al feto in caso di somministrazione durante la gravidanza. Sulla base di studi non clinici condotti nel ratto, olaparib causa effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale e malformazioni fetali importanti in seguito ad esposizioni inferiori a quelle previste alla dose raccomandata nell'uomo di 400 mg due volte al giorno. **Gravidanza/contraccezione.** Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive affidabili prima di iniziare il trattamento con Lynparza, durante la terapia e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.6). Sono raccomandate due forme di contraccezione altamente efficaci e complementari. **Interazioni.** La co-somministrazione di Lynparza con inibitori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se un inibitore forte o moderato del CYP3A deve essere co-somministrato, la dose di Lynparza deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La co-somministrazione di Lynparza con induttori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata. Nell'eventualità in cui una paziente già in trattamento con Lynparza necessiti di un trattamento con un induttore forte o moderato del CYP3A, il medico prescrittore deve essere consapevole che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.

Interazioni farmacodinamiche. Studi clinici sull'impiego di olaparib in associazione con altri farmaci antitumorali, inclusi agenti che danneggiano il DNA, indicano un potenziamento ed un prolungamento della tossicità mielosoppressiva. La dose raccomandata per la monoterapia con Lynparza non è adatta per l'associazione con medicinali antitumorali mielosoppressivi. L'associazione di olaparib con vaccini o agenti immunosoppressivi non è stata studiata. Pertanto, si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione di questi medicinali con Lynparza e di monitorare attentamente le pazienti. **Interazioni farmacocinetiche. Effetto di altri medicinali su olaparib.** CYP3A4/5 sono gli isoenzimi principalmente responsabili della clearance metabolica di olaparib. Uno studio clinico per valutare l'impatto di itraconazolo, un noto inibitore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha aumentato la C_{max} media di olaparib del 42% (IC al 90%: 33-52%) e l'AUC media del 170% (IC al 90%: 144-197%). Pertanto, inibitori forti noti (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati (es. eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil) di questo isoenzima non sono raccomandati con Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere co-somministrati inibitori forti o moderati del CYP3A, la dose di Lynparza deve essere ridotta. La dose raccomandata di Lynparza può essere ridotta a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) con un inibitore forte del CYP3A o a 200 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) con un inibitore moderato del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre non è raccomandato il consumo di succo di pompelmo durante la terapia con Lynparza poiché è un inibitore del CYP3A. Uno studio clinico per valutare l'impatto di rifampicina, un noto induttore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha diminuito la C_{max} media di olaparib del 71% (IC al 90%: 76-67%) e l'AUC media dell'87% (IC al 90%: 89-84%). Pertanto, induttori forti noti di questo isoenzima (es. fenitoina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) non sono raccomandati con Lynparza poiché è possibile che l'efficacia di Lynparza possa

essere sostanzialmente ridotta. L'intensità dell'effetto di induttori da moderati a forti (es. efavirenz, rifabutina) sull'esposizione ad olaparib non è stata stabilita, pertanto la co-somministrazione di Lynparza con questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). **Effetto di olaparib su altri medicinali.** Olaparib inibisce il CYP3A4 *in vitro* e si prevede che sia un inibitore lieve del CYP3A *in vivo*. Pertanto, è necessario prestare cautela quando substrati sensibili al CYP3A o substrati con un margine terapeutico ristretto (es. simvastatina, cisapride, ciclosporina, alcaloidi dell'ergotamina, fentanil, pimozide, sirolimus, tacrolimus e quetiapina) sono associati ad olaparib. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico per i pazienti che ricevono substrati CYP3A con un margine terapeutico ristretto in concomitanza con olaparib. L'induzione di CYP1A2, 2B6 e 3A4 è stata evidenziata *in vitro*, con una induzione del CYP2B6 probabilmente clinicamente rilevante. Il potenziale per olaparib di indurre CYP2C9, CYP2C19 e P-gp non può essere escluso. Pertanto olaparib in co-somministrazione può ridurre l'esposizione a substrati di questi enzimi metabolici e della proteina di trasporto. L'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se somministrati in concomitanza con olaparib (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6). *In vitro*, olaparib inibisce la pompa di efflusso P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$), pertanto non può essere escluso che olaparib possa causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati della P-gp (es. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digossina e colchicina). È raccomandato un monitoraggio clinico appropriato per i pazienti in trattamento concomitante con questi medicinali. *In vitro*, olaparib ha mostrato di essere un inibitore di BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Non si può escludere che olaparib possa aumentare l'esposizione a substrati di BCRP (es. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (es. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statine e valsartan), di OCT1 (es. metformina), OCT2 (es. creatinina sierica), OAT3 (es. furosemide e metotrexato), MATE1 (es. metformina) e MATE2K (es. metformina). In particolare, si deve prestare cautela se olaparib viene somministrato in associazione con qualsiasi statina. **Associazione con anastrozolo, letrozolo e tamoxifene.** È stato condotto uno studio clinico per valutare l'associazione di olaparib con anastrozolo, letrozolo o tamoxifene. Non è stata osservata alcuna interazione significativa con anastrozolo o letrozolo, mentre la somministrazione di tamoxifene ha ridotto l'esposizione a olaparib del 27%. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. Olaparib non influisce sulla farmacocinetica del tamoxifene. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Donne in età fertile/contraccezione.** Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Lynparza e non devono avere una gravidanza in corso all'inizio del trattamento. Su tutte le donne in età fertile, prima del trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza e deve essere regolarmente considerato durante il trattamento. Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive affidabili prima di iniziare la terapia con Lynparza, durante la terapia e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza, a meno che sia stata scelta l'astinenza come metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.4). Si raccomandano due forme di contraccezione altamente efficaci e complementari. Poiché non può essere escluso che olaparib possa ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 attraverso induzione enzimatica, l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se co-somministrati con olaparib. Pertanto, deve essere considerato durante il trattamento un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale (vedere paragrafo 4.5). Per le donne con cancro ormono-dipendente, devono essere considerati due metodi contraccettivi non ormonali. **Gravidanza.** Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni seri ed effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale nel ratto ad esposizioni sistemiche materne inferiori rispetto a quelle che si hanno nell'uomo a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati relativi all'uso di olaparib in donne in gravidanza, tuttavia, in base al meccanismo d'azione di olaparib, Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. (Vedere il paragrafo precedente "Donne in età fertile/contraccezione" per ulteriori informazioni sulla contraccezione e sui test di gravidanza). **Allattamento.** Non sono disponibili studi sugli animali sulla escrezione di olaparib nel latte materno. Non è noto se olaparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Lynparza è controindicato durante l'allattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, date le proprietà farmacologiche del medicinale (vedere paragrafo 4.3). **Fertilità.** Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. In studi condotti sugli animali, non è stato osservato alcun effetto

