

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lynparza™ 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0, bedruckt mit „OLAPARIB 50 mg“ und dem AstraZeneca-Logo in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA*-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Vor Behandlungsbeginn mit Lynparza muss bei den Patientinnen der Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*breast cancer susceptibility gene*, *BRCA*)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) erbracht worden sein. Der *BRCA*-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit somatisch *BRCA*-mutierten Tumoren liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 400 mg (acht Kapseln) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Die Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza spätestens 8 Wochen nach ihrer letzten Dosis der Platin-basierten Therapie beginnen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung fortzu-

führen. Für eine erneute Behandlung mit Lynparza nach einem erneut aufgetretenen Rezidiv liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Dosis

Wenn eine Patientin die Einnahme eine Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte sie ihre nächste normale Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere finale Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine Reduzierung auf 100 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) in Betracht gezogen werden.

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Olaparib-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten für Patientinnen im Alter ab 75 Jahren vor.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Lynparza kann Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) gegeben werden.

Es liegen begrenzte Daten für Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor; Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht nachgewiesen. Daher wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit diesen Einschränkungen der Nierenfunktion nicht empfohlen.

Lynparza darf bei Patientinnen mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Die Patientin sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Wirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Lynparza-Exposition wurde nicht untersucht. Deshalb wird Lynparza für die Anwendung bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen worden sind.

Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung

Für Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit Performance-Status 2 bis 4

Für Patientinnen mit *Performance*-Status 2 bis 4 liegen sehr begrenzte klinische Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Aufgrund der Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption sollten Patientinnen Lynparza mindestens eine Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Bei Patientinnen, die mit Olaparib behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patientinnen sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten im Normalbereich liegen bzw. CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.

Sollte eine Patientin eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder

eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, wird eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die Lynparza allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML) berichtet; die Mehrheit der Fälle verlief tödlich. Bei den Patientinnen, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen < 6 Monaten und > 2 Jahren. Diese Fälle waren typisch für sekundäres MDS/Krebstherapie-induzierte AML. Bei allen Patientinnen lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben können; die Mehrheit der Fälle trat bei Trägerinnen der gBRCA-Mutation auf und einige der Patientinnen hatten eine vorangegangene Krebserkrankung oder eine Knochenmarks-dysplasie in der Vorgeschichte. Alle Patientinnen hatten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten, und viele Patientinnen hatten auch andere DNA-schädigende Substanzen sowie Strahlentherapie erhalten. Wenn MDS und/oder AML während einer Therapie mit Lynparza festgestellt werden, sollten die Patientinnen entsprechend behandelt werden. Wenn eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird, sollte Lynparza abgesetzt werden und nicht in Kombination mit einer anderen onkologischen Therapie angewendet werden.

Pneumonitis

Über Pneumonitis wurde bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen berichtet, die Olaparib erhielten, und einige Fälle verliefen tödlich. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden überlagert von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patientinnen neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn eine radiologische Anomalie auftritt, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und die Patientin entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Olaparib den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 400 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf

das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Olaparib reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Olaparib und starken CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Patientin, die bereits Olaparib erhält, eine Behandlung mit einem starken CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Olaparib erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Falls eine Patientin, die bereits Olaparib erhält, die Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigt, wird eine sorgfältige Überwachung der mit Olaparib assoziierten Nebenwirkungen und die Behandlung dieser Ereignisse gemäß der Dosisreduktions-Strategie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit anderen onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Olaparib angewendet werden, und die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind. Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die C_{max} von Olaparib um durchschnittlich 71 % (*Treatment ratio*: 0,29; 90%-KI: 0,24 - 0,33) und die durchschnittliche AUC um 87 % (*Treatment ratio*: 0,13; 90%-KI: 0,11 - 0,16) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin,