sul concepimento, ma sono stati riscontrati effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Lynparza altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Nelle pazienti in trattamento con Lynparza, sono stati segnalati casi di affaticamento, astenia e capogiri. Le pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Lynparza, in monoterapia, è stato associato a reazioni avverse, solitamente di entità da lieve a moderata (grado 1 o 2 CTCAE), che non hanno richiesto in genere alcuna interruzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate più frequentemente negli studi clinici in pazienti in monoterapia con Lynparza ($\geq 10\%$), sono state nausea, stanchezza, anemia, vomito, diarrea, appetito ridotto, cefalea, tosse, disgeusia, dispnea, neutropenia, capogiri, dispepsia, leucopenia e trombocitopenia. Le reazioni avverse di Grado ≥ 3 che si sono verificate nel $>2\%$ dei pazienti sono state anemia (16%), neutropenia (5%), stanchezza/astenia (5%), trombocitopenia (3%) e leucopenia (2%). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno comportato interruzioni e/o riduzioni della dose sono state anemia (17%), stanchezza/astenia (6%), vomito (6%), nausea (6%) e neutropenia (6%). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno comportato l'interruzione permanente del trattamento sono state anemia (1,8%), trombocitopenia (0,8%), stanchezza/astenia (0,7%), nausea (0,6%), neutropenia (0,5%) e vomito (0,5%). **Tabella delle reazioni avverse.** Il profilo di sicurezza è basato su dati aggregati ottenuti da studi clinici su 3.077 pazienti con tumori solidi trattate con Lynparza, in monoterapia, alla dose raccomandata. Sono state identificate le seguenti reazioni avverse negli studi clinici condotti in pazienti sottoposte alla monoterapia con Lynparza in cui è nota l'esposizione delle pazienti. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) secondo MedDRA e in base al livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA. All'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono riportati in ordine decrescente di frequenza e di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Tabella con elenco delle reazioni avverse

Reazioni avverse		
Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza di grado 3 o superiore CTCAE
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune Sindrome mielodisplastica/ Leucemia mieloide acuta ^a	Non comune Sindrome mielodisplastica/ Leucemia mieloide acuta
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Anemia ^a , Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Comune Linfopenia ^a	Molto comune Anemia ^a Comune Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Non comune Linfopenia ^a
Disturbi del sistema immunitario	Non comune Ipersensibilità ^a , Angioedema*	Raro Ipersensibilità ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto	Non comune Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Capogiro, Cefalea, Disgeusia ^a	Non comune Capogiro, Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Tosse ^a , Dispnea ^a	Comune Dispnea ^a Non comune Tosse ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune Vomito, Diarrea, Nausea, Dispepsia Comune Stomatite ^a , Dolore addominale superiore	Comune Vomito, Diarrea, Nausea Non comune Stomatite ^a , Dolore addominale superiore Raro Dispepsia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Eruzione cutanea ^a Non comune Dermatite ^a Raro Eritema nodoso	Non comune Eruzione cutanea ^a
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza (inclusa astenia)	Comune Stanchezza (inclusa astenia)
Esami diagnostici	Comune Creatinina ematica aumentata Non comune Aumento del volume cellulare medio	Raro Creatinina ematica aumentata