pin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Olaparib nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Olaparib erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Das Ausmaß des Effekts von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Olaparib zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib 1,42-fach (90%-KI: 1,33 - 1,52) und die durchschnittliche AUC 2,70-fach (90%-KI: 2,44 - 2,97) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Olaparib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Olaparib reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Olaparib-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamt-dosis von 300 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 200 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamt-dosis von 400 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Olaparib-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren. *In vitro* ist Olaparib ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp. Daher können P-gp-Inhibitoren die Olaparib-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib inhibiert CYP3A4 *in vitro* und es wird angenommen, dass Olaparib *in vivo* ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cispripid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patientinnen, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-gp kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechselenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp (IC₅₀ = 76 µM). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z.B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin, Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patientinnen, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten der OATP1B1 (z.B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z.B. Metformin), OCT2 (z.B. Serumkreatinin), OAT3 (z.B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z.B. Metformin) und MATE2K (z.B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Bei allen prämenopausalen Patientinnen sollte vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP3A-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollten eine zusätzliche nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethode und regelmäßige Schwangerschaftstests während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei Ratten bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib, sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. Die Verhütungsmittel sind noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza anzuwenden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie Häufig Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Gelegentlich Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)	Häufig Erschöpfung (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen	Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) ^{a, b} , Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) ^{a, b} , Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten) ^{a, b} , Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut ^{a, d} , Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens ^{a, c} Häufig Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) ^{a, b}	Sehr häufig Anämie (Abnahme des Hämoglobin-Wertes) ^{a, b} , Lymphopenie (Abnahme der Anzahl an Lymphozyten) ^{a, b} Häufig Neutropenie (Abnahme der absoluten Anzahl an Neutrophilen) ^{a, b} , Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl an Blutplättchen) ^{a, b} Gelegentlich Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut ^{a, d}

- ^a Stellt die Häufigkeit der Laborergebnisse dar, nicht die der gemeldeten Nebenwirkungen.
- ^b Die Abnahme des Hämoglobins, der absoluten Anzahl von Neutrophilen, Thrombozyten und Lymphozyten war CTCAE-Grad 2 oder höher.
- ^c Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens vom Ausgangswert bis über die Obergrenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*, ULN). Die Werte schienen sich nach Absetzen zu normalisieren und schienen keine klinischen Konsequenzen nach sich zu ziehen.
- ^d Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten einen medianen Anstieg (als prozentuale Änderung vom Ausgangswert) bis zu 23 %, der über die Zeit konsistent blieb und nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurückging, ohne ersichtliche klinische Folgeerkrankungen. 90 % der Patienten hatten einen CTCAE-Grad 0 zu Behandlungsbeginn und 10 % einen CTCAE-Grad 1 zu Behandlungsbeginn.

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Lynparza wurde über Asthenie, Erschöpfung und

Schwindel berichtet. Die Patientinnen, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Olaparib-Monotherapie kam es zu Nebenwirkungen in der Regel von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patientinnen, die Olaparib als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 10 %) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen und erhöhte Kreatinin-Werte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patientinnen im Rahmen von klinischen Studien ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie erhielten. Die Häufigkeit wird anhand der CIOMS-III-Häufigkeitsklassifikation dargestellt und dann gemäß MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und den bevorzugten Begriffen aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Dieser Abschnitt enthält nur Daten, die aus abgeschlossenen Studien stammen, für die die Patienten-Exposition bekannt ist.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Olaparib werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet, die im Allgemeinen einen geringen Schweregrad besitzen (CTCAE-Grad 1 oder 2) und intermittierend auftreten. Sie können durch Unterbrechung der Therapie, Verringerung der Dosis und/oder die Gabe eines zusätzlichen Arzneimittels (z. B. Antiemetika-Therapie) behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten sind in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gibt es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für ältere Patientinnen (Alter ≥ 75 Jahre) und Patientinnen nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX46

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Lynparza ist ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), von dem gezeigt wurde, dass er als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien *in vitro* das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und *in vivo* das Tumorstadium hemmt.

PARP werden zur effizienten Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt. Ein wichtiger Aspekt der PARP-induzierten Reparatur erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert, um den Zugang für die Basenexzisionsreparatur-(BER)-Enzyme zu erleichtern. Wenn Lynparza an das aktive Zentrum der DNA-assoziierten PARP gebunden wird, verhindert es die Dissoziation von PARP und hält dies so an der DNA fest, wodurch die Reparatur blockiert wird. Bei replizierenden Zellen führt dies zu DNA-Doppelstrangbrüchen (DSBs), wenn die Replikationsgabeln auf das PARP-DNA-Addukt treffen. Bei normalen Zellen werden diese DNA-Doppelstrangbrüche durch homologe Rekombinationsreparatur (HRR) repariert, für die funktionelle BRCA1- und 2-Gene erforderlich sind. Wenn funktionelle BRCA1- oder 2-Gene fehlen, können DNA-DSBs nicht durch HRR repariert werden. Stattdessen werden alternative, fehleranfällige Wege aktiviert, wie der *non-homologous end joining* (NHEJ) *pathway*, was zu erhöhter genomischer Instabilität führt. Nach mehreren Replikationsrunden kann die genomische Instabilität so groß werden, dass die Krebszelle abstirbt, da Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen ein höheres Vorkommen von DNA-Schäden aufweisen.

Im Rahmen von BRCA-defizienten *in-vivo*-Modellen führte die Gabe von Olaparib nach einer Platin-Behandlung, verglichen mit einer Platin-Behandlung allein, zu einer Verzögerung der Tumorstadium und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Nachweis einer BRCA-Mutation

Patientinnen sind für eine Behandlung mit Lynparza geeignet, wenn sie entweder in der Keimbahn oder im Tumor eine bestätigte schädigende oder vermutet schädigende BRCA-Mutation (d. h. eine Mutation, die die normale Genfunktion stört) haben (nachgewiesen mittels eines entsprechend validierten Tests).

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als Erhaltungstherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierendem (PSR) *high-grade* serösem Ovarialkarzinom, einschließlich Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, nach Therapie mit zwei oder mehreren Platin-haltigen Regimen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19) untersucht. Die Studie verglich die Wirksamkeit einer Olaparib-Erhaltungstherapie, eingenommen bis zur Progression, mit keiner Erhaltungstherapie bei 265 (136 Olaparib und 129 Placebo) PSR-Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom, die nach Abschluss von zwei oder mehreren vorhergehenden Platin-haltigen Chemotherapien ansprachen (CR [*complete response*, vollständiges Ansprechen] oder PR [*partial response*, partielles Ansprechen]). Das Ansprechen wurde anhand von RECIST- und/oder CA-125-Kriterien gemäß der *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIG) beurteilt (eine mindestens 50%ige Reduktion des CA-125-Spiegels im Vergleich zur letzten Probe vor Behandlungsbeginn, bestätigt 28 Tage später). Der primäre Endpunkt war PFS (*progression free survival*, progressionsfreies Überleben), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.0. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen OS (*overall survival*, Gesamtüberleben), DCR (*disease control rate*, Krankheitskontrollrate), definiert als bestätigte CR/PR + SD (*stable disease*, stabiles Krankheitsbild), HRQoL (*health related quality of life*, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und krankheitsbedingte Symptome ein. Exploratorische Analysen der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (*time to first subsequent therapy or death*, TFST) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (*time to second subsequent therapy or death*, TSST – eine Approximation von PFS2) wurden ebenfalls durchgeführt.

Es wurden nur PSR-Patientinnen mit partiell Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von 6 bis 12 Monaten) und Patientinnen mit Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von > 12 Monaten) in die Studie aufgenommen, die nach Abschluss der letzten Platin-basierten Chemotherapie angesprochen hatten. Die Patientinnen durften keine vorherige Behandlung mit Olaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Patientinnen durften zuvor mit Bevacizumab behandelt worden sein, außer im Behandlungsregime unmittelbar vor der Randomisierung. Nach einer Progression während der Behandlung mit Olaparib war eine erneute Behandlung mit Olaparib nicht erlaubt.