^a SMD/LMA include i termini preferiti (PTs) di leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide. Anemia include i termini preferiti (PTs) di anemia, anemia macrocitica, eritropenia, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, anemia normocitica e conta eritrocitaria diminuita. Neutropenia include i termini preferiti (PTs) di neutropenia febbrile, neutropenia, infezione neutropenica, sepsi neutropenica e conta dei neutrofili diminuita. Trombocitopenia include i termini preferiti (PTs) di conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia. Leucopenia include i termini preferiti (PTs) di leucopenia e conta dei leucociti diminuita. Linfopenia include i termini preferiti (PTs) di conta linfocitaria diminuita e linfopenia. Ipersensibilità include i termini preferiti (PTs) di ipersensibilità ai farmaci e ipersensibilità. Disgeusia include i termini preferiti (PTs) di disgeusia e disturbo del gusto. Tosse include i termini preferiti (PTs) di tosse e tosse produttiva. Dispnea include i termini preferiti (PTs) di dispnea e dispnea da sforzo. Stomatite include i termini preferiti (PTs) di ulcera aftosa, ulcera della bocca e stomatite. Eruzione cutanea include i termini preferiti (PTs) di eritema, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa. Dermatite include i termini preferiti (PTs) di dermatite e dermatite allergica.
* Come osservato nel contesto post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. **Tossicità ematologica.**

L'anemia ed altre forme di tossicità ematologica sono state generalmente di basso grado (grado 1 o 2 CTCAE), tuttavia, sono stati segnalati eventi di grado 3 e superiore CTCAE. L'anemia è stata la più comune reazione avversa di grado ≥ 3 CTCAE riportata negli studi clinici. Il tempo mediano di prima insorgenza dell'anemia è stato approssimativamente di 4 settimane (approssimativamente 7 settimane per eventi avversi di grado ≥ 3 CTCAE). L'anemia è stata gestita con interruzioni della dose e riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2), e dove appropriato con trasfusioni di sangue. Nello Studio 19, l'incidenza di anemia è stata di 22,8% (grado ≥ 3 CTCAE 7,4%) e l'incidenza delle interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose per anemia sono state rispettivamente pari a 2,9%, 5,1% e 0%; durante il trattamento il 16,2% delle pazienti trattate con olaparib ha avuto bisogno di una o più trasfusioni di sangue. È stata dimostrata una relazione di esposizione-risposta tra olaparib e la diminuzione dei livelli di emoglobina. Negli studi clinici con Lynparza, l'incidenza dello spostamento (diminuzioni) di grado ≥ 2 CTCAE dell'emoglobina, rispetto ai valori basali, era pari al 20%, conta assoluta dei neutrofili 20%, piastrine 5%, linfociti 30% e leucociti 20% (tutte le % sono approssimate). L'incidenza degli aumenti del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal livello basale minimo o normale fino a valori al di sopra del ULN era approssimativamente del 68%. I livelli sembravano ritornare nella norma dopo l'interruzione del trattamento e non sembravano avere alcuna conseguenza clinica. Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile, per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari, al fine di rilevare alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante il trattamento che possano richiedere l'interruzione della terapia o la riduzione della dose e/o un ulteriore trattamento (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). **Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta.** SMD/LMA sono reazioni avverse gravi che si sono verificate con frequenza non comune negli studi clinici in monoterapia alla dose terapeutica, in tutte le indicazioni (0,4%). L'incidenza è stata dello 0,5% compresi gli eventi riportati durante il follow-up di sicurezza a lungo termine (tasso calcolato sulla base della popolazione complessiva in termini di sicurezza di 16.108 pazienti esposte ad almeno una dose di olaparib orale negli studi clinici). Tutte le pazienti avevano fattori potenziali che contribuivano all'insorgenza di SMD/LMA, avendo ricevuto precedentemente un trattamento chemioterapico a base di platino. Molte pazienti inoltre avevano ricevuto altri agenti dannosi per il DNA e radioterapia. La maggior parte delle segnalazioni riguardavano portatrici di mutazioni nella linea germinale del gene 1 o 2 di suscettibilità al cancro della mammella (*gBRCA1/2*). L'incidenza dei casi di SMD/LMA è stata simile fra le pazienti *gBRCA1m* e *gBRCA2m* (rispettivamente