Die Patientinnen der Studie wurden mit einem Median von 40 Tagen nach Abschluss ihrer letzten Platin-basierten Chemotherapie randomisiert. Sie hatten im Durchschnitt 3 vorangegangene Chemotherapien (Bereich 2 - 11) und 2,6 vorangegangene Platin-basierte Chemotherapien (Bereich 2 - 8) erhalten.

Die Patientinnen in der Olaparib-Gruppe erhielten die Therapie über einen längeren

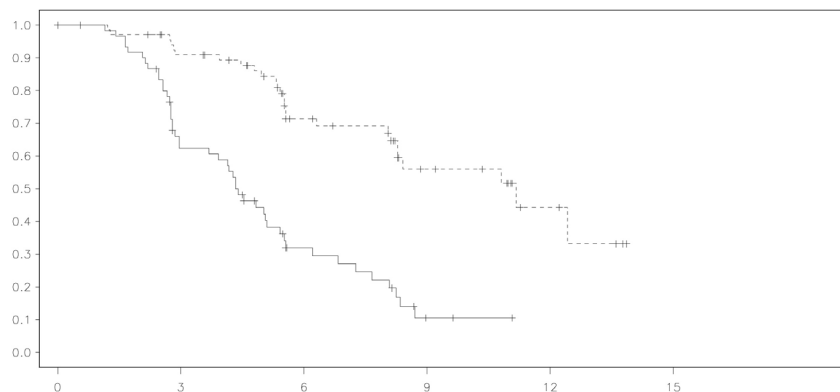
Tabelle 2: Zusammenfassung der Hauptergebnisse für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem PSR-Ovarialkarzinom in Studie 19

PFS	N (Ereignisse/ Patientinnen) (%)	Median PFS (Monate)	HR ^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10 - 0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74 %)	4,3			
TSST- eine Approximation von PFS2	N	Median TSST (Monate)	HR ^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	42/74 (57 %)	23,8	0,44	0,29 - 0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79 %)	15,2			
Interim OS (52 % Datenreife)	N	Median OS (Monate)	HR ^a	95 % KI	p-Wert
Olaparib 400 mg zweimal täglich	37/74 (50 %)	34,9	0,73	0,45 - 1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55 %)	31,9			

^a HR = Hazard Ratio. Ein Wert < 1 bevorzugt Olaparib. Die Analyse wurde unter Verwendung des *Cox Proportional Hazards Models* mit Faktoren für Behandlung, Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten Platin-Therapie, objektive Ansprechrate auf die letzte Platin-Therapie und jüdische Abstammung durchgeführt.

^b Ungefähr ein Viertel der mit Placebo behandelten Patientinnen in der Subgruppe mit *BRCA*-Mutation (14/62; 22,6 %) erhielt einen PARP-Inhibitor als Folgetherapie.

^N Anzahl von Ereignissen/Anzahl von randomisierten Patientinnen; OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TSST: *Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death* (Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod).

Abbildung 1: Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für PFS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (53 % Datenreife-Beurteilung durch den Prüfarzt)

Monate	0	3	6	9	12	15
n-Olaparib	74	59	34	15	5	0
n-Placebo	62	35	13	2	0	0

--- Olaparib 400 mg zweimal täglich, — Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = PFS (*progression-free survival*, progressionsfreies Überleben), n-Olaparib = Anzahl der Risikopatienten – Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten – Placebo

Zeitraum als die Patientinnen in der Placebo-Gruppe. Insgesamt erhielten 54 (39,7 %) der Patientinnen in der Olaparib-Gruppe die Therapie > 12 Monate im Vergleich zu 14 (10,9 %) Patientinnen in der Placebo-Gruppe.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, das statistisch signifikant verbesserte PFS unter Olaparib-Erhaltungsmonotherapie verglichen mit Placebo in der Gesamtpopulation (HR 0,35; 95 % KI 0,25 - 0,49; $p < 0,00001$). Außerdem identifizierte eine vorab geplante

Subgruppenanalyse des *BRCA*-Mutationsstatus Patientinnen mit *BRCA*-mutiertem Ovarialkarzinom ($n = 136$, 51,3 %) als die Subgruppe mit dem größten klinischen Nutzen aus der Olaparib-Erhaltungsmonotherapie.

Bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation ($n = 136$) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf PFS, TFST und TSST. Die mediane PFS-Verbesserung betrug 6,9 Monate im Vergleich zu

Placebo bei mit Olaparib behandelten Patientinnen (HR 0,18; 95 % KI 0,10 - 0,31; $p < 0,00001$; Median 11,2 Monate versus 4,3 Monate). Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt stimmte mit einer verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Auswertung des PFS überein. Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 9,4 Monate länger (HR 0,33; 95 % KI 0,22 - 0,50; $p < 0,00001$; Median 15,6 Monate versus 6,2 Monate). Die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 8,6 Monate länger (HR 0,44; 95 % KI 0,29 - 0,67; $p = 0,00013$; Median 23,8 Monate versus 15,2 Monate). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS (HR 0,73; 95 % KI 0,45 - 1,17; $p = 0,19$; Median 34,9 Monate versus 31,9 Monate). Innerhalb der Population mit *BRCA*-Mutation betrug die Krankheitskontrollrate in Woche 24 bei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe 57 % bzw. 24 % in der Placebo-Gruppe.

In Bezug auf die von den Patientinnen berichteten Symptome oder bei HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total score* (FACT-O total), wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo beobachtet.

Die Hauptergebnisse der Studie 19 für die Wirksamkeit bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation sind in Tabelle 2 und in den Abbildungen 1 und Abbildung 2 auf Seite 6 dargestellt.

In Studie 19 wurden 18 Patientinnen mit einer somatischen *BRCA*-Mutation im Tumor (eine Mutation im Tumorgewebe, aber Wildtyp in der Keimbahn) identifiziert. Die begrenzten Daten für diese Patientinnen mit somatischer *BRCA*-Mutation im Tumor (*sBRCA*) zeigen, dass bei Patientinnen, die Olaparib erhielten, im Vergleich zu Placebo über weniger Progressions- oder Todes-Ereignisse berichtet wurde (Tabelle 3).

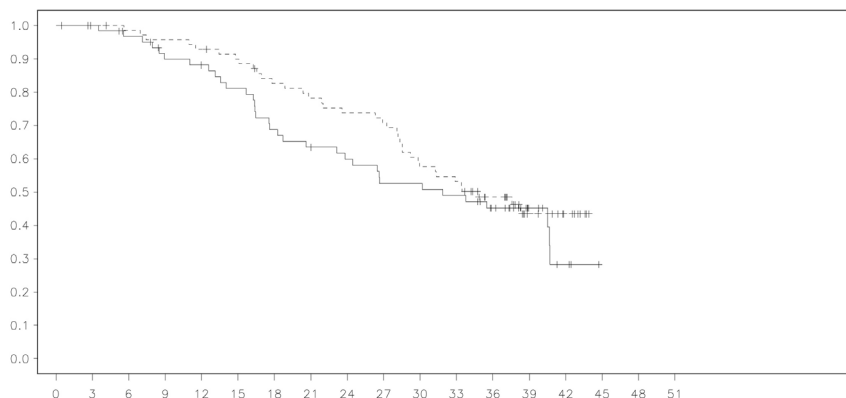
Tabelle 3: Zusammenfassung für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben: *sBRCA*-mutierte Population in Studie 19

	N Ereignisse/ Patientinnen (%)
PFS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	3/8 (38 %)
Placebo	6/10 (60 %)
OS	
Olaparib 400 mg zweimal täglich	4/8 (50 %)
Placebo	6/10 (60 %)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lynparza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms

Abbildung 2: Studie 19: Kaplan-Meier-Plot für OS bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation (52 % Datenreife)



Monate	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-Olaparib	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
n-Placebo	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	10	4	0	0	0

--- Olaparib 400 mg zweimal täglich, — Placebo, x-Achse = Zeit nach der Randomisierung in Monaten, y-Achse = OS (overall survival, Gesamtüberleben), n-Olaparib = Anzahl der Risikopatienten – Olaparib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten – Placebo

(mit Ausnahme von Rhabdomyosarkomen und Keimzelltumoren) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olaparib ist bei zweimal täglicher 400-mg-Dosierung der Kapseln durch eine apparente Plasma-Clearance von ~ 8,6 l/h, ein apparentes Verteilungsvolumen von ~ 167 l und eine terminale Halbwertszeit von 11,9 Stunden gekennzeichnet.

Resorption

Nach einer oralen Anwendung von Olaparib als Kapsel-Formulierung erfolgt die Resorption schnell mit Plasma-Spitzenkonzentrationen, die typischerweise zwischen 1 und 3 Stunden nach der Dosierung erreicht werden. Bei Mehrfachdosierung gibt es keine nennenswerte Akkumulation, wobei *Steady-state*-Konzentrationen innerhalb von ~ 3 bis 4 Tagen erreicht werden.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamte die Resorptionsgeschwindigkeit (t_{max} wurde um 2 Stunden verzögert) und erhöhte das Ausmaß der Resorption von Olaparib marginal (die AUC war um ca. 20 % erhöht). Daher wird empfohlen, dass die Patientinnen Lynparza mindestens 1 Stunde nach einer Mahlzeit einnehmen und danach möglichst weitere 2 Stunden lang nichts essen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung von Olaparib bei Plasmakonzentrationen, die nach einer zweimal täglichen 400-mg-Dosis erreicht werden, beträgt ~ 82 %.

Olaparib ist mäßig und nicht-sättigbar (ungefähr 55 %) an Humanalbumin (*Human Serum Albumin*, HSA) und schwach (unge-

fähr 35 %) an saures AAG (Alpha-1-Glykoprotein) gebunden.

Biotransformation

In vitro wurde gezeigt, dass CYP3A4 das Enzym ist, das hauptsächlich für den Metabolismus von Olaparib verantwortlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Olaparib an Patientinnen machte unverändertes Olaparib den Hauptanteil der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus (70 %). Dies war auch die Hauptkomponente, die sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden wurde (15 % bzw. 6 % der Dosis). Olaparib wird extensiv verstoffwechselt. Die Verstoffwechselung war hauptsächlich auf Oxidationsreaktionen zurückzuführen, wobei viele der entstandenen Komponenten danach Glukuronid- bzw. Sulfatkonjugation ausgesetzt waren. Im Plasma, im Urin und in den Fäzes wurden bis zu 20, 37 bzw. 20 Metaboliten nachgewiesen, wobei deren Hauptanteil < 1 % der dosierten Substanz repräsentierten. Ein Hydroxycyclopropyl-Anteil mit geöffnetem Ring und zwei monooxygenierte Metaboliten (jeder ~ 10 %) waren die beiden hauptsächlich zirkulierenden Komponenten, wobei einer der monooxygenierten Metaboliten auch der Hauptmetabolit in den Exkrementen war (6 % bzw. 5 % der Radioaktivität im Urin und in den Fäzes).

In vitro führte Olaparib zu geringer/keiner Hemmung der CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1. Es ist nicht davon auszugehen, dass es ein klinisch signifikanter zeitabhängiger Inhibitor eines dieser P450-Enzyme ist. *In-vitro*-Daten zeigen ebenfalls, dass Olaparib kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP oder MRP2 und auch kein Hemmer von OATP1B3, OAT1 oder MRP2 ist.