2,3% e 1,6%). Alcune pazienti avevano un'anamnesi positiva per precedente tumore o displasia del midollo osseo. Nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di cancro dell'ovaio *BRCAm* che avevano ricevuto almeno due precedenti linee di chemioterapia a base di platino e che avevano ricevuto il trattamento dello studio fino alla progressione della malattia (studio SOLO2, formulazione in compresse, con trattamento con olaparib ≥ 2 anni nel 45% delle pazienti), l'incidenza di SMD/LMA è stata dell'8,2% nelle pazienti che hanno ricevuto olaparib e del 4% nelle pazienti che hanno ricevuto il placebo a un follow-up a 5 anni. Nel braccio di olaparib, 9 casi su 16 di SMD/LMA si sono verificati dopo l'interruzione di olaparib durante il follow-up di sopravvivenza. L'incidenza di SMD/LMA è stata osservata nel contesto della sopravvivenza globale estesa nel braccio di olaparib e dell'insorgenza tardiva di SMD/LMA. Il rischio di SMD/LMA rimane $<1,5\%$ a un follow-up a 5 anni nel setting di prima linea quando il trattamento di mantenimento con olaparib viene somministrato dopo una linea di chemioterapia a base di platino per una durata di 2 anni (1,2% nello studio SOLO1 e 0,7% nello studio PAOLA-1, formulazione in compresse). Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4. **Altri risultati di laboratorio.** In studi clinici con Lynparza l'incidenza di grado ≥ 2 CTCAE dello spostamento (innalzamento) dal livello basale della creatinina ematica era approssimativamente dell'11%. I dati ricavati da uno studio clinico in doppio cieco e controllato *versus* placebo hanno evidenziato un aumento mediano fino al 23% rispetto al basale che è rimasto costante nel tempo ed è ritornato al livello basale dopo l'interruzione del trattamento, senza conseguenze cliniche evidenti. Il 90% delle pazienti aveva valori di creatinina di grado 0 CTCAE al basale e il 10% di grado 1 CTCAE al basale. **Tossicità gastrointestinali.** La nausea è stata osservata generalmente molto precocemente, con comparsa per la prima volta entro il primo mese di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Il vomito è stato segnalato precocemente, con comparsa per la prima volta entro i primi due mesi di trattamento con Lynparza nella maggior parte delle pazienti. Sia nausea che vomito sono stati riportati come episodi intermittenti nella maggior parte delle pazienti e possono essere gestiti con l'interruzione della somministrazione, riduzione della dose e/o terapia antiemetica. Non è richiesta la profilassi antiemetica. **Popolazione pediatrica.** Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici. **Altre popolazioni speciali.** È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza nei pazienti non caucasici. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** I sintomi da sovradosaggio non sono noti e non è previsto alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Lynparza. In caso di sovradosaggio, i medici devono adottare misure generali di supporto e devono attuare un trattamento sintomatico per il paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XK01. **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici.** Olaparib è un potente inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ed ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate *in vitro* e la crescita tumorale *in vivo*, sia quando è stato impiegato in monoterapia che in associazione con regimi chemioterapici noti. Gli enzimi PARP sono necessari per riparare efficientemente le rotture dei singoli filamenti di DNA ed un aspetto importante della riparazione indotta dalla PARP implica che, in seguito alla modificazione della cromatina, PARP si automodifica e si dissocia dal DNA per facilitare l'accesso agli enzimi di riparazione per escissione di base (BER). Quando olaparib è legato al sito attivo di PARP associata al DNA, impedisce la scissione di PARP e la intrappola sul DNA, bloccando in tal modo il processo di riparazione. Nelle cellule in replicazione ciò determina rotture dei doppi filamenti (DSBs, double strand breaks) di DNA quando le forche di replicazione incontrano l'addotto PARP-DNA. Nelle cellule normali, la riparazione per ricombinazione omologa (HRR, homologous recombination repair), che richiede i geni *BRCA1* e 2 funzionali, è efficace nel riparare queste rotture dei doppi filamenti di DNA. In assenza di *BRCA1* o 2 funzionali, le DSBs di DNA non possono essere riparate tramite HRR. Per contro, vengono attivate vie alternative soggette ad errori, fra cui la via di unione

non omologa delle terminazioni (NHEJ, non-homologous end joining), determinando una maggiore instabilità genomica. Dopo diversi cicli di replicazione, l'instabilità genomica può raggiungere livelli insostenibili e causare la morte delle cellule tumorali, dato che queste cellule hanno un carico elevato di danni al DNA rispetto a quelle normali. In modelli *in vivo* *BRCA*-deficienti, olaparib somministrato dopo il trattamento con platino ha determinato un rallentamento della progressione del tumore ed un aumento della sopravvivenza globale, in confronto alla monoterapia con platino. **Rilevazione della mutazione di *BRCA*.** È stato utilizzato un test locale o centrale di campioni di sangue o di tumore per le mutazioni di *BRCA1/2* in diversi studi. In base al test utilizzato e all'accordo di classificazione internazionale, le mutazioni di *BRCA1/2* sono state identificate come deleterie/sospette deleterie o patogeniche/possibilmente patogeniche. Il test genetico dovrà essere effettuato da un laboratorio specializzato utilizzando un test validato. **Efficacia clinica. Studio 19.** La sicurezza e l'efficacia di olaparib impiegato come terapia di mantenimento nel trattamento delle pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR, platinum-sensitive relapsed) di cancro dell'ovaio sieroso di alto grado, incluso il cancro della tuba di Falloppio o il cancro peritoneale primitivo, in seguito al trattamento con due o più regimi terapeutici contenenti platino, sono state valutate in uno studio clinico di Fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo (Studio 19). Questo studio clinico ha confrontato l'efficacia del trattamento di mantenimento con olaparib, assunto fino alla progressione della malattia, con nessuna terapia di mantenimento in 265 pazienti con cancro dell'ovaio sieroso PSR (136 soggetti trattati con olaparib e 129 con placebo), che erano in risposta (risposta completa [CR, complete response] o risposta parziale [PR, partial response]) confermata in base ai criteri RECIST e/o ai criteri CA-125 definiti secondo il Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) (almeno una riduzione dei livelli di CA-125 del 50% rispetto all'ultimo campione prelevato prima del trattamento, confermata a distanza di 28 giorni), in seguito al completamento di due o più chemioterapie precedenti contenenti platino. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival) in base alla valutazione dello sperimentatore, effettuata usando i criteri RECIST 1.0. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la sopravvivenza globale (OS, overall survival), il tasso di controllo della malattia (DCR, disease control rate) definito come una confermata CR/PR + SD (stable disease, malattia stabile), la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL health related quality of life) ed i sintomi correlati alla malattia. Sono state effettuate anche analisi esplorative del tempo alla prima terapia successiva o al decesso (TFST, time to first subsequent therapy or death) e del tempo alla seconda terapia successiva o al decesso (TSST, time to second subsequent therapy or death – una approssimazione di PFS2). Sono state reclutate soltanto pazienti PSR con malattia parzialmente sensibile al platino (intervallo libero dal platino da 6 a 12 mesi) e pazienti con malattia sensibile al platino (intervallo libero dal platino di >12 mesi) che erano in risposta in seguito al completamento dell'ultima chemioterapia a base di platino. Le pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione. Il ritrattamento con olaparib non è stato consentito dopo progressione della malattia da olaparib. La maggior parte delle pazienti aveva un *performance status* ECOG pari a 0 (77%), non sono disponibili dati nelle pazienti con *performance status* da 2 a 4. Le pazienti sono state randomizzate nello studio dopo un tempo mediano di 40 giorni dal completamento dell'ultima chemioterapia con platino. Queste pazienti sono state sottoposte in media a 3 (*range*: 2-11) regimi chemioterapici precedenti ed a 2,6 (*range*: 2-8) chemioterapie precedenti contenenti platino. L'intervallo libero dal platino è stato >12 mesi nel 60% e 6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 45% e parziale nel 55% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 6% ed il 5% delle pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab. Le pazienti nel gruppo trattato con olaparib hanno proseguito il trattamento più a lungo rispetto a quelle del gruppo placebo. In totale, 32 (23,5%) pazienti sono state sottoposte al trattamento per un periodo ≥ 2 anni nel gruppo trattato con olaparib rispetto a 5 (3,9%) pazienti nel gruppo placebo. Un totale di 18 (13,2%) pazienti hanno ricevuto il trattamento per ≥ 5 anni nel gruppo olaparib rispetto a 1 (0,8%) paziente nel gruppo placebo. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo della PFS per olaparib rispetto al placebo

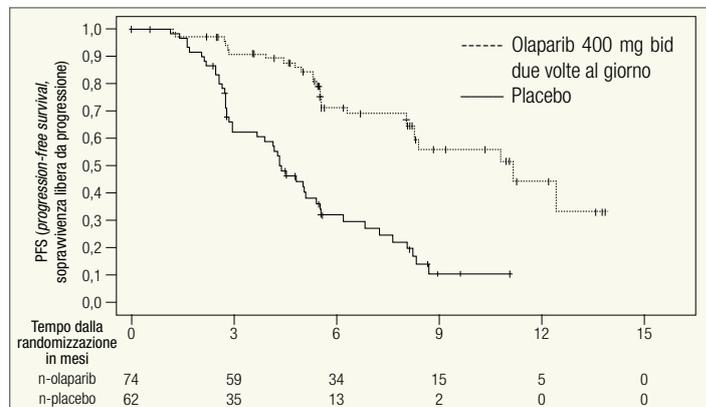
nella popolazione totale con un hazard ratio (HR) di 0,35 (IC al 95%: 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 mesi olaparib *versus* 4,8 mesi placebo). All'analisi finale dell'OS al 79% di maturità (cut off dei dati [DCO] 9 maggio 2016), l'HR che confronta olaparib con placebo è stata pari a 0,73 (IC al 95%: 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [non ha raggiunto il livello di significatività pre-specificata di $< 0,0095$]; mediana 29,8 mesi olaparib *versus* 27,8 mesi placebo). L'analisi pre-pianificata dei sottogruppi in base allo status mutazionale di *BRCA*, ha identificato le pazienti con cancro dell'ovaio *BRCA*-mutato ($n = 136$, 51,3%) come il sottogruppo delle pazienti che trae il massimo beneficio clinico dalla monoterapia di mantenimento con olaparib. L'arruolamento non ha richiesto evidenze di mutazione di *BRCA1/2* (lo status di mutazione del *BRCA* per alcune pazienti è stato determinato retrospettivamente). Ci sono dati limitati sulle pazienti con tumori e mutazione somatica di *BRCA*; 10 pazienti nel braccio olaparib e 10 pazienti nel braccio placebo sono state definite come portatrici di una mutazione somatica *BRCA1/2*. Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi. Nelle pazienti con *BRCA*-mutato ($n=136$) è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, TFST e TSST. Il miglioramento mediano della PFS è stato pari a 6,9 mesi nelle pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo (HR 0,18; IC al 95%: 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana: 11,2 mesi *versus* 4,3 mesi). La valutazione della PFS, effettuata dallo sperimentatore, è risultata essere consistente con una revisione radiologica della PFS, centralizzata, indipendente ed eseguita in cieco. Da un'analisi finale (DCO 9 maggio 2016), il periodo di tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima terapia successiva o al decesso (TFST) è risultato più lungo di 9,4 mesi per le pazienti trattate con olaparib (HR 0,33; IC al 95%: 0,22-0,49; $p < 0,00001$; mediana: 15,6 mesi *versus* 6,2 mesi). Il periodo di tempo intercorso dalla randomizzazione all'inizio della seconda terapia successiva o al decesso (TSST) è risultato più lungo di 6,1 mesi per le pazienti trattate con olaparib (HR 0,43; IC al 95%: 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediana: 21,4 mesi *versus* 15,3 mesi). Per l'endpoint secondario dell'OS, l'HR per olaparib *versus* il placebo era 0,62 (IC al 95%: 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana: 34,9 mesi *versus* 30,2 mesi) (Tabella 2). Nel gruppo trattato con olaparib, il 28,4% delle pazienti restava in trattamento per ≥ 2 anni e il 14,9% per ≥ 5 anni. Nel gruppo trattato con placebo, l'8,1% delle pazienti restava in trattamento per ≥ 2 anni e l'1,6% per ≥ 5 anni. Nella popolazione delle pazienti con *BRCA*-mutato, il tasso di controllo della malattia registrato a 24 settimane era rispettivamente pari al 57% e al 24% per le pazienti appartenenti ai gruppi di trattamento con olaparib e placebo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra olaparib e il placebo in relazione ai sintomi riferiti dalle pazienti o alla HRQoL, secondo quanto valutato in base ai tassi di miglioramento e peggioramento registrati tramite il FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), il Trial Outcome Index (TOI) ed il punteggio totale della Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O totale). I risultati principali relativi all'efficacia ricavati dallo Studio 19 per le pazienti con *BRCA*-mutato sono riportati nella Tabella 2 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 2. Riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia per le pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR) di cancro dell'ovaio con mutazione di *BRCA* nello Studio 19

PFS (DCO 30 giugno 2010)	N (eventi/pazienti) (%)	PFS mediana (mesi)	HR ^a	IC al 95%	p-value* (2-sided)
Olaparib 400 mg bid	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- un'approssimazione di PFS2 (DCO 09 maggio 2016)	N	TSST mediana (mesi)	HR ^a	IC al 95%	p-value* (2-sided)
Olaparib 400 mg bid	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73% di maturità) (DCO 09 maggio 2016)	N	OS mediana (mesi)	HR ^a	IC al 95%	p-value* (2-sided)
Olaparib 400 mg bid	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

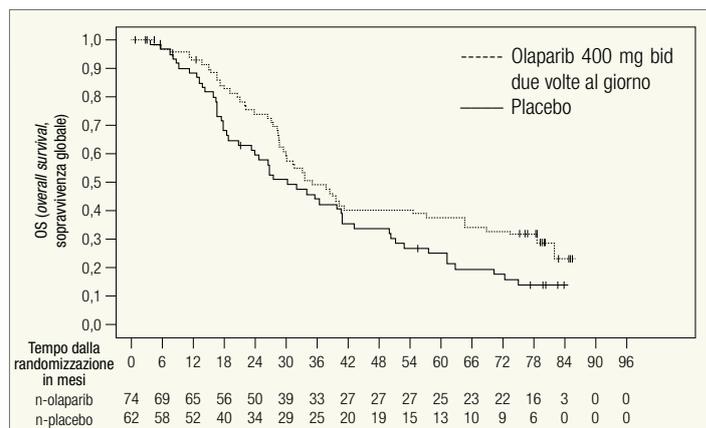
* Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi.
^a HR=Hazard Ratio. Un valore < 1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, discendenza etnica, sensibilità al platino e risposta all'ultima terapia con platino.
^b Circa un quarto delle pazienti trattate con placebo nel sottogruppo dei soggetti con *BRCA*-mutato (14/62; 22,6%) ha ricevuto un successivo inibitore della PARP.
 N Numero di eventi/numero di pazienti randomizzate; bid: due volte al giorno; OS: overall survival, sopravvivenza globale; PFS: progression-free survival, sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza; DCO cut-off dei dati; TSST: time from randomisation to start of second subsequent therapy or death, tempo intercorso dalla randomizzazione all'inizio della seconda terapia successiva o al decesso.

Figura 1. Studio 19: Grafico di Kaplan-Meier della PFS nelle pazienti con *BRCA*-mutato (53% di maturità – valutazione dello sperimentatore)



n-olaparib = numero di pazienti olaparib a rischio, n-placebo = numero di pazienti placebo a rischio.

Figura 2. Studio 19: Grafico di Kaplan-Meier dell'OS nelle pazienti con *BRCA*-mutato (73% di maturità)



n-olaparib = numero di pazienti olaparib a rischio, n-placebo = numero di pazienti placebo a rischio.

Nello Studio 19, 20 pazienti sono stati identificati con una mutazione somatica di *BRCA* nel tumore (una mutazione nel tumore, ma wildtype nella linea germinale). Dati limitati su queste pazienti con mutazione somatica di *BRCA* nel tumore (*sBRCA*) dimostrano che un numero inferiore di pazienti trattate con olaparib hanno riportato eventi di progressione o eventi di morte rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Riassunto della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale: popolazione mutata *sBRCA* nello Studio 19

	N eventi/pazienti (%)
PFS	
Olaparib 400 mg bid	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparib 400 mg bid	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

ORZORA. La sicurezza e l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento nel trattamento delle pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR) di cancro dell'ovaio sieroso di alto grado, incluso il cancro della tuba di Falloppio o il cancro peritoneale primitivo, portatrici di mutazioni di *BRCA* nella linea germinale o somatica e che sono in risposta completa o parziale dopo il trattamento con almeno due precedenti linee di chemioterapia a base di platino sono state valutate in uno studio multicentrico di fase IV, in aperto, a singolo braccio (ORZORA). Gli endpoint primari consistevano nella valutazione dell'efficacia clinica *real world* del trattamento di mantenimento con olaparib in monoterapia in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore secondo la versione modificata dei Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) 1.1 nelle pazienti con cancro dell'ovaio *BRCAM* e *sBRCAM*. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con cancro dell'ovaio *BRCAM* e *sBRCAM*. Centoquarantacinque pazienti sono state arruolate nella coorte *BRCAM* (87 pazienti *gBRCAM*, 55 pazienti *sBRCAM* e 3 pazienti con stato di mutazione nella linea germinale o somatica non determinato). Lo studio ha dimostrato che la PFS nelle pazienti *sBRCAM* era coerente con quella osservata nelle pazienti *BRCAM* e *gBRCAM*. Al momento dell'analisi della PFS, i dati dell'OS erano maturi al 30%. Il riassunto dei principali risultati di efficacia nelle pazienti con cancro dell'ovaio PSR *BRCA*-mutato nello studio ORZORA è presentato nella Tabella 4.

Tabella 4. Riassunto dei principali risultati di efficacia nelle pazienti con cancro dell'ovaio PSR *BRCA*-mutato nello studio ORZORA

PFS	Olaparib capsule 400 mg bid		
	Coorte <i>BRCAM</i> n=145	Pazienti <i>sBRCAM</i> n=55	Pazienti <i>gBRCAM</i> n=87
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	88/145 (61)	35/55 (64)	52/87 (60)
PFS mediana (IC al 95%), mesi	18,0 (14,3-22,1)	16,6 (12,4-22,2)	19,3 (14,3-27,6)

Popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lynparza, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, in relazione al cancro dell'ovaio (esclusi il rhabdomyosarcoma e i tumori a cellule germinali) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Il profilo farmacocinetico di olaparib in capsule alla dose di 400 mg due volte al giorno è caratterizzato da una clearance plasmatica apparente di ~8,6 L/ora, un volume apparente di distribuzione di ~167 L e un'emivita terminale di 11,9 ore. **Assorbimento.** In seguito alla somministrazione orale di olaparib tramite la formulazione in capsule, l'assorbimento è rapido ed il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto solitamente nel giro di 1-3 ore dopo l'assunzione. In caso di somministrazione di dosi multiple, non si osserva alcun accumulo evidente e le esposizioni allo stato stazionario sono raggiunte entro ~3-4 giorni. La somministrazione in concomitanza dei pasti ha rallentato la velocità (t_{max} ritardato di 2 ore) ed ha aumentato marginalmente l'entità dell'assorbimento di olaparib (AUC aumentata del 20% circa). Pertanto, si raccomanda che le pazienti assumano Lynparza almeno un'ora dopo l'assunzione di cibo, e si astengano dal mangiare preferibilmente fino a 2 ore dopo (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione.** *In vitro*, il legame alle proteine è pari approssimativamente all'82% alle concentrazioni clinicamente rilevanti di 10 µg/mL. *In vitro*, il legame di olaparib alla proteina plasmatica umana era dose-dipendente; la frazione legata era pari approssimativamente al 91% alla concentrazione di 1 µg/mL, riducendosi all'82% alla concentrazione pari a 10 µg/mL e al 70% alla concentrazione pari a 40 µg/mL. In soluzioni di proteine purificate, la frazione di olaparib legata all'albumina era pari approssimativamente al 56%, indipendentemente dalle concentrazioni di olaparib. Usando lo stesso metodo di analisi, la frazione legata all'alfa-1 glicoproteina acida era pari al 29% alla concentrazione di 10 µg/mL con una tendenza di legami ridotti a concentrazioni più alte. **Biotrasformazione.** *In vitro*, i CYP3A4/5 sono risultati gli enzimi principalmente responsabili del metabolismo di olaparib (vedere paragrafo 4.5). In seguito alla somministrazione orale di ¹⁴C-olaparib in pazienti di sesso femminile, olaparib in forma inalterata ha determinato la maggior parte della radioattività presente in circolo nel plasma (70%) e ha rappresentato il componente principale ritrovato nelle urine e nelle feci (rispettivamente il 15% e il 6% della dose). Il metabolismo di olaparib è estensivo. La maggior parte del metabolismo è stato

attribuito a reazioni di ossidazione con diversi componenti prodotti e sottoposti a successiva coniugazione con glucuronide o solfato. Sono stati rilevati fino a 20, 37 e 20 metaboliti rispettivamente nel plasma, nelle urine e nelle feci, la maggior parte dei quali rappresentava una percentuale <1% della sostanza somministrata. I componenti principali presenti in circolo erano una frazione dell'anello aperto piperazin-3-ol e due metaboliti mono-ossigenati (ciascuno ~10%), con uno dei metaboliti mono-ossigenati che è risultato essere anche il metabolita più importante presente nelle escrezioni (rispettivamente il 6% e il 5% della radioattività urinaria e fecale). *In vitro*, olaparib ha determinato un'inibizione scarsa/nulla dei UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 e non è atteso essere un inibitore tempo-dipendente clinicamente significativo di nessuno di questi enzimi CYP. Olaparib ha inibito UGT1A1 *in vitro*, tuttavia in base a simulazioni di PBPK questo effetto non ha alcuna rilevanza clinica. *In vitro*, olaparib è un substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P (P-gp), tuttavia è improbabile che ciò abbia una rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.5). In base a dati *in vitro*, olaparib non è né un substrato per OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, e non è un inibitore di OATP1B3, OAT1 o MRP2. **Eliminazione.** In seguito alla somministrazione di una dose singola di ¹⁴C-olaparib, è stato recuperato ~86% della radioattività somministrata in un periodo di raccolta di 7 giorni, ~44% nelle urine e ~42% nelle feci. La maggior parte della sostanza è stata escreta sotto forma di metaboliti. **Popolazioni speciali.** Nelle analisi farmacocinetiche (PK analisi) sulla popolazione, l'età, il peso corporeo o l'etnia delle pazienti (inclusi soggetti di etnia bianca o giapponesi) non erano covariate significative. **Compromissione renale.** Nelle pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min), l'AUC è aumentata del 24% e la C_{max} del 15% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale lieve. Nelle pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min), l'AUC è aumentata del 44% e la C_{max} del 26% rispetto alle pazienti con funzione renale normale. È raccomandato un aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili per le pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <30 mL/min). **Compromissione epatica.** Nelle pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione Child-Pugh), l'AUC è aumentata del 15% e la C_{max} del 13% e nelle pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh) l'AUC è aumentata del 8% e la C_{max} è diminuita del 13% rispetto alle pazienti con funzione epatica normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Lynparza nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili nelle pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh). **Popolazione pediatrica.** Non sono stati effettuati studi per valutare il profilo farmacocinetico di olaparib nei pazienti pediatrici. **5.3 Dati preclinici di sicurezza. Tossicità a dosi ripetute.** In studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 6 mesi condotti su ratti e cani, il trattamento orale con dosi giornaliere di olaparib è stato ben tollerato. In entrambe le specie, l'organo bersaglio primario più importante in termini di tossicità è stato il midollo osseo in associazione ad alterazioni dei parametri ematologici del sangue periferico. Queste alterazioni erano reversibili entro 4 settimane dall'interruzione della dose. Nei ratti sono stati osservati anche effetti degenerativi minimi sul tratto gastrointestinale. Questi risultati sono stati ottenuti a esposizioni inferiori rispetto a quelle osservate clinicamente. Gli studi che utilizzano cellule del midollo osseo umano hanno anche mostrato che l'esposizione diretta ad olaparib può causare tossicità per le cellule del midollo osseo nei saggi *ex vivo*. **Genotossicità.** Olaparib non ha evidenziato alcun potenziale di mutagenicità, ma è risultato clastogenico in cellule di mammiferi *in vitro*. Quando è stato somministrato per via orale in ratti, olaparib ha indotto la formazione di micronuclei nel midollo osseo. Questa clastogenicità è compatibile con le proprietà farmacologiche note di olaparib e indica un potenziale rischio di genotossicità nell'uomo. **Cancerogenicità.** Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con olaparib. **Tossicologia riproduttiva.** In uno studio sulla fertilità femminile, in cui dei ratti sono stati trattati fino all'impianto, benché sia stato osservato un estro prolungato in alcuni animali, le capacità di accoppiamento e la percentuale di gravidanze non sono state influenzate. Tuttavia, è stata osservata una lieve riduzione della sopravvivenza embrio-fetale. In studi sullo sviluppo embrio-fetale di ratti, e a livelli di dose che non inducevano

tossicità materna significativa, la somministrazione di olaparib ha causato una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e del peso corporeo dei feti, nonché anomalie dello sviluppo fetale, comprese malformazioni oculari significative (per esempio anoftalmia, microftalmia), malformazione delle vertebre/costole e anomalie viscerali e scheletriche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Contenuto della capsula. Lauroil macrogol-32 gliceridi. **Involucro della capsula.** Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Gomma di gellano (E418), Potassio acetato. **Inchiostro da stampa.** Shellac, Ferro ossido nero (E172). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tutte le capsule che sono state congelate devono essere eliminate. Lynparza capsule può essere conservato fino a 3 mesi a temperatura inferiore a 30 °C. Le capsule devono essere eliminate dopo questo periodo. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di plastica HDPE con chiusura a prova di bambino, contenente 112 capsule rigide. Confezione da 448 capsule (4 flaconi da 112 capsule). **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/959/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2014
Data del rinnovo più recente: 1 ottobre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

25 ottobre 2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Lynparza 50 mg capsule rigide – confezione da 448 capsule – A.I.C. 043794015
Classe H – Prezzo al pubblico € 8927,94*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – Oncologo (RNRL)

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'autorità sanitaria competente.