Elimination

Nach einer Einmalgabe von ^{14}C -Olaparib wurden ~ 86 % der dosierten Radioaktivität innerhalb einer 7-tägigen Sammelperiode wiedergefunden, davon ~ 44 % im Urin und ~ 42 % in den Fäzes. Der Hauptanteil des Materials wurde als Metaboliten ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Auswirkung einer beeinträchtigten Nierenfunktion auf die Olaparib-Exposition wurde nicht untersucht. Olaparib kann bei Patientinnen mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min). Für die Anwendung bei Patientinnen mit mäßiger Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder schwerer Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Auswirkung einer beeinträchtigten Leberfunktion auf die Olaparib-Exposition wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Olaparib wird bei Patientinnen mit beeinträchtigter Leberfunktion (Serumbilirubin > das 1,5-fache des oberen Normwerts) nicht empfohlen.

Ältere Patientinnen

Für Patientinnen ab einem Alter von 75 Jahren liegen begrenzte Daten vor. Eine Populationsanalyse der verfügbaren Daten hat keinen Zusammenhang zwischen den Olaparib-Plasmakonzentrationen und dem Alter der Patientinnen gezeigt.

Gewicht

Es liegen keine Daten für adipöse (BMI > 30 kg/m²) oder untergewichtige (BMI < 18 kg/m²) Patientinnen vor. Eine Populationsanalyse der verfügbaren Daten hat keine Hinweise darauf ergeben, dass das Gewicht der Patientinnen die Olaparib-Plasmakonzentrationen beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Die vorliegenden Daten sind unzureichend, um eine möglichen Beeinflussung der Pharmakokinetik von Olaparib durch ethnische Zugehörigkeit evaluieren zu können, da die klinischen Erfahrungen vorwiegend mit Kauasiern gesammelt wurden (94 % der in die Populationsanalyse eingeschlossenen Patientinnen waren kauasischer Abstammung). Aus den verfügbaren begrenzten Daten ergaben sich keine Hinweise auf deutliche ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Olaparib zwischen Japanern und Kauasiern.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Olaparib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Olaparib zeigte kein mutagenes Potenzial, war aber *in vitro* in Säugetierzellen klastogen. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Olaparib Mikronuclei im Knochenmark. Diese Klastogenität ist konsistent mit der bekannten Pharmakologie von Olaparib und

weist auf eine potenzielle Genotoxizität beim Menschen hin.

Mehrfachdosen-Toxizität

Im Rahmen von Mehrfachdosen-Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden von bis zu 6 Monaten Dauer wurden tägliche orale Olaparib-Dosen gut vertragen. Das hauptsächlichste Zielorgan in Bezug auf Toxizität war bei beiden Spezies das Knochenmark mit damit verbundenen Veränderungen der peripheren hämatologischen Parameter. Diese Befunde traten bei Konzentrationen unterhalb der klinisch beobachteten auf und waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Dosierung zum großen Teil reversibel. *Ex-vivo*-Studien mit menschlichen Knochenmarkzellen bestätigten ebenfalls, dass Olaparib auf menschliche Knochenmarkzellen zytotoxisch wirkt.

Reproduktionstoxizität

Im Rahmen einer Fertilitätsstudie mit weiblichen Ratten, bei der Ratten den Wirkstoff bis zur Implantation erhielten, wurde zwar bei einigen Tieren ein verlängerter Sexualzyklus beobachtet, das Paarungsverhalten und die Trächtigkeitsrate waren aber nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine leichte Reduktion des embryo-fetalen Überlebens.

Im Rahmen von Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und in Dosen, die keine signifikante Toxizität beim Muttertier induzierten, führte Olaparib zu einem reduzierten embryo-fetalen Überleben, zu einem reduzierten fetalen Gewicht und zu fetalen Entwicklungsanomalien, einschließlich schwerer Fehlbildungen der Augen (z.B. Anophthalmus, Mikrophthalmus), Missbildungen der Wirbelsäule/Rippen sowie viszeraler und skeletaler Anomalien.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden mit Olaparib nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten)
(Ph. Eur.)

Kapselhülle
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Gellan Gummi (E 418)
Kaliumacetat

Druckfarbe
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Plastikflasche mit kindergesichertem Verschluss, die 112 Hartkapseln enthält. Packung mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-15185 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/959/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 448 Kapseln (4 Flaschen mit je 112 Kapseln) [N 2]

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt