

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg olaparibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen, läpinäkymätön, kokoa 0 oleva kova kapseli, jossa merkintä ”OLAPARIB 50 mg” ja AstraZenecan logo mustalla painovärillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lynparza on tarkoitettu monoterapiana uusiutunutta platinaherkkää korkean pahanlaatuisuusasteen seroosia epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilailla on *BRCA*-mutaatio (ituradan ja/tai somaattinen) sekä hoitovaste (täydellinen tai osittainen vaste) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle.

4.2 Annostus ja antotapa

Lynparza-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Potilaan rintasyövän alttiuserään (*BRCA*) mutaatio (joko ituradan tai kasvaimen mutaatio) on varmistettava ennen Lynparza-hoidon aloittamista. *BRCA*-mutaatio on osoitettava validoidulla testausmenetelmällä tällaisiin määrityksiin perehtyneessä laboratoriossa (ks. kohta 5.1).

Potilaista, joilla on somaattinen *BRCA*-mutaatio kasvaimessa, on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joilla on *BRCA*-mutaatio, on annettava geneettistä neuvontaa paikallisten säädösten mukaisesti.

Annostus

Lynparza-valmisteen suositeltu annos on 400 mg (kahdeksan kapselia) kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä vastaa 800 mg:n kokonaisvuorokausiannosta.

Potilaiden on aloitettava Lynparza-hoito viimeistään 8 viikon kuluttua viimeisen platinaa sisältävän hoitoannoksen jälkeen.

Hoitoa suositellaan jatkamaan perussairauden etenemiseen asti. Lynparzalla uudelleenhoitamisesta sairauden uusiutumisen jälkeen ei ole tietoa (ks. kohta 5.1).

Tärkeitä eroja Lynparza-kapseleiden ja -tablettien annostuksessa

Lynparza-kapseleiden (50 mg) sijasta ei pidä käyttää Lynparza-tabletteja (100 mg ja 150 mg) suoraan näiden lääkemuotojen sisältämien milligrammamäärien mukaan, koska lääkemuotojen annostukset ja hyötyosuudet eroavat toisistaan. Sen vuoksi on noudatettava kummankin lääkemuodon omia annossuosituksia.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Lynparza-annoksen, hänen on otettava seuraava tavanomainen annos normaaliin ajankohtaan.

Annoksen muuttaminen häiritsevien vaikutusten vuoksi

Hoito voidaan keskeyttää, jotta häiritsevät vaikutukset, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja anemia, saadaan hallintaan, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Annosta suositellaan pienentämään 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 400 mg kokonaisannosta vuorokaudessa).

Jos annosta on tarpeen edelleen pienentää, suositellaan sen pienentämistä 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 200 mg kokonaisannosta vuorokaudessa).

Annoksen muuttaminen CYP3A-estäjien samanaikaisen käytön vuoksi

Samanaikaista voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-estäjien käyttöä ei suositella ja vaihtoehtoisia lääkeaineita on harkittava. Jos voimakkaita CYP3A-estäjiä on käytettävä samanaikaisesti, suositellaan Lynparza-annoksen pienentämistä 150 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 300 mg kokonaisannosta vuorokaudessa). Jos keskivahvoja CYP3A-estäjiä on käytettävä samanaikaisesti, suositellaan Lynparza-annoksen pienentämistä 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 400 mg kokonaisannosta vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. 75-vuotiaiden ja sitä iäkkäämpien potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelun annos keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) sairastaville potilaille on 300 mg Lynparza-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 600 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa) (ks. kohta 5.2).

Lynparza-valmistetta voidaan antaa annosta muuttamatta potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min).

Lynparza-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), koska turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu näillä potilailla. Lynparza-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ainoastaan jos lääkkeestä saatava hyöty on suurempi kuin siitä koituva mahdollinen haitta. Lisäksi on potilaiden munuaisten toimintaa ja häiritseviä vaikutuksia seurattava tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Lynparza-valmistetta voidaan antaa annosta muuttamatta potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B) (ks. kohta 5.2). Lynparza-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), koska turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut kuin kaukaasialaiset potilaat

Muista kuin kaukaasialaisista potilaista on vain vähän kliinistä tietoa. Annoksen muuttaminen etnisen alkuperän vuoksi ei kuitenkaan ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joiden suorituskykyluokka on 2–4

Kliinistä tietoa on vain vähän potilaista, joiden suorituskykyluokka on 2–4.

Pediatriset potilaat

Lynparza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei tiedetä. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Lynparza otetaan suun kautta.

Koska ruoka vaikuttaa olaparibin imeytymiseen, on potilaiden otettava Lynparza aikaisintaan yhden tunnin kuluttua syömisestä ja heidän suositellaan olevan syömättä 2 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Imetys hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisestä annoksesta (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

Lynparza-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologista toksisuutta mukaan lukien kliinisiä diagnooseja ja/tai laboratoriolöydöksiä; yleensä lievää tai keskivaikeaa (CTCAE-asteet 1 tai 2) anemiaa, neutropeniaa, trombosytopeniaa ja lymfosytopeniaa. Potilaiden Lynparza-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin potilaat ovat toipuneet aiemman syöpähoidon aiheuttamasta hematologisesta toksisuudesta (hemoglobiini-, verihiutale- ja neutrofiiliarvojen on oltava \leq CTCAE-astetta 1). Täydellisen veren kuvan tutkimista suositellaan hoidon aloitusvaiheessa ja jatkossa kerran kuukaudessa hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana sekä tämän jälkeen määräjain kaikkien parametrien kliinisesti merkittävien muutosten seuraamiseksi (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle kehittyy vaikea hematologinen toksisuus tai riippuvuutta verensiirroista, on Lynparza-hoito keskeytettävä ja aloitettava asianmukaiset hematologiset tutkimukset. Jos veriarvot ovat edelleen kliinisesti poikkeavia 4 viikon kuluttua Lynparza-hoidon keskeyttämisen jälkeen, suositellaan luuydintutkimusta ja/tai veren sytogeneettistä analyysiä.

Myelodysplastinen oireyhtymä / Akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myelooisen leukemian (MDS/AML) ilmaantuvuus kliinissä tutkimuksissa Lynparza-monoterapiaa saaneilla potilailla, pitkän aikavälin elossaoloseuranta mukaan lukien, oli $< 1,5$ %, ja suurin osa näistä tapauksista johti kuolemaan. Olaparibihoidon kesto vaihteli alle 6 kuukaudesta yli 2 vuoteen potilailla, joille kehittyi MDS/AML. Kaikilla potilailla oli mahdollisia MDS:n/AML:n kehittymistä edistäviä tekijöitä, koska he olivat saaneet aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Monet potilaista olivat saaneet myös muita DNA:ta vaurioittavia lääkkeitä ja sädehoitoa. Suurimmalla osalla potilaista oli ituradan rintasyövän alttiusgeenin 1 tai 2 (*gBRCA1/2*-geenin) mutaatio. Joillakin potilailla oli aiemmin ollut syöpä tai todettu luuytimen dysplasia. Lynparza-hoidon lopettamista ja potilaan asianmukaista hoitoa suositellaan, jos potilaalla todetaan Lynparza-hoidon aikana MDS/AML.

Pneumoniitti

Alle 1,0 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet kliinissä tutkimuksissa Lynparza-valmistetta, on ilmoitettu pneumoniittia, kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien. Raportoiduilla pneumoniittitapauksilla ei ollut johdonmukaista kliinistä kaavaa ja tapauksia sekoittivat useat altistavat tekijät (syöpä ja/tai etäpesäkkeet keuhkoissa, taustalla oleva keuhkosairaus, tupakointi ja/tai aiempi

solunsalpaajahoito ja sädehoito). Lynparza-hoito on keskeytettävä ja tutkimukset on aloitettava välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu uusia tai pahenevia hengitysoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, tai todetaan poikkeava löydös rintakehän radiologisessa tutkimuksessa. Lynparza-hoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti, jos pneumoniittidiagnoosi varmistuu.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Vaikutusmekanisminsa [PARP:n (poly-ADP-riboosipolymeraasin) esto] perusteella Lynparza voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ei-kliiniset tutkimukset rotilla ovat osoittaneet, että olaparibilla on haitallisia vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjäämiseen ja se aiheuttaa sikiölle vakavia epämuodostumia ihmisen suositusannosta (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienemmillä annoksilla.

Raskaus/ehkäisy

Lynparza-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana eikä antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen olaparibiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Yhteisvaikutukset

Lynparza-valmisteen antamista samanaikaisesti voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Lynparza-annosta on pienennettävä, jos voimakkaita tai keskivahvoja CYP3A-estäjiä on annettava samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Lynparza-valmisteen antamista samanaikaisesti voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-induktorien kanssa ei suositella. Tapauksissa, joissa Lynparza-valmistetta jo käyttävä potilas tarvitsee hoitoa voimakkaalla tai keskivahvalla CYP3A-induktorilla, lääkärin on huomioitava, että Lynparza-valmisteen teho saattaa heikentyä huomattavasti (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Myelosuppressiivisen toksisuuden tehostumista ja pitkittymistä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa olaparibilla yhdistelmänä muiden syöpälääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien DNA:ta vaurioittavat aineet. Monoterapiana käytetyn Lynparza-valmisteen suositeltu annos ei sovi käytettäväksi yhdistelmähoitona myelosuppressiivisten syöpälääkevalmisteiden kanssa.

Olaparibin yhdistelmää rokotteiden tai immuunivastetta ehkäisevien aineiden kanssa ei ole tutkittu. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä Lynparza-valmisteen kanssa, ja potilaita on seurattava tarkoin.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olaparibiin

CYP3A4 ja CYP3A5 ovat isoentsyymejä, jotka pääasiassa vastaavat olaparibin metabolisesta poistumasta.

Kliininen tutkimus, jossa arvioitiin tunnetun CYP3A-estäjän itrakonatsolin vaikutusta, osoitti, että itrakonatsolin samanaikainen käyttö olaparibin kanssa suurensi olaparibin keskimääräistä C_{max} -arvoa 42 %:lla (90 % luottamusväli: 33–52 %) ja keskimääräistä AUC-arvoa 170 %:lla (90 % luottamusväli: 144–197 %). Tämän vuoksi Lynparza-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella tämän isoentsyymien tunnettujen voimakkaiden estäjien (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, klaritromysiini, ritonaviriiri tai kobisistaatilla tehostetut proteaasin estäjät, bosepreviiri ja telapreviiri) tai keskivahvojen estäjien (esim. erytromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli ja verapamiili) kanssa (ks. kohta 4.4). Lynparza-annosta on pienennettävä, jos voimakkaita tai keskivahvoja CYP3A-estäjiä on käytettävä samanaikaisesti. Voimakkaan CYP3A-estäjän kanssa käytettäessä suositellaan pienentämään Lynparza-annos 150 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 300 mg kokonaisannosta vuorokaudessa). Keskivahvan CYP3A-estäjän kanssa käytettäessä suositellaan

pienentämään Lynparza-annos 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaten 400 mg kokonaisannosta vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lynparza-hoidon aikana on myös suositeltavaa välttää juomasta greippimehua, koska se on CYP3A-estäjä.

Kliininen tutkimus, jossa arvioitiin tunnetun CYP3A-induktorin rifampisiin vaikutusta, osoitti, että rifampisiin samanaikainen käyttö olaparibin kanssa pienensi olaparibin keskimääräistä C_{max} -arvoa 71 %:lla (90 % luottamusväli: 76–67 %) ja keskimääräistä AUC-arvoa 87 %:lla (90 % luottamusväli: 89–84 %). Tämän isoentsyymien tunnettujen voimakkaiden induktorien (esim. fenytoiini, rifampisiin, rifapentiini, karbamatsipiini, nevirapiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) käyttöä samanaikaisesti Lynparza-valmisteen kanssa ei suositella, sillä on mahdollista, että Lynparza-valmisteen teho heikkenee huomattavasti. Lynparza-valmisteen antamista keskivahvojen ja vahvojen induktorien (esim. efavirentsi, rifabutiini) kanssa ei myöskään suositella, sillä niiden vaikutuksen suuruutta olaparibialtistukseen ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Olaparibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olaparibi estää CYP3A4:ää *in vitro* ja sen oletetaan olevan heikko CYP3A:n estäjä *in vivo*. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun sensitiivisiä CYP3A-substraatteja tai substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali (esim. simvastatiini, sisapridi, siklosporiini, torajyväalkaloidit, fentanyyli, pimotsidi, sirolimuusi, takrolimuusi ja ketiapiini) käytetään yhdessä olaparibin kanssa. Asiaankuuluvaa kliinistä seuranta suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti olaparibia ja CYP3A-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali.

CYP1A2:n, -2B6:n ja -3A4:n induktio on osoitettu *in vitro*; CYP2B6:n indusoituminen on todennäköisimmin kliinisesti merkittävää. Olaparibin kykyä indusoida CYP2C9:ää, CYP2C19:ää ja P-gp:tä ei myöskään voida poissulkea. Näin ollen olaparibi saattaa samanaikaisesti annettuna vähentää altistusta näiden aineenvaihduntaentsyymien ja kuljettajaproteiinin substraateille. Joidenkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti olaparibin kanssa (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6).

Olaparibi estää effluksiproteiini P-gp:tä *in vitro* ($IC_{50} = 76 \mu M$), siksi ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibilla saattaa olla kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia P-gp:n substraattien (esim. simvastatiini, pravastatiini, dabigatraani, digoksiini ja kolkisiini) kanssa. Asiaankuuluvaa kliinistä seuranta suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti tämän tyyppisiä lääkevalmisteita.

In vitro olaparibin on osoitettu olevan BCRP:n, OATP1B1:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT3:n, MATE1:n ja MATE2K:n estäjä. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibi saattaa lisätä altistusta BCRP:n substraateille (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini), OATP1B1:n substraateille (esim. bosentaani, glibenklamidi, repaglinidi, statiinit ja valsartaani), OCT1:n substraateille (esim. metformiini), OCT2:n substraateille (esim. seerumin kreatiniini), OAT3:n substraateille (esim. furosemiidi ja metotreksaatti), MATE1:n substraateille (esim. metformiini) ja MATE2K:n substraateille (esim. metformiini). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti, jos olaparibia annetaan yhdistelmänä minkä tahansa statiinin kanssa.

Samanaikainen käyttö anastrotsolin, letrotsolin ja tamoksifeenin kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin olaparibin ja anastrotsolin, letrotsolin tai tamoksifeenin yhdistelmää. Merkittäviä yhteisvaikutuksia anastrotsolin tai letrotsolin kanssa ei havaittu, mutta tamoksifeeni pienensi olaparibialtistusta 27 %. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Olaparibi ei vaikuta tamoksifeenin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa olla raskaana aloittaessa Lynparza-hoitoa eivätkä he saa tulla raskaaksi Lynparza-hoidon aikana. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon

aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Joidenkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä käytettäessä samanaikaisesti olaparibin kanssa, sillä ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibi saattaa pienentää altistusta CYP2C9-substraateille entsyymi-induktion kautta. Tästä syystä on hoidon aikana harkittava myös hormoneista riippumattoman ehkäisy menetelmän käyttöä ja säännöllistä raskaustestin suorittamista (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten vakavia teratogeenisiä vaikutuksia sekä vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjäämiseen rotalla maternaalisilla, systeemisillä altistuksilla, jotka ovat alhaisempia kuin altistukset ihmisillä terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoa olaparibin käytöstä raskaana oleville naisille. Olaparibin vaikutustavan perusteella Lynparza-valmistetta ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka ovat hedelmällisessä iässä ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana, eikä 1 kuukauteen viimeisen Lynparza-annoksen jälkeen (katso edellisestä kohdasta ”Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy naisilla” lisätietoja ehkäisystä ja raskaustesteistä).

Imetys

Eläinkokeita olaparibin erittymisestä rintamaitoon ei ole. Ei tiedetä, erittyvätkö olaparibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lynparza-valmisteen farmakologisten ominaisuuksien vuoksi sitä ei saa käyttää imetyksen aikana eikä imettä saava kuukauteen viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kliinistä tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei todettu vaikutuksia hedelmöittymiseen, mutta alkion/sikiön eloonjäämiseen liittyviä haittavaikutuksia todettiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lynparza vaikuttaa kohtalaisesti kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. Lynparza-valmistetta käyttävillä potilailla saattaa ilmetä väsymystä, astenialia tai heitehuimausta. Jos potilaalla on näitä oireita, hänen on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monoterapiana annetun Lynparza-hoidon yhteydessä on esiintynyt haittavaikutuksia, jotka ovat yleensä olleet vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (CTCAE-astetta 1 tai 2) ja jotka eivät yleensä ole vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-valmistetta monoterapiana saaneiden potilaiden yleisimmin ($\geq 10\%$) todettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, väsymys, päänsärky, makuaistin muutokset, heikentynyt ruokahalu, heitehuimaus ja anemia.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin, jotka saatiin 1 248 potilaasta, jotka saivat Lynparza-valmistetta monoterapiana kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaisesti ja suositellulla annoksella.

Seuraavat haittavaikutukset todettiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat Lynparza-valmistetta monoterapiana, ja potilaiden altistus tunnettiin. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan käyttäen MedDRA:n suositeltuja termejä. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmässä ensin yleisyyden mukaan alenevassa ja sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Yhteenvedo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	
	Kaikkien CTCAE-vaikeusasteiden esiintymistiheys	Esiintymistiheys CTCAE-astetta 3 tai suurempi
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Anemia ^a Yleinen Neutropenia ^a , trombositopenia ^a , leukopenia ^a Melko harvinainen Lymfositopenia	Hyvin yleinen Anemia ^a Yleinen Neutropenia ^a , trombositopenia ^a , leukopenia ^a Melko harvinainen Lymfositopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen Ihottuma ^a Melko harvinainen Yliherkkyys ^a , dermatiitti ^a	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen Heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen Heitehuimaus, päänsärky, makuuain muuokset	Melko harvinainen Heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yskä ^a	Melko harvinainen Yskä ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Oksentelu, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia Yleinen Suutulehdus, ylävatsakipu	Yleinen Oksentelu, ripuli, pahoinvointi Melko harvinainen Suutulehdus, ylävatsakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen Väsymys (astenia mukaan lukien)	Yleinen Väsymys (astenia mukaan lukien)
Tutkimukset	Yleinen Veren kreatiniiniarvon suureneminen Melko harvinainen Punasolujen keskimääräisen tilavuuden suureneminen ^b	Melko harvinainen Veren kreatiniiniarvon suureneminen

^a Anemia-termiin sisältyvät suositellut termit anemia, pienentynyt hemoglobiiniarvo, punasoluniukkuus, erytrosytopenia ja pienentynyt hematokriitti. Neutropenia-termiin sisältyvät suositellut termit neutropenia, granulositopenia, granylosyyttien niukkuus ja neutrofiilien niukkuus, kuumeinen neutropenia, neutropeeninen infektio ja neutropeeninen sepsis. Trombositopenia-termiin sisältyvät suositellut termit trombositopenia, verihiutaleeniukkuus, vähentynyt verihiutaleiden tuotanto ja pienentynyt trombokriitti (verihiutaleiden suhteellinen osuus koko veren tilavuudesta). Leukopenia-termiin sisältyvät suositellut termit leukopenia ja veren valkosolujen niukkuus. Yskä-termiin sisältyvät suositellut termit yskä ja limaa tuottava yskä. Ihottuma-termiin sisältyvät suositellut termit ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, kesivä ihottuma ja yleistynyt eryteema. Yliherkkyys-termiin sisältyvät suositellut termit yliherkkyys ja lääkeaineyleiherkkyys. Dermatiitti-termiin sisältyvät suositellut termit dermatiitti, allerginen dermatiitti ja kesivä dermatiitti.

^b Kuvaa sellaisten laboratoriolöydösten (ei ilmoitettujen haittavaikutusten) määrää, jotka liittyvät punasolujen keskimääräisen tilavuuden suurenemiseen lähtötilanteesta viitearvon ylärajaa suuremmaksi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologinen toksisuus

Anemia ja muut hematologiset toksisuudet olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä (CTCAE-astetta 1 tai 2), mutta CTCAE-asteen 3 ja sitäkin vaikeampia tapahtumia ilmoitettiin. Anemia oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutus. Mediaaniaika anemian ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli noin 4 viikkoa (vähintään CTCAE-asteen 3 tapahtumien kohdalla noin 7 viikkoa). Anemia hoidettiin keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta (ks. kohta 4.2) ja tarvittaessa käyttämällä verensiirtoja. Tutkimuksessa 19 anemian ilmaantuvuus oli 22,8 % (vähintään CTCAE-asteen 3 anemian ilmaantuvuus 7,4 %), ja hoito keskeytettiin 2,9 %:lla tutkittavista, annosta pienennettiin 3,7 %:lla tutkittavista ja hoito lopetettiin 0 %:lla tutkittavista anemian vuoksi. 10,3 % olaparibia saaneista potilaista tarvitsi ainakin yhden verensiirron hoidon aikana. Olaparibin ja hemoglobiiniarvon laskun välillä on osoitettu olevan altistus-vasteyhteys. Lynparza-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahden CTCAE-asteen muutoksen (pienemisen) ilmaantuvuus oli hemoglobiinin osalta 20 %, absoluuttisten neutrofiiliarvojen osalta 15 %, verihiutaleiden osalta 5 %, lymfosyyttien osalta 30 % ja leukosyyttien osalta 20 % (kaikki prosenttiluvut ovat likiarvoja).

Punasolujen keskimääräisen tilavuuden suurenemisen ilmaantuvuus lähtötilanteessa todetusta pienestä tai normaalista arvosta viitearvon ylärajaa (ULN) suuremmaksi oli noin 55 %. Arvot näyttivät palautuvan normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen eikä kliinisiä seurauksia näyttänyt olevan.

Täydellisen veren kuvan tutkimista suositellaan hoidon aloitusvaiheessa ja jatkossa kerran kuukaudessa hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana sekä tämän jälkeen määräajoin kaikkien parametrien kliinisesti merkittävien muutosten seuraamiseksi. Muutokset saattavat edellyttää hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä ja/tai lisähoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muut laboratoriolöydökset

Lynparza-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahden CTCAE-asteen muutoksen (suurenemisen) ilmaantuvuus oli veren kreatiinipitoisuuden osalta noin 15 %. Kaksoissokkoutetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että lähtötilanteeseen verrattuna 23 %:iin asti suurentunut mediaani säilyi yhtä suurena ajan kuluessa ja palautui lähtötasolle, kun hoito lopetettiin, eikä selviä kliinisiä jälkiseurauksia havaittu. Kreatiiniarvot olivat lähtötilanteessa 90 %:lla potilaista CTCAE-astetta 0, ja 10 %:lla potilaista CTCAE-astetta 1.

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointia raportoitiin yleensä hyvin varhaisessa vaiheessa ja useimmilla potilailla sitä ilmeni ensimmäisen kerran ensimmäisen Lynparza-hoitokuukauden aikana. Oksentelua raportoitiin varhaisessa vaiheessa, ja useimmilla potilailla sitä ilmeni ensimmäisen kerran kahden ensimmäisen Lynparza-hoitokuukauden aikana. Sekä pahoinvoinnin että oksentelun ilmoitettiin olevan useimmilla potilailla ajoittaista ja sitä voitiin hoitaa keskeyttämällä lääkkeen antaminen, pienentämällä annosta ja/tai käyttämällä pahoinvointilääkitystä. Ennaltaehkäisevää pahoinvointilääkitystä ei tarvittu.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Muut erityisryhmät

Iäkkäistä (≥ 75 -vuotiaista) ja muista kuin kaukaasialaisista potilaista on saatavilla vain vähän turvallisuustietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ei ole varmistettu eikä Lynparza-valmisteen yliannostukseen ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen tapahtuessa lääkärin on annettava potilaalle tavanomaista tukihoitoa sekä oireiden mukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeet, muut antineoplastiset lääkkeet, ATC-koodi: L01XX46

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Olaparibi on voimakas ihmisen poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymien (PARP-1, PARP-2 ja PARP-3) estäjä ja sen on osoitettu estävän tiettyjen kasvainsolulinjojen kasvua *in vitro* ja kasvaimen kasvua *in vivo* joko yksinään käytettynä tai yhdistelmänä vakiintuneiden solunsalpaajahoidojen kanssa.

PARP:ejä tarvitaan DNA:n yhden juosteen katkosten tehokkaaseen korjaukseen, ja PARP:in avulla tapahtuvan korjauksen tärkeänä edellytyksenä on, että kromatiinin muuntumisen jälkeen PARP muuntaa itse itsensä ja irtoaa DNA:sta, mikä helpottaa emäksen poistokorjausjärjestelmän (base excision repair, BER) entsyymien pääsyä DNA:han. Kun olaparibi sitoutuu DNA:han liittyneen PARP:in aktiiviseen kohtaan, se estää PARP:in irtoamisen ja vangitsee sen DNA:han estäen siten DNA:n korjauksen. Replikoituvissa soluissa tämä johtaa DNA:n kaksoiskierteen katkoksiin, kun replikaatiohaarukat kohtaavat PARP-DNA-adduktin. Normaaleissa soluissa korjaus homologisella rekombinaatiolla (homologous recombination repair, HRR), joka edellyttää toimivia *BRCA1*- ja 2-geenejä, on tehokas näiden DNA:n kaksoiskierteen katkosten korjauksessa. Jos toimivia *BRCA1*- tai 2-geenejä ei ole, DNA:n kaksoiskierteen katkoksia ei voida korjata homologisella rekombinaatiolla. Sen sijaan aktivoituvat vaihtoehtoiset ja virheille alttiit reitit, kuten ei-homologinen säikeiden päiden yhteenliittäminen (nonhomologous end joining, NHEJ), mikä lisää genomien epävakaisuutta. Useiden replikaatiosykliden jälkeen genomien epävakaus voi saavuttaa sietämättömän tason ja aiheuttaa syöpäsolun kuoleman, koska syöpäsolujen DNA-vauriokuorma on normaaleihin soluihin nähden suuri.

In vivo -malleissa, joissa *BRCA* toimii puutteellisesti, olaparibin antaminen platinahoidon jälkeen hidasti kasvaimen etenemistä ja pidensi kokonaiselinaikaa pelkkään platinahoitoon verrattuna.

BRCA-mutaation toteaminen

Potilaat soveltuvat Lynparza-hoitoon, jos heillä on varmistettu haitallinen tai epäilty haitallinen *BRCA*-mutaatio (eli mutaatio, joka häiritsee normaalia geenin toimintaa) joko ituradassa tai kasvaimessa (todetaan asianmukaisesti validoidulla kokeella).

Kliininen teho

Vaiheen II satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 19) tutkittiin olaparibin turvallisuutta ja tehoa ylläpitohoitona uusiutunutta platinaherkkää (PSR) korkean pahanlaatuisuusasteen seroosia munasarjasyöpää, mukaan lukien munanjohdin- tai primaari peritoneaalinen syöpä, sairastavilla potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet kahta tai useampaa platinaa sisältävää hoitoa. Tutkimuksessa verrattiin olaparibiylläpitohoiton tehoa taudin etenemiseen asti tilanteeseen, jossa ei käytetty ylläpitohoitoa, 265 potilaalla (136 sai olaparibia ja 129 lumelääkettä), joilla oli uusiutunut platinaherkkä seroosi munasarjasyöpä ja joilla oli hoitovaste [täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR)], joka varmistettiin RECIST-kriteerien ja/tai Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) -ryhmän määrittämien CA-125-kriteerien mukaisesti (viimeiseen ennen hoitoa otettuun näytteeseen nähden vähintään 50 % pienentynyt CA 125 -arvo, joka oli varmistettu 28 päivän kuluttua), kahden tai useamman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Ensimmäinen päätemuuttuja oli etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS), joka perustui tutkijan RECIST 1.0 -kriteerien mukaiseen arvioon. Toissijaisia tehoa mittaavia

päätemuuttujia olivat kokonaiselinaika (overall survival, OS), taudin hallinnan aste (disease control rate, DCR), joka määriteltiin varmistettuna CR/PR + SD (stable disease, vakaa tauti), terveyteen liittyvä elämänlaatu (health related quality of life, HRQoL) ja sairauteen liittyvät oireet. Tutkimuksesta tehtiin myös eksploratiiviset analyysit ajasta ensimmäiseen seuraavaan hoitoon (time to first subsequent therapy, TFST) tai kuolemaan sekä ajasta toiseen seuraavaan hoitoon (time to second subsequent therapy, TSST - lähes sama kuin PFS2) tai kuolemaan.

Tutkimukseen otettiin mukaan ainoastaan PSR-potilaita, joilla oli platinaherkkä (platinavapaa ajanjakso yli 12 kuukautta) tai osittain platinaherkkä (platinavapaa ajanjakso 6–12 kuukautta) sairaus ja joilla oli hoitovaste viimeisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Potilaat eivät olleet voineet saada aiemmin olaparibia tai muuta PARP:n estäjää. Potilaat olivat voineet saada aiemmin bevasitumabia, mutta ei satunnaistamista välittömästi edeltävän hoitojakson aikana. Uudelleen hoitoa olaparibilla ei sallittu olaparibi-hoitoa seuranneen syövän etenemisen jälkeen.

Potilaat satunnaistettiin tutkimukseen keskimäärin 40 päivää viimeisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. He olivat saaneet keskimäärin kolme aiempaa solunsalpaajahoidoa (vaihteluväli 2–11) ja 2,6 aiempaa platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa (vaihteluväli 2–8). Aikaväli, jolloin platinapohjaista hoitoa ei annettu, oli 60 %:lla potilaista > 12 kuukautta ja 40 %:lla potilaista > 6 – 12 kuukautta. Aiempaan platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon saatu vaste oli 45 %:lla potilaista täydellinen ja 55 %:lla osittainen. 6 % olaparibihaaran ja 5 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut aiemmin bevasitumabia.

Olaparibiryhmän potilaat saivat hoitoa pidempään kuin lumelääkeryhmän potilaat. Yhteensä 32 (23,5 %) olaparibiryhmän potilasta ja 5 (3,9 %) lumelääkeryhmän potilasta sai hoitoa vähintään 2 vuoden ajan. Yhteensä 18 (13,2 %) olaparibiryhmän potilasta ja 1 (0,8 %) lumelääkeryhmän potilas sai hoitoa vähintään 5 vuoden ajan.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin osoittamalla etenemisvapaa elinajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen olaparibia saaneilla tutkittavilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna kokonaispopulaatiossa riskisuhteella (HR) 0,35 (95 %:n luottamusväli 0,25–0,49; $p < 0,00001$; mediaani olaparibia saaneilla 8,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 4,8 kuukautta). Kokonaiselinajan lopullisessa analyysissä (viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016), kun maturiteetti oli 79 %, olaparibin ja lumelääkkeen välisen vertailun riskisuhde oli 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,55–0,95; $p = 0,02138$ [etukäteen määriteltä merkitsevyytensä $< 0,0095$ ei saavutettu]; mediaani olaparibia saaneilla oli 29,8 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 27,8 kuukautta).

Ennalta suunnitellussa *BRC*A-mutaation perusteella tehdyssä alaryhmäanalyysissä todettiin, että munasarjasyöpää sairastavat potilaat, joilla oli *BRC*A-mutaatio ($n = 136$, 51,3 %), muodostivat alaryhmän, joka saavutti suurimman kliinisen hyödyn monoterapiana annettusta olaparibiyläpito-hoidosta. Tutkimukseen mukaan ottamiseksi ei tarvittu näyttöä *BRC*A1/2-mutaatiosta (osalla potilaista *BRC*A-mutaatiostatus määritettiin jälkikäteen). 10 potilaalla olaparibihaarassa ja 10 potilaalla lumelääkehaarassa määriteltiin olevan somaattinen *BRC*A1/2-mutaatio. Alaryhmäanalyysien ei ollut suunniteltu sisältävän useita testejä.

PFS, TFST ja TSST olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat potilailla, joilla oli *BRC*A-mutaatio ($n = 136$). Olaparibia saaneiden potilaiden mediaani PFS parani 6,9 kuukaudella lumelääkkeeseen nähden (HR 0,18; 95 % CI 0,10–0,31; $p < 0,00001$; mediaani 11,2 kuukautta verrattuna 4,3 kuukauteen). Tutkijan arvio PFS:stä vastasi sokkoutetun riippumattoman radiologin keskitetysti tekemää arviota PFS:stä. Lopullisessa analyysissä (viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016), aika satunnaistamisesta ensimmäisen seuraavan hoidon alkuun tai kuolemaan (TFST) oli olaparibia saaneilla potilailla 9,4 kuukautta pidempi (HR 0,33; 95 % CI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediaani 15,6 kuukautta verrattuna 6,2 kuukauteen). Aika satunnaistamisesta toisen seuraavan hoidon alkuun tai kuolemaan (TSST) oli olaparibia saaneilla potilailla 6,1 kuukautta pidempi (HR 0,43; 95 % CI 0,29–0,64; $p = 0,00003$; mediaani 21,4 kuukautta verrattuna 15,3 kuukauteen). Kokonaiselinajan, toissijaisen päätemuuttujan, kohdalla riskisuhde olaparibille lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,42–0,93; $p = 0,02140$; mediaani olaparibia saaneilla 34,9 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 30,2 kuukautta) (taulukko 2). Olaparibia saaneiden ryhmässä 28,4 % potilaista

jatko hoitoa vähintään 2 vuoden ajan ja 14,9 % vähintään 5 vuoden ajan. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä 8,1 % potilaista jatko hoitoa vähintään 2 vuoden ajan ja 1,6 % vähintään 5 vuoden ajan. *BRC*A-mutaatiopopulaatioissa taudin hallinta-aste (disease control rate) 24 viikon kohdalla oli 57 % olaparibia saaneilla potilailla ja 24 % lumelääkettä saaneilla.

Olaparibin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja potilaan ilmoittamissa oireissa tai HRQoL:ssä, jotka mitattiin parantumis- ja huonontumisasteina FACT/NCCN Ovarian Symptom-indeksillä (FOSI), tutkimustulosindeksillä (Trial Outcome Index, TOI) ja Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian kokonaispisteillä (FACT-O total).

Tutkimuksen 19 keskeiset tehoa koskevat löydökset potilailla, joilla on *BRC*A-mutaatio on esitetty taulukossa 2 ja kuvissa 1 ja 2.

Taulukko 2 Yhteenveto tutkimuksen 19 keskeisistä tehoa koskevista löydöksistä uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on *BRC*A-mutaatio

PFS (viimeinen tiedonkeruupäivä 30.6.2010)	N (tapahtumat/potilaat) (%)	Mediaani PFS (kuukausina)	HR^a	95 % CI	p-arvo* (kaksitahoinen)
Olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10–0,31	< 0,00001
Lumelääke	46/62 (74)	4,3			
TSST-arvio PFS2:sta (viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016)	N	Mediaani TSST (kuukausina)	HR^a	95 % CI	p-arvo* (kaksitahoinen)
Olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29–0,64	0,00003
Lumelääke	56/62 (90)	15,3			
OS (maturiteetti 73 %) (viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016)	N	Mediaani OS (kuukausina)	HR^a	95 % CI	p-arvo* (kaksitahoinen)
Olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42–0,93	0,02140
Lumelääke ^b	50/62 (81)	30,2			

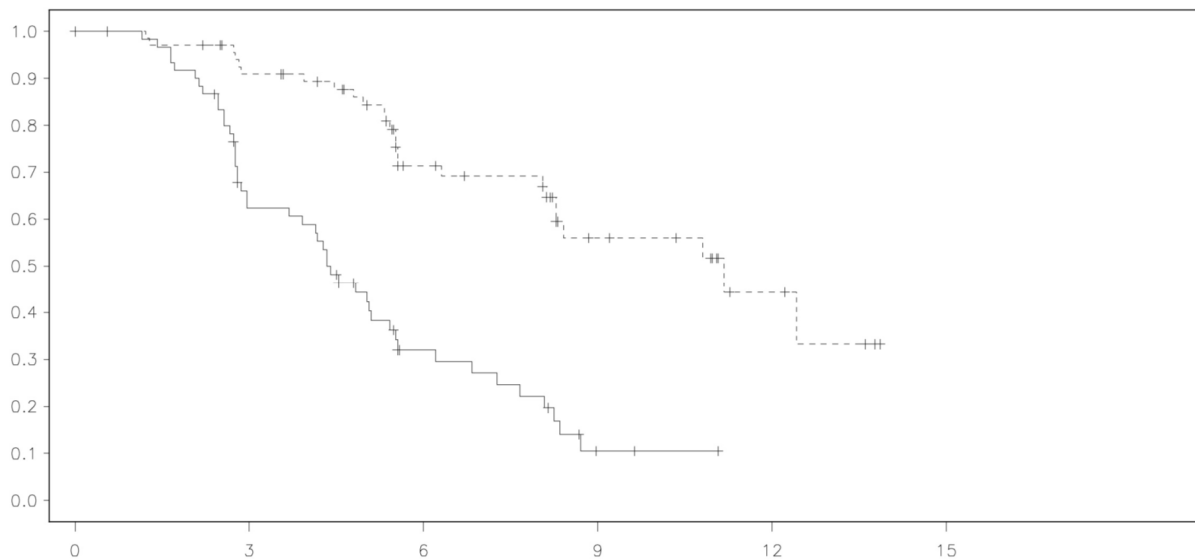
* Alaryhmäanalyysien ei ollut suunniteltu sisältävän useita testejä.

^a HR = Riskisuhde. Arvo, joka on < 1, suosii olaparibia. Analyysi tehtiin käyttämällä Coxin suhteellisen hasardin mallia, jossa huomioon otettavia tekijöitä olivat hoito, etninen tausta, platinaherkkyys ja viimeiseen platinahoitoon saatu vaste.

^b Noin neljäsosa *BRC*A-mutaatioalaryhmän potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä (14/62; 22,6 %), sai myöhemmin PARP:n estäjää.

^N Tapahtumien määrä / satunnaistettujen potilaiden määrä; OS = Kokonaiselinaika; PFS = Etenemismvapaa elinaika; CI = Luottamusväli; TSST = Aika satunnaistamisesta toisen seuraavan hoidon alkuun tai kuolemaan.

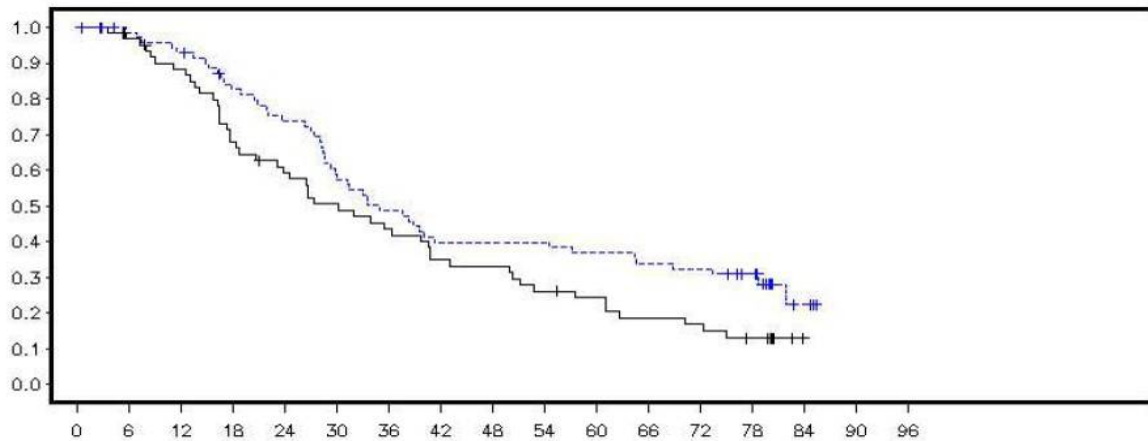
Kuva 1 Tutkimus 19: Kaplan-Meier-käyrä etenemisvapaalle elinajalle potilailla, joilla oli *BRCA*-mutaatio (maturiteetti 53 %, tutkijan arvio)



kuukausi	0	3	6	9	12	15
n-olaparibi	74	59	34	15	5	0
n-lumelääke	62	35	13	2	0	0

---- olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, _____ lumelääke, x-akseli = satunnaistamisesta kulunut aika kuukausina, y-akseli = etenemisvapaa aika (Progression-free survival, PFS), n-olaparibi = riskiryhmään kuuluvien olaparibia saaneiden potilaiden määrä, n-placebo = riskiryhmään kuuluvien lumelääkettä saaneiden potilaiden määrä

Kuva 2 Tutkimus 19: Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajalle potilailla, joilla oli *BRCA*-mutaatio (maturiteetti 73 %)



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

---- olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, _____ lumelääke, x-akseli = satunnaistamisesta kulunut aika kuukausina, y-akseli = kokonaiselin aika (overall survival, OS), n-olaparibi = riskiryhmään kuuluvien olaparibia saaneiden potilaiden määrä, n-placebo = riskiryhmään kuuluvien lumelääkettä saaneiden potilaiden määrä

Tutkimuksessa 19, 20 potilaalla identifioitiin somaattinen *BRC*A-mutaatio (mutaatio kasvaimessa, mutta villityyppi ituradassa). Vähäinen tieto näistä potilaista, joilla oli somaattinen *BRC*A-mutaatio, osoittaa, että pienemmällä määrällä olaparibia saaneista potilaista raportoitiin syövän etenemistä tai kuolemantapauksia lumelääkeryhmään verrattuna (Taulukko 3).

Taulukko 3 Yhteenveto etenemisvapaasta elinajasta ja kokonaiselinajasta. Potilaat, joilla on somaattinen *BRC*A-mutaatio Tutkimuksessa 19

	n tapahtumat/potilaat (%)
Etenemisvapaa elinaika	
Olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	3/10 (30 %)
Lumelääke	8/10 (80 %)
Kokonaiselinajasta	
Olaparibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	6/10 (60 %)
Lumelääke	8/10 (80 %)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lynparza-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien munasarjasyövän (lukuun ottamatta rabdomyosarkoomaa ja itusolukasvaimia) hoidossa (ks. kohta 4.2 tiedoksi pediatristen potilaiden hoidosta).

5.2 Farmakokinetiikka

Kaksi kertaa vuorokaudessa 400 mg:n annoksena annetun olaparibikapselin farmakokinetiikalle ovat tunnusomaisia noin 8,6 l/h:n näennäinen plasmapuhdistuma, noin 167 l:n näennäinen jakautumistilavuus ja 11,9 tunnin terminaalinen puoliintumisaika.

Imeytyminen

Suun kautta kapselina annostelu olaparibi imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 1-3 tunnin kuluttua antamisesta. Useat annokset eivät aiheuta selvää kertymistä ja vakaan tilan altistukset saavutetaan noin 3-4 vuorokaudessa.

Olaparibin antaminen samanaikaisesti ruuan kanssa pienensi sen imeytymisnopeutta (T_{max} viivästyi 2 tunnilla) ja suurensi marginaalisesti imeytyneen olaparibin määrää (AUC suureni noin 20 %). Tämän vuoksi potilaiden on otettava Lynparza aikaisintaan tunnin kuluttua syömisestä ja heidän suositellaan olevan syömättä 2 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

In vitro proteiiniin sitoutuminen on noin 82 % kliinisesti merkityksellisellä 10 µg/ml pitoisuudella.

Olaparibin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli annoksesta riippuvaista; sitoutunut fraktio oli noin 91 % 1 µg/ml pitoisuudella ja se pieneni 82 %:iin 10 µg/ml pitoisuudella ja 70 %:iin 40 µg/ml pitoisuudella. Puhdistettuja proteiineja sisältävissä liuoksissa albumiiniin sitoutunut olaparibifraktio oli noin 56 % eikä se ollut riippuvainen olaparibipitoisuuksista. Samalla analyysillä mitattuna happamaan alfa-1-glykoproteiiniin sitoutunut fraktio oli 29 % 10 µg/ml pitoisuudella, ja sitoutumisella oli taipumus vähentyä suuremmilla pitoisuuksilla.

Biotransformaatio

CYP3A4:n ja CYP3A5:n on osoitettu *in vitro* olevan olaparibin metaboloitumisesta ensisijaisesti vastaavia entsyymejä (ks. kohta 4.5).

Annettaessa naispotilaille suun kautta ¹⁴C-olaparibia suurin osa (70 %) verenkierron radioaktiivisuudesta plasmassa aiheutui muuttumattomasta olaparibista ja se oli pääkomponenttina sekä virtsassa (15 % annoksesta) että ulosteessa (6 % annoksesta). Olaparibi metaboloituu laajasti. Suurin osa metaboliasta johtuu hapetusreaktioista, jonka jälkeen osalle muodostuneista komponenteista tapahtuu glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatio. Plasmasta todettiin 20, virtsasta 37 ja ulosteesta 20 metaboliittia. Suurin osa niistä vastasi < 1 %:a annetusta lääkkeestä. Merkittävimmät komponentit verenkierrossa olivat piperatsin-3-ol-ryhmä, jonka rengas oli avautunut, ja kaksi metaboliittia, joille oli tapahtunut mono-oksigenaatio (noin 10 % kumpaakin). Toinen näistä metaboliiteista oli myös päämetaboliitti kuonaeritteissä (6 % virtsan ja 5 % ulosteen radioaktiivisuudesta).

Olaparibi esti *in vitro* vain vähän tai ei lainkaan UGT2B7:ää tai CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2D6:ta tai CYP2E1:tä eikä sen odoteta olevan minkään näiden CYP-entsyymien kliinisesti merkittävä ajasta riippuvainen estäjä. Olaparibi esti UGT1A1:tä *in vitro*, mutta fysiologiaan perustuvat farmakokineettiset mallinnukset viittaavat siihen, että tällä ei ole kliinistä merkitystä. *In vitro* olaparibi on P-glykoproteiinin (effluksikuljettajaproteiini) substraatti, mutta tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

In vitro -tiedot myös osoittivat, että olaparibi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, BCRP:n tai MRP2:n substraatti ja että se ei ole OATP1B3:n, OAT1:n tai MRP2:n estäjä.

Eliminaatio

¹⁴C-olaparibin kerta-annoksen jälkeen noin 86 % annostellusta radioaktiivisuudesta pystyttiin toteamaan 7 vuorokauden keräysjakson aikana, noin 44 % virtsasta ja noin 42 % ulosteesta. Suurin osa materiaalista erittyi metaboliitteina.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä potilaan ikä, paino tai rotu (kaukaasialaiset ja japanilaiset potilaat mukaan lukien) eivät olleet merkitseviä kovariaatteja.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 24 % ja C_{max}-arvo 15 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Lynparza-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 44 % ja C_{max}-arvo 26 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Lynparza-annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Tietoa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ei ole.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 15 % ja C_{max}-arvo 13 % ja potilailla, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B), AUC-arvo suureni 8 % ja C_{max}-arvo pieneni 13 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali. Lynparza-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Tietoja ei ole potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty olaparibin farmakokinetiikkaa selvittäviä tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Olaparibilla ei todettu mutageenista vaikutusta, mutta se oli klastogeeninen nisäkässoluissa *in vitro*. Rotille suun kautta annettuna olaparibi indusoi mikrotumia luuytimessä. Tämä klastogeenisuus vastaa olaparibin tunnettua farmakologiaa ja viittaa mahdolliseen genotoksiseen vaikutukseen ihmisessä.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Kuusi kuukautta kestäneissä rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa olaparibin suun kautta annetut vuorokausiannokset olivat hyvin siedettyjä. Toksisuuden merkittävin ensisijainen kohde-elin molemmissa lajeissa oli luuydin ja siihen liittyvät muutokset perifeerisissä hematologisissa parametreissa. Nämä muutokset korjaantuivat 4 viikon kuluessa olaparibin annon lopettamisesta. Rotilla havaittiin myös hyvin vähäisiä degeneratiivisia vaikutuksia maha-suolikanavaan. Näitä löydöksiä todettiin altistuksilla, jotka olivat alhaisempia kuin kliinisesti käytetyt annokset. Ihmisen luuydinsoluilla tehdyt tutkimukset osoittivat myös, että suora altistus olaparibilille voi aiheuttaa toksisuutta luuydinsoluissa *ex vivo*.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyystutkimuksessa naarailla, jossa rotille annettiin olaparibia hedelmöittyneen munasolun kiinnittymiseen asti, ei todettu vaikutuksia parittelukykyyn tai tiinehtyvyyteen, vaikka joillakin eläimillä todettiin pitkittynyt kiima. Alkioiden ja sikiöiden eloonjäänti kuitenkin hiukan väheni.

Rotilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet merkittävää toksisuutta emolle, olaparibi vähensi alkioiden/sikiöiden eloonjäämistä, pienensi sikiöiden painoa ja aiheutti sikiöille kasvuhäiriöitä mukaan lukien huomattavia silmien epämuodostumia (esim. anoftalmia, mikrotalmia), nikamien/kylkiluiden epämuodostumia ja sisäelinten sekä luuston poikkeavuuksia.

Karsinogeenisuus

Olaparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin

Lauroyylimakrogoli-32-glyseridit

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Gellaanikumi (E418)
Kaliumasetaatti

Painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä. Jäättyneet kapselit on hävitettävä.

Lynparza-kapselit voi säilyttää enintään 3 kuukautta alle 30 °C. Kapselit on hävitettävä tämän ajanjakson jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-muovipurkki, jossa lapsiturvallinen korkki ja joka sisältää 112 kovaa kapselia. Pakkauksessa on 448 kapselia (4 purkkia, á 112 kapselia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/14/959/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lynparza 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lynparza 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg olaparibia.

Lynparza 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg olaparibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Lynparza 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen tai tummankeltainen soikea kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”OP100” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lynparza 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vihreä tai vihreänharmaa soikea kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”OP150” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lynparza on tarkoitettu monoterapiana uusiutunutta platinaherkkää korkean pahanlaatuisuusasteen epiteelistä munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun potilailla on hoitovaste (täydellinen tai osittainen) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle.

4.2 Annostus ja antotapa

Lynparza-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

Lynparza-valmistetta on saatavilla 100 mg:n ja 150 mg:n tabletteina.

Lynparza-valmisteen suositeltu annos on 300 mg (kaksi 150 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä vastaa 600 mg:n kokonaisvuorokausiannosta. Annoksen pienentämistä varten on saatavilla 100 mg:n tabletti.

Potilaiden on aloitettava Lynparza-hoito viimeistään 8 viikon kuluttua viimeisen platinaa sisältävän hoitoannoksen jälkeen.

Hoitoa suositellaan jatkamaan perussairauden etenemiseen asti. Lynparzalla uudelleenhoitamisesta sairauden uusiutumisen jälkeen ei ole tietoa (ks. kohta 5.1).

Tärkeitä eroja Lynparza-tablettien ja -kapseleiden annostuksessa

Lynparza-tablettien (100 mg ja 150 mg) sijasta ei pidä käyttää Lynparza-kapseleita (50 mg) suoraan näiden lääkemuotojen sisältämien milligrammamäärien mukaan, koska lääkemuotojen annostukset ja hyötyosuudet eroavat toisistaan. Sen vuoksi on noudatettava kummankin lääkemuodon omia annossuosituksia.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Lynparza-annoksen, hänen on otettava seuraava tavanomainen annos normaaliin ajankohtaan.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Hoito voidaan keskeyttää, jotta haittavaikutukset, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja anemia, saadaan hallintaan, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Annosta suositellaan pienentämään 250 mg:aan (yksi 150 mg:n tabletti ja yksi 100 mg:n tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 500 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa).

Jos annosta on tarpeen edelleen pienentää, suositellaan sen pienentämistä 200 mg:aan (kaksi 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 400 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa).

Annoksen muuttaminen CYP3A-estäjien samanaikaisen käytön vuoksi

Samanaikaista voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-estäjien käyttöä ei suositella ja vaihtoehtoisia lääkeaineita on harkittava. Jos voimakkaita CYP3A-estäjiä on käytettävä samanaikaisesti, suositellaan Lynparza-annoksen pienentämistä 100 mg:aan (yksi 100 mg:n tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 200 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa). Jos keskivahvoja CYP3A-estäjiä on käytettävä samanaikaisesti, suositellaan Lynparza-annoksen pienentämistä 150 mg:aan (yksi 150 mg:n tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 300 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. 75-vuotiaiden ja sitä iäkkäämpien potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelun annos keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) sairastaville potilaille on 200 mg (kaksi 100 mg:n tablettia) Lynparza-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 400 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa) (ks. kohta 5.2).

Lynparza-valmistetta voidaan antaa annosta muuttamatta potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min).

Lynparza-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma \leq 30 ml/min), koska turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu näillä potilailla. Lynparza-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ainoastaan jos lääkkeestä saatava hyöty on suurempi kuin siitä koitua mahdollinen haitta. Lisäksi on potilaiden munuaisten toimintaa ja haittavaikutuksia seurattava tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Lynparza-valmistetta voidaan antaa annosta muuttamatta potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B) (ks. kohta 5.2). Lynparza-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), koska turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut kuin kaukaasialaiset potilaat

Muista kuin kaukaasialaisista potilaista on vain vähän kliinistä tietoa. Annoksen muuttaminen etnisen alkuperän vuoksi ei kuitenkaan ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joiden suorituskykyluokka on 2–4

Kliinistä tietoa on vain vähän potilaista, joiden suorituskykyluokka on 2–4.

Pediatriset potilaat

Lynparza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Lynparza otetaan suun kautta.

Lynparza-tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, murskata, liuottaa tai jakaa. Lynparza-tabletit voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Imetys hoidon aikana ja 1 kuukauden aikana viimeisestä annoksesta (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

Lynparza-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu hematologista toksisuutta mukaan lukien kliinisiä diagnooseja ja/tai laboratoriolöydöksiä; yleensä lievää tai keskivaikeaa (CTCAE-asteet 1 tai 2) anemiaa, neutropeniaa, trombosytopeniaa ja lymfositopeniaa. Potilaiden Lynparza-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin potilaat ovat toipuneet aiemman syöpähoidon aiheuttamasta hematologisesta toksisuudesta (hemoglobiini-, verihiutale- ja neutrofiiliarvojen on oltava \leq CTCAE-astetta 1). Täydellisen veren kuvan tutkimista suositellaan hoidon aloitusvaiheessa ja jatkossa kerran kuukaudessa hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana sekä tämän jälkeen määräjain kaikkien parametrien kliinisesti merkittävien muutosten seuraamiseksi (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle kehittyy vaikea hematologinen toksisuus tai riippuvuutta verensiirroista, on Lynparza-hoito keskeytettävä ja aloitettava asianmukaiset hematologiset tutkimukset. Jos veriarvot ovat edelleen kliinisesti poikkeavia 4 viikon kuluttua Lynparza-hoidon keskeyttämisen jälkeen, suositellaan luuydintutkimusta ja/tai veren sytogeneettistä analyysiä.

Myelodysplastinen oireyhtymä / Akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastisen oireyhtymän / akuutin myeloidisen leukemian (MDS/AML) ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-monoterapiaa saaneilla potilailla, pitkän aikavälin elossaoloseuranta mukaan lukien, oli $< 1,5$ %, ja suurin osa näistä tapauksista johti kuolemaan. Olaparibihoidon kesto vaihteli alle 6 kuukaudesta yli 2 vuoteen potilailla, joille kehittyi MDS/AML. Pidempikestoisista altistuksista on vain vähän tietoja. Kaikilla potilailla oli mahdollisia MDS:n/AML:n kehittymistä edistäviä tekijöitä, koska he olivat saaneet aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Monet potilaista olivat saaneet myös muita DNA:ta vaurioittavia lääkkeitä ja sädehoitoa. Suurimmalla osalla potilaista oli ituradan rintasyövän alttiusgeenin 1 tai 2 (*gBRCA1/2*-geenin) mutaatio. Joillakin potilailla oli aiemmin ollut syöpä tai todettu luuytimen dysplasia.

Lynparza-hoidon lopettamista ja potilaan asianmukaista hoitoa suositellaan, jos potilaalla todetaan Lynparza-hoidon aikana MDS/AML.

Pneumoniitti

Alle 1,0 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-valmistetta, on ilmoitettu pneumoniittia, kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien. Raportoiduilla pneumoniittitapauksilla ei ollut johdonmukaista kliinistä kaavaa ja tapauksia sekoittivat useat altistavat tekijät (syöpä ja/tai etäpesäkkeet keuhkoissa, taustalla oleva keuhkosairaus, tupakointi ja/tai aiempi solunsalpaajahoito ja sädehoito). Lynparza-hoito on keskeytettävä ja tutkimukset on aloitettava välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu uusia tai pahenevia hengitysoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, tai todetaan poikkeava löydös rintakehän radiologisessa tutkimuksessa. Lynparza-hoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti, jos pneumoniittidiagnoosi varmistuu.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Vaikutusmekanisminsa (PARP:n [poly-ADP-riboosipolymeraasin] esto) perusteella Lynparza voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ei-kliiniset tutkimukset rotilla ovat osoittaneet, että olaparibilla on haitallisia vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjäämiseen ja se aiheuttaa sikiölle vakavia epämuodostumia ihmisen suositusannosta (300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienemmillä annoksilla.

Raskaus/ehkäisy

Lynparza-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana eikä antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Yhteisvaikutukset

Lynparza-valmisteen antamista samanaikaisesti voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Lynparza-annosta on pienennettävä, jos voimakkaita tai keskivahvoja CYP3A-estäjiä on annettava samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Lynparza-valmisteen antamista samanaikaisesti voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A-induktorien kanssa ei suositella. Tapauksissa, joissa Lynparza-valmistetta jo käyttävä potilas tarvitsee hoitoa voimakkaalla tai keskivahvalla CYP3A-induktorilla, lääkärin on huomioitava, että Lynparza-valmisteen teho saattaa heikentyä huomattavasti (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Myelosuppressiivisen toksisuuden tehostumista ja pitkittymistä on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa olaparibilla yhdistelmänä muiden syöpälääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien DNA:ta vaurioittavat aineet. Monoterapiana käytetyn Lynparza-valmisteen suositeltu annos ei sovi käytettäväksi yhdistelmähoitona myelosuppressiivisten syöpälääkevalmisteiden kanssa.

Olaparibin yhdistelmää rokotteiden tai immuunivastetta ehkäisevien aineiden kanssa ei ole tutkittu. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä Lynparza-valmisteen kanssa, ja potilaita on seurattava tarkoin.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olaparibiin

CYP3A4 ja CYP3A5 ovat isoentsyymejä, jotka pääasiassa vastaavat olaparibin metabolisesta poistumasta.

Kliininen tutkimus, jossa arvioitiin tunnetun CYP3A-estäjän itrakonatsolin vaikutusta, osoitti, että itrakonatsolin samanaikainen käyttö olaparibin kanssa suurensi olaparibin keskimääräistä C_{max} -arvoa 42 %:lla (90 % luottamusväli: 33–52 %) ja keskimääräistä AUC-arvoa 170 %:lla (90 % luottamusväli: 114–197 %). Siksi tämän isoentsyymien tunnettujen voimakkaiden estäjien (esim.

itakonatsoli, telitromysiini, klaritromysiini, ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostetut proteaasin estäjät, bosepreviiri ja telapreviiri) tai keskivahvojen estäjien (esim. erytromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli ja verapamiili) käyttöä samanaikaisesti Lynparza-valmisteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaita tai keskivahvoja CYP3A-estäjiä täytyy käyttää samanaikaisesti Lynparza-valmisteiden kanssa, Lynparza-annosta on pienennettävä. Lynparza-annos suositellaan pienentämään 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 200 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa) voimakkaan CYP3A-estäjän käytön yhteydessä ja 150 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (mikä vastaa 300 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa) keskivahvan CYP3A-estäjän käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lynparza-hoidon aikana on myös suositeltavaa välttää juomasta greippimehua, koska se on CYP3A-estäjä.

Kliininen tutkimus, jossa arvioitiin tunnetun CYP3A-induktorin rifampisiin vaikutusta, osoitti, että rifampisiin samanaikainen käyttö olaparibin kanssa pienensi olaparibin keskimääräistä C_{max} -arvoa 71 %:lla (90 % luottamusväli: 76–67 %) ja keskimääräistä AUC-arvoa 87 %:lla (90 % luottamusväli: 89–84 %). Tämän isoentsyymien tunnettujen voimakkaiden induktorien (esim. fenytoiini, rifampisiin, rifapentiini, karbamatsipiini, nevirapiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) käyttöä samanaikaisesti Lynparza-valmisteiden kanssa ei suositella, sillä on mahdollista, että Lynparza-valmisteiden teho heikkenee huomattavasti. Lynparza-valmisteiden antamista keskivahvojen ja vahvojen induktorien (esim. efavirensi, rifabutiini) kanssa ei myöskään suositella, sillä niiden vaikutuksen suuruutta olaparibialtistukseen ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Olaparibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Olaparibi estää CYP3A4:ää *in vitro* ja sen oletetaan olevan heikko CYP3A:n estäjä *in vivo*. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun sensitiivisiä CYP3A-substraatteja tai substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali (esim. simvastatiini, sisapridi, siklosporiini, torajyväalkaloidit, fentanyl, pimotsidi, sirolimuusi, takrolimuusi ja ketiapiini) käytetään yhdessä olaparibin kanssa.

Asiaankuuluvaa kliinistä seurantaa suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti olaparibia ja CYP3A-substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen marginaali.

CYP1A2:n, -2B6:n ja -3A4:n induktio on osoitettu *in vitro*; CYP2B6:n indusoituminen on todennäköisimmin kliinisesti merkittävää. Olaparibin kykyä indusoida CYP2C9:ää, CYP2C19:ää ja P-gp:tä ei myöskään voida poissulkea. Näin ollen olaparibi saattaa samanaikaisesti annettuna vähentää altistusta näiden aineenvaihduntaentsyymien ja kuljettajaproteiinin substraateille. Joidenkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti olaparibin kanssa (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6).

Olaparibi estää effluksiproteiini P-gp:tä *in vitro* ($IC_{50} = 76 \mu M$), siksi ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibilla saattaa olla kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia P-gp:n substraattien (esim. simvastatiini, pravastatiini, dabigatraani, digoksiini ja kolkisiini) kanssa. Asiaankuuluvaa kliinistä seurantaa suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti tämän tyyppisiä lääkevalmisteita.

In vitro olaparibin on osoitettu olevan BCRP:n, OATP1B1:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT3:n, MATE1:n ja MATE2K:n estäjä. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibi saattaa lisätä altistusta BCRP:n substraateille (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini), OATP1B1:n substraateille (esim. bosentaani, glibenklamidi, repaglinidi, statiinit ja valsartaani), OCT1:n substraateille (esim. metformiini), OCT2:n substraateille (esim. seerumin kreatiniini), OAT3:n substraateille (esim. furosemiidi ja metotreksaatti), MATE1:n substraateille (esim. metformiini) ja MATE2K:n substraateille (esim. metformiini). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti, jos olaparibia annetaan yhdistelmänä minkä tahansa statiinin kanssa.

Samanaikainen käyttö anastrotsolin, letrotsolin ja tamoksifeenin kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin olaparibin ja anastrotsolin, letrotsolin tai tamoksifeenin yhdistelmää. Merkittäviä yhteisvaikutuksia anastrotsolin tai letrotsolin kanssa ei havaittu, mutta tamoksifeeni pienensi olaparibialtistusta 27 %. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Olaparibi ei vaikuta tamoksifeenin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa olla raskaana aloitettaessa Lynparza-hoitoa eivätkä he saa tulla raskaaksi Lynparza-hoidon aikana. Kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Joidenkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti olaparibin kanssa, sillä ei voida poissulkea mahdollisuutta, että olaparibi saattaa pienentää altistusta CYP2C9-substraateille entsyymi-induktion kautta. Tästä syystä on hoidon aikana harkittava myös hormoneista riippumattoman ehkäisymenetelmän käyttöä ja säännöllistä raskaustestin suorittamista (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten vakavia teratogeenisiä vaikutuksia sekä vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjäämiseen rotilla maternaalisilla, systeemisillä altistuksilla, jotka ovat alhaisempia kuin altistukset ihmisillä terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoa olaparibin käytöstä raskaana oleville naisille. Olaparibin vaikutustavan perusteella Lynparza-valmistetta ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka ovat hedelmällisessä iässä ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana, eikä 1 kuukauteen viimeisen Lynparza-annoksen jälkeen (katso edellisestä kohdasta ” Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy naisilla” lisätietoja ehkäisystä ja raskaustesteistä).

Imetys

Eläinkokeita olaparibin erittymisestä rintamaitoon ei ole. Ei tiedetä, erittyvätkö olaparibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lynparza-valmisteen farmakologisten ominaisuuksien vuoksi sitä ei saa käyttää imetyksen aikana eikä imettä saa kuukauteen viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kliinistä tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei todettu vaikutuksia hedelmöittymiseen, mutta alkion/sikiön eloonjäämiseen liittyviä haittavaikutuksia todettiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lynparza vaikuttaa kohtalaisesti kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. Lynparza-valmistetta käyttävillä potilailla saattaa ilmetä väsymystä, astenialia tai heitehuimausta. Jos potilaalla on näitä oireita, hänen on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monoterapiana annetun Lynparza-hoidon yhteydessä on esiintynyt haittavaikutuksia, jotka ovat yleensä olleet vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (CTCAE-astetta 1 tai 2) ja jotka eivät yleensä ole vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisissä tutkimuksissa Lynparza-valmistetta monoterapiana saaneiden potilaiden yleisimmin ($\geq 10\%$) todettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, väsymys, päänsärky, makuuainin muutokset, heikentynyt ruokahalu, heitehuimaus ja anemia.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin, jotka saatiin 1 248 potilaasta, jotka saivat Lynparza-valmistetta monoterapiana kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaisesti ja suositellulla annoksella.

Seuraavat haittavaikutukset todettiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat Lynparza-valmistetta monoterapiana, ja potilaiden altistus tunnettiin. Haittavaikutukset on lueteltu

taulukossa 1 MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan käyttäen MedDRA:n suositeltuja termejä. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmässä ensin yleisyyden mukaan alenevassa ja sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Yhteenveto haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	
	Kaikkien CTCAE-vaikeusasteiden esiintymistiheys	Esiintymistiheys CTCAE-astetta 3 tai suurempi
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen Anemia ^a Yleinen Neutropenia ^a , trombosytopenia ^a , leukopenia ^a Melko harvinainen Lymfositopenia	Hyvin yleinen Anemia ^a Yleinen Neutropenia ^a , trombosytopenia ^a , leukopenia ^a Melko harvinainen Lymfositopenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen Ihottuma ^a Melko harvinainen Yliherkkyys ^a , dermatiitti ^a	-
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen Heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen Heitehuimaus, päänsärky, makuuainin muutokset	Melko harvinainen Heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yskä ^a	Melko harvinainen Yskä ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Oksentelu, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia Yleinen Suutulehdus, ylävatsakipu	Yleinen Oksentelu, ripuli, pahoinvointi Melko harvinainen Suutulehdus, ylävatsakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen Väsymys (astenia mukaan lukien)	Yleinen Väsymys (astenia mukaan lukien)
Tutkimukset	Yleinen Veren kreatiniiniarvon suureneminen Melko harvinainen Punasolujen keskimääräisen tilavuuden suureneminen ^b	Melko harvinainen Veren kreatiniiniarvon suureneminen

^a Anemia-termiin sisältyvät suositellut termit anemia, pienentynyt hemoglobiiniarvo, punasoluniukkuus, erytrosytopenia ja pienentynyt hematokriitti. Neutropenia-termiin sisältyvät suositellut termit neutropenia, granulositytopenia, granylosyyttien niukkuus ja neutrofiilien niukkuus, kuumeinen neutropenia, neutropeeninen infektio ja neutropeeninen sepsis. Trombosytopenia-termiin sisältyvät suositellut termit trombositopenia, verihiutaleeniukkuus, vähentynyt verihiutaleiden tuotanto ja pienentynyt trombokriitti (verihiutaleiden suhteellinen osuus koko veren tilavuudesta). Leukopenia-termiin sisältyvät suositellut termit leukopenia ja veren valkosolujen niukkuus. Yskä-termiin sisältyvät suositellut termit yskä ja limaa tuottava yskä. Ihottuma-termiin sisältyvät suositellut termit ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, kesivä ihottuma ja yleistynyt eryteema. Yliherkkyys-termiin sisältyvät suositellut termit yliherkkyys ja lääkeaineyliherkkyys. Dermatiitti-termiin sisältyvät suositellut termit dermatiitti, allerginen dermatiitti ja kesivä dermatiitti.

^b Kuvaa sellaisten laboratoriolöydösten (ei ilmoitettujen haittavaikutusten) määrää, jotka liittyvät punasolujen keskimääräisen tilavuuden suurenemiseen lähtötilanteesta viitearvon ylärajaa suuremmaksi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologinen toksisuus

Anemia ja muut hematologiset toksisuudet olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä (CTCAE-astetta 1 tai 2), mutta CTCAT-asteen 3 ja sitäkin vaikeampia tapahtumia ilmoitettiin. Anemia oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutus. Mediaaniaika anemian ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli noin 4 viikkoa (vähintään CTCAE-asteen 3 tapahtumien kohdalla noin 7 viikkoa). Anemia hoidettiin keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta (ks. kohta 4.2) ja tarvittaessa käyttämällä verensiirtoja. SOLO2-tutkimuksessa anemiaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 43,6 % (vähintään CTCAE-asteen 3 haittavaikutusten ilmaantuvuus 19,5 %), ja hoito keskeytettiin 16,9 %:lla tutkittavista, annosta pienennettiin 8,2 %:lla tutkittavista ja hoito lopetettiin 3,1 %:lla tutkittavista anemian vuoksi. 17,9 % olaparibia saaneista potilaista tarvitsi ainakin yhden verensiirron. Olaparibin ja hemoglobiiniarvon laskun välillä on osoitettu olevan altistus-vasteyhteys. Lynparza-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahden CTCAE-asteen muutoksen (pienenemisen) ilmaantuvuus oli hemoglobiinin osalta 20 %, absoluuttisten neutrofiliarvojen osalta 15 %, verihiutaleiden osalta 5 %, lymfosyyttien osalta 30 % ja leukosyyttien osalta 20 % (kaikki prosenttiluvut ovat likiarvoja).

Punasolujen keskimääräisen tilavuuden suurenemisen ilmaantuvuus lähtötilanteessa todetusta pienestä tai normaalista arvosta viitearvon ylärajaa (ULN) suuremmaksi oli noin 55 %. Arvot näyttivät palautuvan normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen eikä kliinisiä seurauksia näyttänyt olevan.

Täydellisen veren kuvan tutkimista suositellaan hoidon aloitusvaiheessa ja jatkossa kerran kuukaudessa hoidon ensimmäisten 12 kuukauden aikana sekä tämän jälkeen määrääjain kaikkien parametrien kliinisesti merkittävien muutosten seuraamiseksi. Muutokset saattavat edellyttää hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä ja/tai lisähoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muut laboratoriolöydökset

Lynparza-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen verrattuna vähintään kahden CTCAE-asteen muutoksen (suurenemisen) ilmaantuvuus oli veren kreatiniinipitoisuuden osalta noin 15 %. Kaksoissokkoutetusta lumekontrollidista tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että lähtötilanteeseen verrattuna 23 %:iin asti suurentunut mediaani säilyi yhtä suurena ajan kuluessa ja palautui lähtötasolle, kun hoito lopetettiin, eikä selviä kliinisiä jälkiseurauksia havaittu. Kreatiniiniarvot olivat lähtötilanteessa 90 %:lla potilaista CTCAE-astetta 0, ja 10 %:lla potilaista CTCAE-astetta 1.

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointia raportoitiin yleensä hyvin varhaisessa vaiheessa ja useimmilla potilailla sitä ilmeni ensimmäisen kerran ensimmäisen Lynparza-hoitokuukauden aikana. Oksentelua raportoitiin varhaisessa vaiheessa, ja useimmilla potilailla sitä ilmeni ensimmäisen kerran kahden ensimmäisen Lynparza-hoitokuukauden aikana. Sekä pahoinvoinnin että oksentelun ilmoitettiin olevan useimmilla potilailla ajoittaista ja sitä voitiin hoitaa keskeyttämällä lääkkeen antaminen, pienentämällä annosta ja/tai käyttämällä pahoinvointilääkitystä. Ennaltaehkäisevää pahoinvointilääkitystä ei tarvittu.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Muut erityisryhmät

lääkäistä (vähintään 75-vuotiaista) potilaista ja muista kuin kaukaasialaisista potilaista on saatavilla vain vähän turvallisuustietoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Olaparibin yliannostuksesta on vain vähän tietoa. Odottamattomia haittavaikutuksia ei raportoitu pienellä potilasjoukolla, joka otti olaparibitabletteja enintään 900 mg:n annoksen vuorokaudessa kahden päivän ajan. Yliannostuksen oireita ei ole varmistettu eikä Lynparza-valmisteen yliannostukseen ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen tapahtuessa lääkärin on annettava potilaalle tavanomaista tukihoidoa sekä oireiden mukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeet, muut antineoplastiset lääkkeet, ATC-koodi: L01XX46

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Olaparibi on voimakas ihmisen poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymien (PARP-1, PARP-2 ja PARP-3) estäjä ja sen on osoitettu estävän tiettyjen kasvainsolulinjojen kasvua *in vitro* ja kasvaimen kasvua *in vivo* joko yksinään käytettynä tai yhdistelmänä vakiintuneiden solunsalpaajahoidojen kanssa.

PARP:ejä tarvitaan DNA:n yhden juosteen katkoksen tehokkaaseen korjaukseen, ja PARP:in avulla tapahtuvan korjauksen tärkeänä edellytyksenä on, että kromatiinin muuntumisen jälkeen PARP muuntaa itse itsensä ja irtoaa DNA:sta, mikä helpottaa emäksen poistokorjausjärjestelmän (base excision repair, BER) entsyymien pääsyä DNA:han. Kun olaparibi sitoutuu DNA:han liittyneen PARP:in aktiiviseen kohtaan, se estää PARP:in irtoamisen ja vangitsee sen DNA:han estäen siten DNA:n korjauksen. Replikoituvissa soluissa tämä johtaa myös DNA:n kaksoiskierteen katkoksen muodostumiseen, kun replikaatiohaarukat kohtaavat PARP-DNA-addukteja. Normaaleissa soluissa korjaus homologisella rekombinaatiolla (homologous recombination repair, HRR) on tehokas näiden DNA:n kaksoiskierteen katkoksen korjauksessa. Jos kyseessä on syöpä, jossa homologisella rekombinaatiolla tapahtuvan korjauksen toiminnan kannalta oleelliset komponentit, kuten *BRCA1* tai -2, puuttuvat, DNA:n kaksoiskierteen katkokset eivät voi korjautua tarkasti tai tehokkaasti. Sen sijaan aktivoituvat vaihtoehtoiset ja virheille alttiit reitit, kuten klassinen ei-homologinen säikeiden päiden yhteenliittäminen (nonhomologous end joining, NHEJ), mikä lisää genomien epävakaaisuutta. Useiden replikaatiosyklien jälkeen genomien epävakaasus voi saavuttaa sietämättömän tason ja aiheuttaa syöpäsolun kuoleman, koska syöpäsolujen DNA-vauriokuorma on jo normaaleihin soluihin nähden suuri. Jos *BRCA1*- tai *BRCA2*-mutaatioita ei ole, muut mekanismit saattavat vaarantaa HRR-reitin, mutta syynä olevaa poikkeavuutta ja sen penetranssia ei ole täysin selvitetty. Täysin toimivan HRR-reitin puuttuminen on eräs keskeisistä platinaherkkyiden määräävistä tekijöistä munasarja- ja muissa syövässä.

In vivo -malleissa, joissa *BRCA1* tai *BRCA2* toimii puutteellisesti, olaparibin antaminen platinahoidon jälkeen hidasti kasvaimen etenemistä ja pidensi kokonaiselinaikaa pelkkään platinahoitoon verrattuna. Tämän vaikutuksen todettiin korreloivan olaparibiyläpitohoitoon keston kanssa.

BRCA1- ja *BRCA2*-mutaation toteaminen

Jos *BRCA1/2*-mutaatiostatus määritellään, määrittäminen pitää tehdä käyttämällä validoitua testimenetelmää laboratoriossa, jolla on kokemusta tällaisista määrittämisistä.

Potilaille, joilla on rintasyövän alttiuserä 1 tai 2 (*BRCA1/2*) mutaatioita, on annettava geneettistä neuvontaa paikallisten säädösten mukaisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

SOLO2-tutkimus (D0816C00002)

Olaparibin turvallisuutta ja tehoa ylläpitohoitona tutkittiin vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut platinaherkkä munasarja-, munanjohdin- tai primaari peritoneaalinen syöpä ja ituradan *BRCA1/2*-

mutaatio. Tutkimuksessa verrattiin taudin etenemiseen asti annetun Lynparza-ylläpitohoidon (300 mg [kaksi 150 mg :n tablettia] kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa lumehoitoon nähden 295 potilaalla, joilla oli korkean pahanlaatuisuusasteen seroosi tai endometrioidi uusiutunut platinaherkkä munasarjasyöpä (satunnaistamissuhde 2:1 : 196 sai olaparibia ja 99 lumelääkettä) ja joiden vaste säilyi platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen (täydellinen vaste [CR] tai osittainen vaste [PR]).

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka olivat saaneet ainakin kaksi platinaa sisältävää hoitojaksoa ja joiden tauti oli uusiutunut yli 6 kuukauden kuluttua viimeistä edellisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Potilaat eivät olleet voineet saada aiemmin olaparibia tai muuta PARP:n estäjää. Potilaat olivat voineet saada aiemmin bevasitsumabia, mutta ei kuitenkaan välittömästi satunnaistamista edeltävän hoitojakson aikana.

Kaikilla potilailla oli lähtötilanteessa saatu näyttöä ituradan *BRCAl/2*-mutaatiosta (*gBRCAl/2m*). Potilaat, joilla oli *BRCAl/2*-mutaatioita, tunnistettiin joko verinäytteestä tehtävällä ituratatutkimuksella käyttämällä paikallista testiä tai Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® -testiä tai tutkimalla kasvainnäyte käyttämällä paikallista testiä. 4,7 %:lla (14/295) satunnaistetuista potilaista todettiin *BRCAl/2*-geenien laajoja uudelleenjärjestyksiä.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot olivat yleisesti hyvin samankaltaiset olaparibi- ja lumelääkehaaroissa. Mediaani-ikä molemmissa haaroissa oli 56 vuotta. Munasarjasyöpä oli primaarikasvain yli 80 %:lla potilaista. Yleisin histologinen tyyppi oli seroosi (yli 90 %), endometrioidia histologiaa ilmoitettiin 6 %:lla potilaista. 55 % olaparibihaaran potilaista oli saanut ainoastaan kahta aiemman linjan hoitoa, ja 45 % oli saanut vähintään kolme aiemman linjan hoitoa. 61 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut ainoastaan kahta aiemman linjan hoitoa, ja 39 % oli saanut vähintään kolme aiemman linjan hoitoa. Suurimmalla osalla (81 %) potilaista ECOG-suorituskykyastemäärä oli 0. Aikaväli, jolloin platinapohjaista hoitoa ei annettu, oli 60 %:lla potilaista > 12 kuukautta ja 40 %:lla potilaista > 6 – 12 kuukautta. Aiempaan platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon saatu vaste oli 47 %:lla potilaista täydellinen ja 53 %:lla osittainen. 17 % olaparibihaaran ja 20 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut aiemmin bevasitsumabia.

Ensisijainen päätemuuttuja oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi tutkijalääkäri käyttämällä RECIST 1.1 -kriteerejä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Toissijaisia tehoa koskevia päätemuuttujia olivat aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan (PFS2), kokonaiselinaika (OS), aika satunnaistamisesta hoidon lopettamiseen tai kuolemaan (TDT), aika satunnaistamisesta ensimmäiseen seuraavaan syöpähoitoon tai kuolemaan (TFST), aika satunnaistamisesta toisen seuraavan syöpähoidon alkuun tai kuolemaan (TSST) ja terveyteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin osoittamalla tutkijalääkärin arvioiman etenemisvapaan elinajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen olaparibia saaneilla tutkittavilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna riskisuhteella (HR) 0,30 (95 %:n luottamusväli 0,22–0,41; $p < 0,0001$; mediaani olaparibiryhmässä 19,1 kuukautta ja lumeryhmässä 5,5 kuukautta). Tutkijalääkärin tekemää etenemisvapaata elinaikaa koskevaa arviota tuki sokkoutetun riippumattoman radiologin keskitetysti tekemä etenemisvapaata elinaikaa koskeva arvio (riskisuhde 0,25; 95 %:n luottamusväli 0,18–0,35; $p < 0,0001$; mediaani olaparibia saaneilla 30,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 5,5 kuukautta). Kahden vuoden kohdalla 43 %:lla olaparibia saaneista potilaista tauti ei ollut edelleenkään edennyt, lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava osuus oli vain 15 %.

Taulukossa 2 ja kuvassa 1 on esitetty yhteenveto tutkimuksen SOLO2 ensisijaista tavoitetta koskevasta hoitotuloksesta potilailla, joilla oli uusiutunut platinaherkkä *gBRCAl/2m*-munasarjasyöpä.

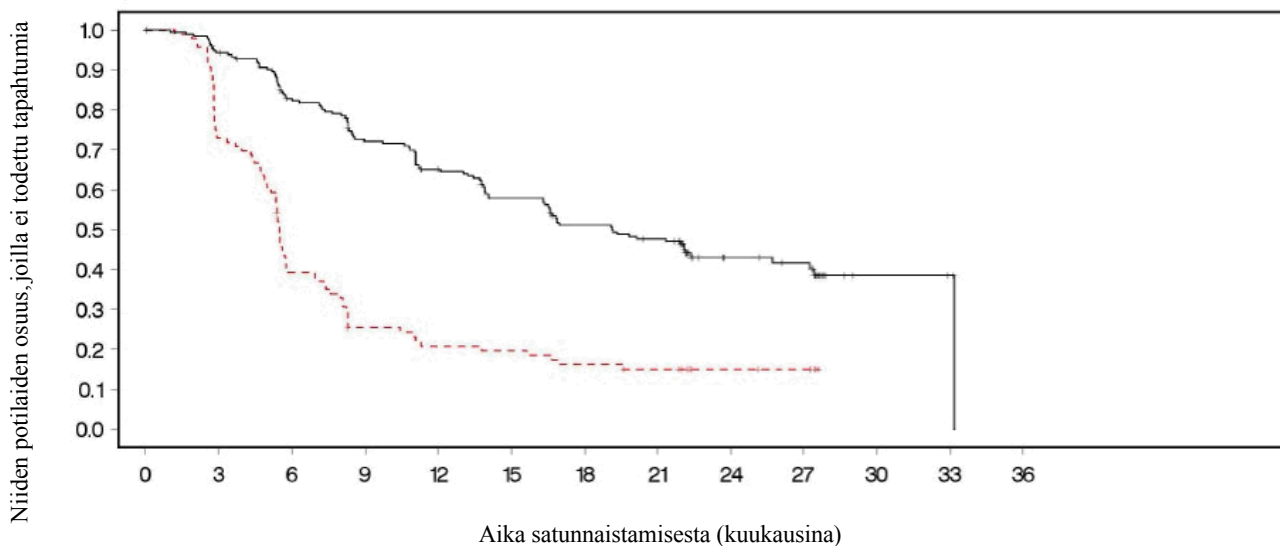
Taulukko 2 Yhteenveto tutkimuksen SOLO2 ensisijaista tavoitetta koskevasta hoitotuloksesta uusiutunutta platinaherkkää *gBRCA1/2m*-munasarjasyöpää sairastavilla potilailla

	Olaparibi 300 mg tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke
PFS (maturiteetti 63 %)		
Tapahtumien määrä: Potilaiden kokonaismäärä (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	19,1 (16,3–25,7)	5,5 (5,2–5,8)
HR (95 %:n luottamusväli) ^a	0,30 (0,22–0,41)	
p-arvo (kaksitahoinen)	p < 0,0001	

^a HR = Riskisuhde. Arvo, joka on < 1, suosii olaparibia. Analyysi tehtiin käyttämällä log-rank-testiä, jossa oli stratifiointitekijöinä vaste aiemmalle platinasolunsalpaajahoidolle (täydellinen tai osittainen vaste) ja aika taudin etenemiseen (> 6 – 12 kuukautta ja > 12 kuukautta) viimeistä edellisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä.

PFS: Etenemisvapaa elin aika.

Kuva 1 SOLO2: Kaplan-Meier-käyrä etenemisvapaalle elinajalle uusiutunutta platinaherkkää *gBRCA1/2m*-munasarjasyöpää sairastavilla potilailla (maturiteetti 63 %, tutkijan arvio)



----- Lumelääke 2 x vrk ----- Olaparibi 300 mg 2 x vrk

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparibi 300 mg 2 x vrk
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Lumelääke 2 x vrk

2 x vrk: kaksi kertaa vuorokaudessa

Toissijaisille päätemuuttujille TFST ja PFS2 osoitettiin pysyvä ja tilastollisesti merkitsevä paraneminen olaparibihaarassa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 3).

Taulukko 3 Yhteenveto tutkimuksen SOLO2 keskeisistä toissijaista tavoitetta koskeneista hoitotuloksista potilailla, joilla oli uusiutunut platinaherkkää *gBRCA1/2m*-munasarjasyöpä

	Olaparibi 300 mg tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke
TFST (maturiteetti 58 %)		
Tapahtumien määrä: Potilaiden kokonaismäärä (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	27,9 (22,6–NR)	7,1 (6,3–8,3)

	Olaparibi 300 mg tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke
HR (95 %:n luottamusväli) ^a	0,28 (0,21–0,38)	
p-arvo* (kaksitahoinen)	p < 0,0001	
PFS2 (maturiteetti 40 %)		
Tapahtumien määrä: Potilaiden kokonaismäärä (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	NR (24,1–NR)	18,4 (15,4–22,8)
HR (95 %:n luottamusväli) ^a	0,50 (0,34–0,72)	
p-arvo (kaksitahoinen)	p = 0,0002	

* Ei otettu huomioon kerrannaisuutta

^a HR = Riskisuhde. Arvo, joka on < 1, suosii olaparibia. Analyysi tehtiin käyttämällä log-rank-testiä, jossa oli stratifointitekijöinä vaste aiemmalle platinasolunsalpaajahoidolle (täydellinen tai osittainen vaste) ja aika taudin etenemiseen (> 6 – 12 kuukautta ja > 12 kuukautta) viimeistä edellisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä.

NR: ei saavutettu; PFS2: Aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan; TFST: Aika satunnaistamisesta ensimmäisen seuraavan hoidon alkun tai kuolemaan.

Lynparza-haarassa objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 41 % ja lumelääkehaarassa 17 % potilailla, joilla oli tutkimuksessa aloittaessaan mitattavissa oleva sairaus (lähtötilanteen valitut kohde leesiot). Lynparza-hoitoa saaneista potilaista, joilla oli tutkimuksessa aloittaessaan näyttöä sairaudesta (lähtötilanteen valitut kohde leesioit tai muut leesioit), 15,0 % saavutti täydellisen vasteen. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 9,1 %.

Kun etenemisvapaa elinaika analysoitiin, hoidon keston mediaani oli 19,4 kuukautta olaparibihaarassa ja 5,6 kuukautta lumelääkehaarassa. Suurin osa potilaista jatkoi aloitusannoksella 300 mg olaparibia kaksi kertaa vuorokaudessa. Haittatapahtuman vuoksi lääkkeen käytön keskeytti 45,1 %, annosta pienennettiin 25,1 %:lla potilaista ja lääkkeen käytön lopetti 10,8 %. Lääkkeen käyttö keskeytettiin useimmiten ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana ja annosta pienennettiin useimmiten ensimmäisten 3–6 hoitokuukauden aikana. Yleisimmät käytön keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat anemia, pahoinvointi ja oksentelu.

Potilaiden ilmoittamia hoitotuloksia koskevat tiedot eivät viittaa eroihin olaparibi- ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä, mikä arvioitiin FACT-O-analyysin (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian) tutkimustulosindeksin (Trial Outcome Index, TOI) muutoksena lähtötilanteeseen nähden.

Tutkimus 19 (D0810C00019)

Olaparibin turvallisuutta ja tehoa platinaherkän munasarjasyövän, munanjohdin ja primaari peritoneaalinen syöpä mukaan lukien, ylläpitohoitona tutkittiin laajassa vaiheen II satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kaksi platinaa sisältävää hoitopaksoa (tutkimus 19). Tutkimuksessa verrattiin taudin etenemiseen asti kapseleina annetun Lynparza-ylläpito-hoidon (400 mg [kahdeksan 50 mg:n kapselia] kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa lumehoittoon nähden 265 potilaalla (136 sai olaparibia ja 129 lumelääkettä), joilla oli platinaherkkä korkean pahanlaatuisuusasteen seroosi munasarjasyöpä ja joiden vaste säilyi platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen (täydellinen tai osittainen vaste). Ensisijainen päätemuuttuja oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi tutkijalääkäri käyttämällä RECIST 1.0 -kriteerejä. Toissijaisia tehoa koskevia päätemuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS), taudin hallinnan aste (disease control rate, DCR), joka määriteltiin varmistettuna CR/PR + SD (stable disease, vakaa tauti), terveyteen liittyvä elämänlaatu (health related quality of life, HRQoL) ja sairauteen liittyvät oireet. TFST- ja TSST-päätemuuttujista tehtiin myös eksploraatiiviset analyysit.

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden tauti oli uusiutunut yli 6 kuukauden kuluttua viimeistä edellisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Tutkimukseen mukaan ottamiseksi ei tarvittu näyttöä *BRCA1/2*-mutaatiosta (osalla potilaista *BRCA*-mutaatiostatus määritettiin jälkikäteen). Potilaat eivät olleet voineet saada aiemmin olaparibia tai muuta PARP:n estäjää. Potilaat olivat voineet saada aiemmin bevasitumabia, mutta ei kuitenkaan välittömästi

satunnaistamista edeltävän hoitajakson aikana. Uusintahito olaparibilla ei ollut sallittu, jos tauti eteni olaparibihoiton aikana.

Potilaat, joilla oli *BRCA1/2*-mutaatioita, tunnistettiin joko verinäytteestä tehtävällä ituratatutkimuksella käyttämällä paikallista testiä tai Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*[®] -testiä tai tutkimalla kasvainnäyte käyttämällä Foundation Medicine -yrityksen suorittamaa testiä. 7,4 %:lla (10/136) satunnaistetuista potilaista todettiin *BRCA1/2*-geenien laajoja uudelleenjärjestymiä.

Demografiset tiedot ja lähtötilan tiedot olivat yleisesti hyvin samankaltaiset olaparibi- ja lumelääkehaaroissa. Mediaani-ikä molemmissa haaroissa oli 59 vuotta. Munasarjasyöpä oli primaarikasvain 86 %:lla potilaista. 44 % olaparibihaaran potilaista oli saanut ainoastaan kahta aiemman linjan hoitoa, ja 56 % oli saanut vähintään kolme aiemman linjan hoitoa. 49 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut ainoastaan kahta aiemman linjan hoitoa, ja 51 % oli saanut vähintään kolme aiemman linjan hoitoa. Suurimmalla osalla (77 %) potilaista ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0. Aikaväli, jolloin platinapohjaista hoitoa ei annettu, oli 60 %:lla potilaista > 12 kuukautta ja 40 %:lla potilaista > 6 – 12 kuukautta. Aiempaan platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon saatu vaste oli 45 %:lla potilaista täydellinen ja 55 %:lla osittainen. 6 % olaparibihaaran ja 5 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut aiemmin bevasitsumabia.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin osoittamalla etenemisvapaan elinajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen olaparibia saaneilla tutkittavilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna kokonaispopulaatiossa riskisuhteella 0,35 (95 %:n luottamusväli 0,25–0,49; $p < 0,00001$; mediaani olaparibia saaneilla 8,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 4,8 kuukautta). Kokonaiselinajan lopullisessa analyysissä (viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016), kun maturiteetti oli 79 %, olaparibin ja lumelääkkeen välisen vertailun riskisuhte oli 0,73 (95 %:n luottamusväli 0,55–0,95; $p = 0,02138$ [etukäteen määritellyä merkitsevyytasoa $< 0,0095$ ei saavutettu]; mediaani olaparibia saaneilla oli 29,8 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 27,8 kuukautta). Olaparibia saaneiden ryhmässä potilaista 23,5 % ($n = 32/136$) jatkoi hoitoa vähintään 2 vuoden ajan verrattuna 3,9 %:iin ($n = 5/128$) lumelääkeryhmän potilaista. Vaikka potilasmäärät olivat pieniä, olaparibiryhmän potilaista 13,2 % ($n = 18/136$) jatkoi hoitoa vähintään 5 vuoden ajan verrattuna 0,8 %:iin ($n = 1/128$) lumelääkeryhmän potilaista.

Ennalta suunnitellussa alaryhmäanalyysissä todettiin, että potilaat, joilla oli *BRCA1/2*-mutaatio ja munasarjasyöpä ($n = 136$, 51,3 %, sisälsi 20 potilasta, joiden kasvaimessa oli todettu somaattinen *BRCA1/2*-mutaatio), muodostivat alaryhmän, joka hyötyi kliinisesti eniten monoterapiana annetusta olaparibiylläpitoitohoidosta. Hyötyä havaittiin myös potilailla, joilla oli villityypin *BRCA1/2* tai -*BRCA1/2*-variantti, jonka merkitys oli epäselvä (variants of uncertain significance, VUS) (*BRCA1/2wt/VUS*), vaikkakin voimakkuudeltaan vähäisempää. Alaryhmäanalyysien ei ollut suunniteltu sisältävän useita testejä.

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto tutkimuksen 19 ensisijaista tavoitetta koskeneesta hoitotuloksesta potilailla, joilla oli uusiutunut platinaherkkä *BRCA1/2*-mutaatio- ja *BRCA1/2wt/VUS*-munasarjasyöpä, ja taulukossa 4 ja kuvassa 2 kaikilla potilailla.

Taulukko 4 Yhteenveto tutkimuksen 19 ensisijaista tavoitetta koskeneesta hoitotuloksesta kaikilla potilailla ja uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on *BRCA1/2*-mutaatio ja *BRCA1/2wt/VUS*

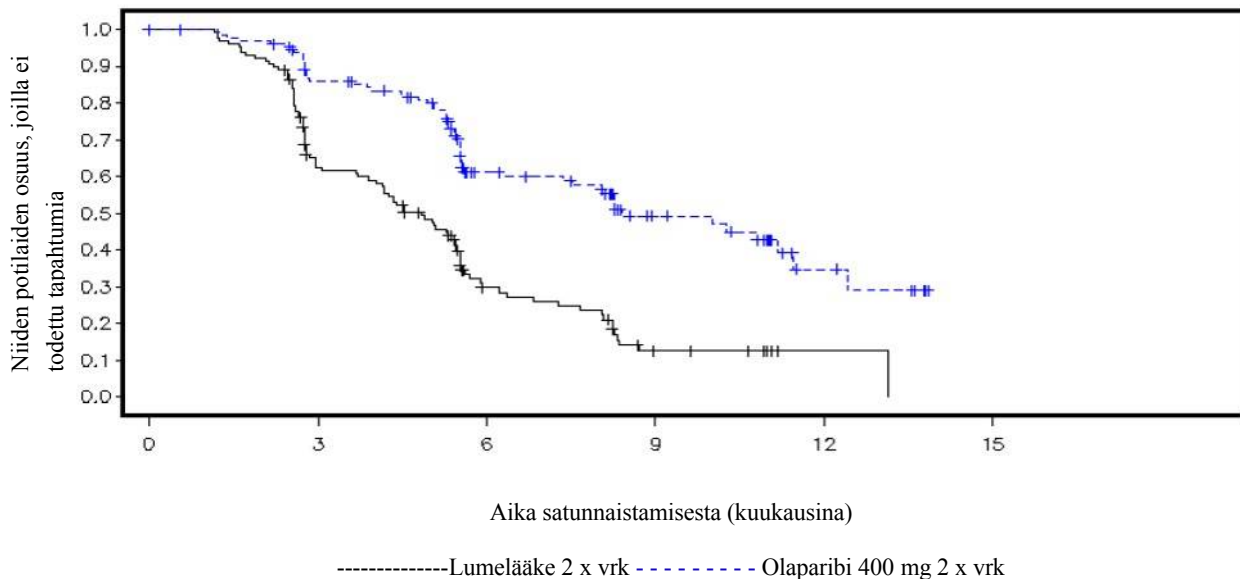
Kaikki potilaat ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutaatio		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
Olaparibi	Lumelääke	Olaparibi	Lumelääke	Olaparibi	Lumelääke
400 mg kapseli		400 mg kapseli		400 mg kapseli	
kaksi kertaa		kaksi kertaa		kaksi kertaa	
vuorokaudessa		vuorokaudessa		vuorokaudessa	
PFS – viimeinen tiedonkeruupäivä 30.6.2010					

	Kaikki potilaat ^a		<i>BRCA1/2</i> -mutaatio		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke
Tapahtumien määrä: Potilaiden kokonaismäärä (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %-n luottamusväli)	8,4 (7,4–11,5)	4,8 (4,0–5,5)	11,2 (8,3–NR)	4,3 (3,0–5,4)	7,4 (5,5–10,3)	5,5 (3,7–5,6)
HR (95 %-n luottamusväli) ^b	0,35 (0,25–0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34–0,85)	
p-arvo (kaksitahoinen)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

^a Kaikki potilaat sisälsi seuraavat alaryhmät: *BRCA1/2*-mutaatio, *BRCA1/2wt/VUS*- ja *BRCA1/2*-status tuntematon (11 potilasta, joiden status oli tuntematon, eivät sisälly taulukkoon erillisenä alaryhmänä).

^b HR = Riskisuhde. Arvo, joka on < 1, suosii olaparibia. Analyysi tehtiin käyttämällä Coxin suhteellisen hasardin mallia, jossa huomioon otettavia tekijöitä olivat hoito, etninen tausta, platinaherkkyys ja viimeiseen platinahoitoon saatu vaste. NR: ei saavutettu; PFS: Etenemisvapaa elinaika.

Kuva 2 Tutkimus 19: Kaplan-Meier-käyrä etenemisvapaalle elinajalle täydellisessä analyysisarjassa (maturiteetti 58 %, tutkijan arvio), viimeinen tiedonkeruupäivä 30.6.2010



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä:

136	106	53	24	7	0	Olaparibi 400 mg 2 x vrk
129	72	24	7	1	0	Lumelääke

2 x vrk: kaksi kertaa vuorokaudessa

Taulukossa 5 on esitetty yhteenveto tutkimuksen 19 keskeisistä toissijaista tavoitetta koskeneista hoitotuloksista potilailla, joilla oli uusiutunut platinaherkkä *BRCA1/2*-mutaatio- ja *BRCA1/2wt/VUS*-munasarjasyöpä, ja taulukossa 5 ja kuvassa 3 kaikilla tutkimuksen 19 potilailla.

Taulukko 5 Yhteenvedo tutkimuksen 19 keskeisistä toissijaista tavoitetta koskeneista hoitotuloksista kaikilla potilailla ja uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on *BRCA1/2*-mutaatio ja *BRCA1/2wt/VUS*

Kaikki potilaat^a		<i>BRCA1/2</i>-mutaatio		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>		
Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Olaparibi 400 mg kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	
OS - viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016						
Tapahtumien määrä:	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Potilaiden kokonaismäärä (%)						
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	29,8 (26,9–35,7)	27,8 (24,9–33,7)	34,9 (29,2–54,6)	30,2 (23,1–40,7)	24,5 (19,8–35,0)	26,6 (23,1–32,5)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57–1,25)	
p-arvo* (kaksitahoinen)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016						
Tapahtumien määrä:	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Potilaiden kokonaismäärä (%)						
Mediaaniaika (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	13,3 (11,3–15,7)	6,7 (5,7–8,2)	15,6 (11,9–28,2)	6,2 (5,3–9,2)	12,9 (7,8–15,3)	6,9 (5,7–9,3)
HR (95 %:n luottamusväli) ^b	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22–0,49)		0,45 (0,30–0,66)	
p-arvo* (kaksitahoinen)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

* Alaryhmäanalyysien ei ollut suunniteltu sisältävän useita testejä eikä kaikkien potilaiden TFST-päätemuuttujien arviointia ollut suunniteltu.

^a Kaikki potilaat sisälsi seuraavat alaryhmät: *BRCA1/2*-mutaatio, *BRCA1/2wt/VUS*- ja *BRCA1/2*-status tuntematon (11 potilasta, joiden status oli tuntematon, eivät sisälly taulukkoon erillisenä alaryhmänä).

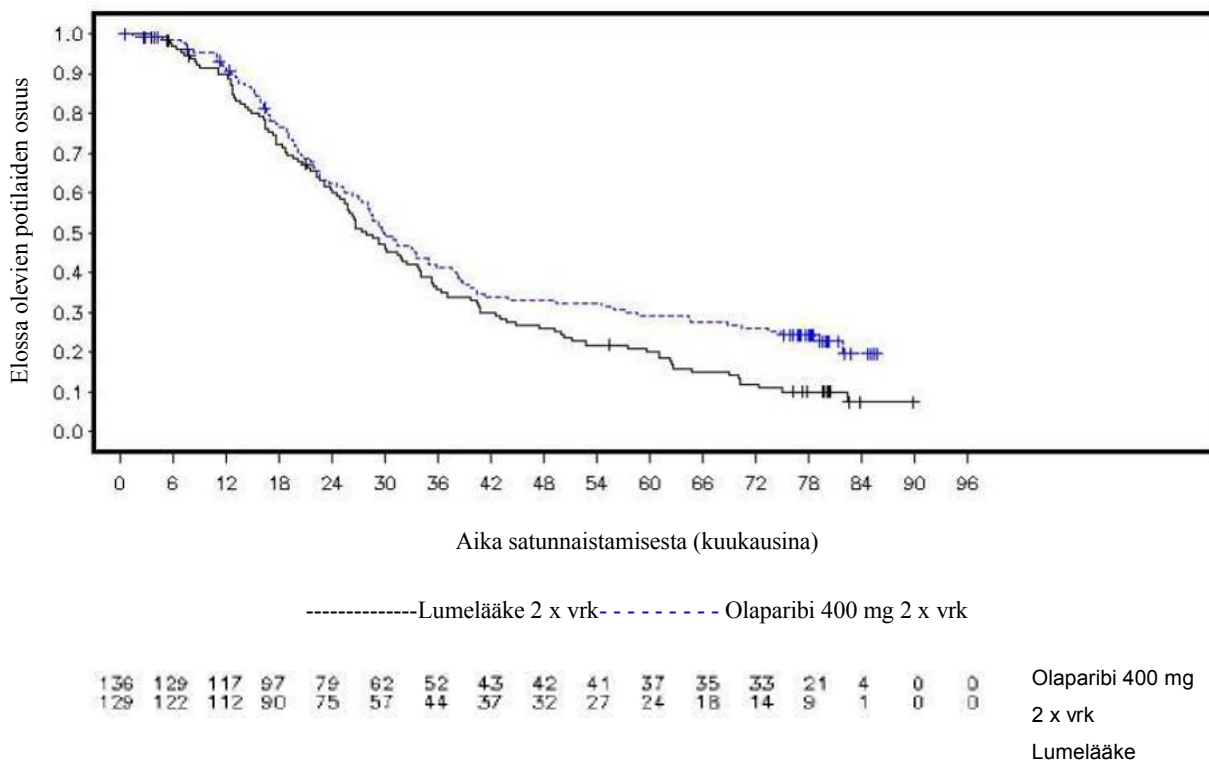
^b HR = Riskisuhde. Arvo, joka on < 1, suosii olaparibia. Analyysi tehtiin käyttämällä Coxin suhteellisen hasardin mallia, jossa huomioon otettavia tekijöitä olivat hoito, etninen tausta, platinaherkkyys ja viimeiseen platinahoitoon saatu vaste.

^c Noin neljäsosa lumelääkettä saaneista ja *BRCA*-mutaatioalaryhmään kuuluvista potilaista (14/62; 22,6 %), sai myöhemmin PARP:n estäjää.

OS: Kokonaiselinaika; TFST: Aika satunnaistamisesta ensimmäisen seuraavan hoidon alkuun tai kuolemaan.

Kuva 3

Tutkimus 19: Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajalle täydellisessä analyysisarjassa (maturiteetti 79 %), viimeinen tiedonkeruupäivä 9.5.2016



2 x vrk: kaksi kertaa vuorokaudessa

Kun etenemisvapaa elinaika analysoitiin, hoidon keston mediaani oli 8 kuukautta olaparibihaarassa ja 4 kuukautta lumelääkehaarassa. Suurin osa potilaista jatkoi aloitusannoksella 400 mg olaparibia kaksi kertaa vuorokaudessa. Haittatapahtuman vuoksi lääkkeen käytön keskeytti 34,6 %, annosta pienennettiin 25,7 %:lla potilaista ja lääkkeen käytön lopetti 5,9 %. Lääkkeen käyttö keskeytettiin ja annosta pienennettiin useimmiten ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana. Yleisimmät käytön keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi, anemia, oksentelu, neutropenia ja väsymys. Anemiaan liittyneiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 22,8 % (7,4 % haittavaikutuksilla, joiden CTCAE-aste oli vähintään 3).

Potilaiden ilmoittamia hoitotuloksia koskevat tiedot eivät viittaa eroihin olaparibi- ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä, mikä mitattiin sillä, miten paljon tutkimustulosindeksi (Trial Outcome Index, TOI) ja FACT-O-kokonaispistemäärä (Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score) parani tai huononi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lynparza-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien munasarjasyöpää sairastavien potilasryhmien kohdalla (lukuun ottamatta rabdomyosarkoomaa ja itusolukasvaimia) (ks. kohta 4.2 tiedoksi pediatrien potilaiden hoidosta).

5.2 Farmakokinetiikka

300 mg:n annoksena annetun olaparibitabletin farmakokinetiikalle ovat tunnusomaisia noin 7 l/h:n näennäinen plasmapuhdistuma, noin 158 l:n näennäinen jakautumistilavuus ja 15 tunnin terminaalinen puoliintumisaika. Useita annoksia käytettäessä AUC-kumulaatiosuhteen havaittiin olevan 1,8 ja farmakokinetiikka vaikutti olevan jonkin verran ajasta riippuvaista.

Imeytyminen

Suun kautta tablettina annettu olaparibi (2 x 150 mg) imeytyy nopeasti ja mediaanihuippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti 1,5 tunnin kuluttua antamisesta.

Olaparibin antaminen samanaikaisesti ruuan kanssa pienensi sen imeytymisnopeutta (t_{\max} viivästyi 2,5 tunnilla ja C_{\max} pieneni noin 21 %), mutta ei merkittävästi vaikuttanut imeytyneen olaparibin määrään (AUC suureni 8 %). Tämän vuoksi Lynparza voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

In vitro plasma proteiineihin sitoutuminen on noin 82 % 10 µg/ml pitoisuudella, joka on suunnilleen C_{\max} .

Olaparibin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli annoksesta riippuvaista; sitoutunut fraktio oli noin 91 % 1 µg/ml pitoisuudella ja se pieneni 82 %:iin 10 µg/ml pitoisuudella ja 70 %:iin 40 µg/ml pitoisuudella. Puhdistettuja proteiineja sisältävissä liuoksissa albumiiniin sitoutunut olaparibifraktio oli noin 56 % eikä se ollut riippuvainen olaparibipitoisuuksista. Samalla analyysillä mitattuna happamaan alfa-1-glykoproteiiniin sitoutunut fraktio oli 29 % 10 µg/ml pitoisuudella, ja sitoutumisella oli taipumus vähentyä suuremmilla pitoisuuksilla.

Biotransformaatio

CYP3A4:n ja CYP3A5:n on osoitettu *in vitro* olevan olaparibin metaboloitumisesta ensisijaisesti vastaavia entsyymejä (ks. kohta 4.5).

Annettaessa naispotilaille suun kautta ^{14}C -olaparibia suurin osa (70 %) verenkierron radioaktiivisuudesta plasmassa aiheutui muuttumattomasta olaparibista ja se oli pääkomponenttina sekä virtsassa (15 % annoksesta) että ulosteessa (6 % annoksesta). Olaparibi metaboloituu laajasti. Suurin osa metaboliasta johtuu hapetusreaktioista, jonka jälkeen osalle muodostuneista komponenteista tapahtuu glukuronidi- tai sulfaattikonjugaatio. Plasmasta todettiin 20, virtsasta 37 ja ulosteesta 20 metaboliittia. Suurin osa niistä vastasi < 1 %:a annetusta lääkkeestä. Merkittävimmät komponentit verenkierrossa olivat piperatsin-3-ol-ryhmä, jonka rengas oli avautunut, ja kaksi metaboliittia, joille oli tapahtunut mono-oksigenaatio (noin 10 % kumpaakin). Toinen näistä metaboliiteista oli myös päämetaboliitti kuonaeritteissä (6 % virtsan ja 5 % ulosteen radioaktiivisuudesta).

Olaparibi esti *in vitro* vain vähän tai ei lainkaan UGT2B7:ää tai CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2D6:ta tai CYP2E1:tä eikä sen odoteta olevan minkään näiden CYP-entsyymien kliinisesti merkittävä ajasta riippuvainen estäjä. Olaparibi esti UGT1A1:tä *in vitro*, mutta fysiologiaan perustuvat farmakokineettiset mallinnukset viittaavat siihen, että tällä ei ole kliinistä merkitystä. *In vitro* olaparibi on P-glykoproteiinin (effluksikuljettajaproteiini) substraatti, mutta tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

In vitro -tiedot myös osoittavat, että olaparibi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, BCRP:n tai MRP2:n substraatti ja että se ei ole OATP1B3:n, OAT1:n tai MRP2:n estäjä.

Eliminaatio

^{14}C -olaparibin kerta-annoksen jälkeen noin 86 % annostellusta radioaktiivisuudesta pystyttiin toteamaan 7 vuorokauden keräysjakson aikana, noin 44 % virtsasta ja noin 42 % ulosteesta. Suurin osa materiaalista erittyi metaboliitteina.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä potilaan ikä, paino tai rotu (kaukaasialaiset ja japanilaiset potilaat mukaan lukien) eivät olleet merkitseviä kovariaatteja.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 24 % ja C_{\max} -arvo 15 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lynparza-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 44 % ja C_{\max} -arvo 26 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lynparza-annoksen muuttamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Tietoa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ei ole.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni 15 % ja C_{\max} -arvo 13 % ja potilailla, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B), AUC-arvo suureni 8 % ja C_{\max} -arvo pieneni 13 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lynparza-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Tietoja ei ole potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla ei ole tehty olaparibin farmakokinetiikkaa selvittäviä tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Olaparibilla ei todettu mutageenista vaikutusta, mutta se oli klastogeeninen nisäkässoluissa *in vitro*. Rotille suun kautta annettuna olaparibi indusoi mikrotumia luuytimessä. Tämä klastogeenisuus vastaa olaparibin tunnettua farmakologiaa ja viittaa mahdolliseen genotoksiseen vaikutukseen ihmisessä.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Kuusi kuukautta kestäneissä rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista olaparibin suun kautta annetut vuorokausiannokset olivat hyvin siedettyjä. Toksisuuden merkittävin ensisijainen kohde-elin molemmissa lajeissa oli luuydin ja tällaiseen toksisuuteen liittyi muutoksia perifeerisissä hematologisissa parametreissa. Nämä muutokset korjaantuivat 4 viikon kuluessa olaparibin annon lopettamisesta. Rotilla havaittiin myös hyvin vähäisiä degeneratiivisia vaikutuksia maha-suolikanavaan. Näitä löydöksiä todettiin altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin kliinisesti käytetyt annokset. Ihmisen luuydinsoluilla tehdyt tutkimukset osoittivat myös, että suora altistus olaparibille voi aiheuttaa toksisuutta luuydinsoluissa *ex vivo*.

Lisääntymistoksisuus

Naaraiden hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa, jossa rotille annettiin olaparibia hedelmöityneen munasolun kiinnittymiseen asti, ei todettu vaikutuksia parittelukykyyn tai tiinehtyvyyteen, vaikka joillakin eläimillä todettiin pitkittynyt kiima. Alkioiden ja sikiöiden eloonjäänti kuitenkin hiukan väheni.

Rotilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet merkittävää toksisuutta emolle, olaparibi vähensi alkioiden/sikiöiden eloonjäämistä, pienensi sikiöiden painoa ja aiheutti sikiöille kasvuhäiriöitä mukaan lukien huomattavia silmien epämuodostumia (esim. anoftalmia, mikrotalmia), nikamien/kylkiluiden epämuodostumia ja sisäelinten sekä luuston poikkeavuuksia.

Karsinogeenisuus

Olaparibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kopovidoni

Piioksidi, kolloidinen, vedetön

Mannitoli

Natriumstearyyliifumaraatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172) (vain 150 mg:n tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alu/alu läpipainopakkaus ilman repäisyviivoja, jossa on 8 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot:

56 kalvopäällysteistä tablettia (7 läpipainopakkausta).

Moniannospakkaus, jossa on 112 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 56 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004
EU/1/14/959/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa koskeva tutkimus: olaparibin tehon edelleen määrittämiseksi potilaille, joilla on <i>BRCA</i> -mutaation omaava uusiutunut platinaherkkä korkean pahanlaatuisuusasteen seroosi munasarjasyöpä, on myyntiluvan haltijan toimitettava tulokset vaiheen III satunnaistetusta, kaksoisokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta D0816C00002.	
Kliininen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:	Kesäkuu 2020

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa koskeva tutkimus: olaparibin tehon edelleen määrittämiseksi potilailla, joilla on <i>BRCA</i>-mutaation omaava uusiutunut platinaherkkä korkean pahanlaatuisuusasteen seroosi munasarjasyöpä, on myyntiluvan haltijan tehtävä vaiheen IV avoin, yksihaarainen, ei-satunnaistettu monikeskustutkimus potilailla, joilla on uusiutunut platinaherkkä munasarjasyöpä ja täydellinen tai osittainen hoitovaste platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle sekä toimintaa heikentävä ituradan tai somaattinen <i>BRCA</i>-mutaatio/mutaatioita. Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimustulokset.</p> <p>Kliininen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:</p>	<p>Syyskuu 2018</p>
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehoa koskeva tutkimus: ylläpitohoitona käytetyn olaparibin tehon edelleen määrittämiseksi potilailla, joilla on ituradan ulkopuolisen <i>BRCA</i>-mutaation omaava uusiutunut platinaherkkä korkean pahanlaatuisuusasteen munasarjasyöpä, ja ennustavien biomarkkerien tutkimiseksi tässä potilasryhmässä myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset vaiheen IIIb yksihaaraisesta avoimesta monikeskustutkimuksesta D0816C00020 (OPINION), joka koskee ylläpitohoitoa potilailla, joilla on ituradan ulkopuolisen <i>BRCA</i>-mutaation omaava uusiutunut platinaherkkä munasarjasyöpä ja jotka ovat saaneet täydellisen tai osittaisen vasteen platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon.</p> <p>Kliininen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:</p>	<p>Kesäkuu 2021</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 50 mg kapseli, kova
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli
448 kapselia (4 purkkia, á 112 kapselia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-kapseleiden sijasta Lynparza-tabletteja, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**PURKKI/ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lynparza 50 mg kapseli, kova
olaparibi (mock-up: olaparibum)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli
112 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-kapseleiden sijasta Lynparza-tabletteja, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C– 8 °C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS – sisältää Blue Box -tiedot

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
Monipakkaus: 112 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 56 pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS – sisältää Blue Box -tiedot

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Monipakkaus: 112 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 56 pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS – ei sisällä Blue Box -tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS – ei sisällä Blue Box -tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
olaparibum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg olaparibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
56 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä käytä Lynparza-tablettien sijasta Lynparza-kapseleita, ellei lääkäri niin määrää.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämättömät lääkevalmisteet tai lääkejätteet on hävitettävä paikallisia säädöksiä noudattaen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/959/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lynparza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 100 mg tabletit
olaparibum

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lynparza 150 mg tabletit
olaparibum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lynparza 50 mg kapseli, kova olaparibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lynparza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynparza-valmistetta
3. Miten Lynparza-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lynparza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lynparza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lynparza on ja miten se vaikuttaa

Lynparza sisältää vaikuttavana aineena olaparibia. Olaparibi kuuluu PARP:n (polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasin) estäjiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään.

PARP:n estäjät pystyvät aiheuttamaan syöpäsolujen kuoleman estämällä DNA:n korjaamiseen osallistuvan entsyymien toiminnan potilailla, joilla on mutaatioita (muutoksia) tietyissä geeneissä, joita kutsutaan nimellä *BRCA* (BReast CAncer gene = rintasyöpägeeni), ja joilla on riski sairastua joihinkin syöpäsairauksiin.

Mihin Lynparza-valmistetta käytetään

Lynparza-valmistetta käytetään sellaisten munasarjasyöpäpotilaiden hoitoon, joilla on *BRCA*-mutaatio. Sitä käytetään, kun syöpä on reagoinut aiempaan tavanomaiseen platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon. Sinulle tehdään testi, jotta selviää, onko syövässäsi *BRCA*-mutaatio.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynparza-valmistetta

Älä ota Lynparza-valmistetta

- jos olet allerginen olaparibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät (katso kohdasta 2 lisätietoja).

Älä ota Lynparza-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Lynparza-valmisteen käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Lynparza-valmistetta tai Lynparza-valmisteen käytön aikana

- jos sinulla testattaessa todetaan verisolujen pieni määrä. Näitä saattavat olla pieni punasolu- tai valkosolumäärä tai pieni verihiihtämäärä. Katso kohdasta 4 lisätietoa näistä haittavaikutuksista sekä oireista ja merkeistä, joita sinun pitää tarkkailla (esim. kuume tai tulehdukset, mustelmat tai verenvuoto). Ne saattavat harvoissa tapauksissa olla merkkejä vakavammista luuytimen häiriöistä, joita kutsutaan "myelodysplastiseksi oireyhtymäksi" (MDS) tai "akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi" (AML).
- jos sinulla ilmenee uutta tai pahenevaa hengenahdistusta, yskää tai hengityksen vinkumista. Pienellä joukolla potilaita, jotka ovat käyttäneet Lynparza-valmistetta, on raportoitu keuhkotulehdusta. Keuhkotulehdus on vakava sairaus, joka usein vaatii sairaalahoitoa.

Jos epäilet, että jokin edellä mainituista saattaa koskea sinua, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Lynparza-valmistetta tai Lynparza-valmisteen käytön aikana.

Kokeet ja seuranta

Lääkäri tulee tutkimaan vertasi ennen Lynparza-hoitoa ja sen aikana.

Sinulta otetaan verikoe:

- ennen hoitoa
- kerran kuukaudessa ensimmäisen hoitovuoden aikana
- lääkärin määräämin säännöllisin väliajoin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen.

Jos verisolujen määrä laskee pieneksi, saatat tarvita verensiirron (jossa saat uutta verta tai verituotteita luovuttajalta).

Muut lääkevalmisteet ja Lynparza

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saat ilman reseptiä, ja rohdosvalmisteita, koska Lynparza voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan ja tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa Lynparza-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai saatat ottaa jotakin seuraavista lääkkeistä:

- muut syöpälääkkeet
- rokotus tai lääke, joka heikentää immuunijärjestelmää, koska saatat tarvita huolellista seurantaa
- itrakonatsoli, flukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostetut proteaasin estäjät, bosepreviiri, telapreviiri, nevirapiini, efavirensi – käytetään virusinfektioiden hoitoon, HIV mukaan lukien
- rifampisiini, rifapentiini, rifabutiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon, tuberkuloosi mukaan lukien
- fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali – käytetään rauhoittavana lääkkeenä tai kouristuskohdauksen ja epilepsian hoitoon
- rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) – käytetään lähinnä masennuksen hoitoon
- digoksiini, diltiatseemi, furosemidi, verapamiili, valsartaani – käytetään sydänsairauksien tai korkean verenpaineen hoitoon
- bosentaani – käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon

- statiinit, esimerkiksi simvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini – käytetään veren kolesteroliarvojen alentamiseen
- dabigatraani – käytetään veren ohentamiseen
- glibenklamidi, metformiini, repaglinidi – käytetään diabeteksen hoitoon
- torajyvääkaloidit – käytetään migreenin ja päänsäryn hoitoon
- fentanyl – käytetään syöpäkivun hoitoon
- pimotsidi, ketiapiini – käytetään mielenterveysongelmien hoitoon
- sisapridi – käytetään mahavaivojen hoitoon
- kolkisiini – käytetään kihdin hoitoon
- siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään immuunijärjestelmän toiminnan estämiseen
- metotreksaatti – käytetään syövän, nivelreuman ja psoriaasin hoitoon.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin edellä mainituista lääkkeistä tai muita lääkkeitä. Edellä mainittujen lääkkeiden lisäksi saattaa olla muitakin lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa Lynparza-valmisteeseen.

Lynparza juoman kanssa

Älä juo greippimehua Lynparza-hoidon aikana. Se saattaa vaikuttaa lääkkeen vaikutustapaan.

Ehkäisy, raskaus ja imetys

- Älä käytä Lynparza-valmistetta, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Et saa tulla raskaaksi käyttäessäsi tätä lääkettä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Lynparza-annoksen jälkeen. Ei tiedetä, vaikuttaako Lynparza joidenkin ehkäisytablettien tehoon. Kerro lääkärille, jos käytät hormonaalista ehkäisyä, sillä lääkäri saattaa suositella, että käytät lisäksi jotain muuta kuin hormonaalista ehkäisymenetelmää.
- Sinun on tehtävä raskaustesti ennen Lynparza-hoidon aloittamista, säännöllisin välein hoidon aikana ja yhden kuukauden kuluttua viimeisestä Lynparza-annoksesta. Kerro välittömästi lääkärille, jos tulet tänä aikana raskaaksi.
- Ei tiedetä, erittyykö Lynparza ihmisen rintamaitoon. Älä imetä Lynparza-hoidon aikana ja yhden kuukauden aikana viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen. Kerro lääkärille, jos suunnittelet imettäväsi lasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lynparza voi vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos sinua huimaa, heikottaa tai väsyttää käyttäessäsi Lynparza-valmistetta, älä aja tai käytä työvälineitä tai koneita.

3. Miten Lynparza-valmistetta otetaan

Lääkäri on määrännyt sinulle Lynparza-**kapseleita**. Lynparza-valmistetta on saatavilla myös 100 mg:n ja 150 mg:n **tabletteina**.

- Lynparza-kapselien ja Lynparza-tablettien annokset ovat erilaiset.
- Jos otat väärän annoksen tai kapselin sijasta tabletin, Lynparza ei välttämättä vaikuta oikein tai saattaa aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten Lynparza otetaan

- Ota yksi Lynparza-annos (8 kapselia) suun kautta veden kanssa aamulla ja yksi annos illalla.
- Ota Lynparza-annos aikaisintaan tunnin kuluttua syömisestä. Älä syö mieluiten kahteen tuntiin Lynparza-valmisteen ottamisen jälkeen.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Lääkäri kertoo, montako Lynparza-kapselia sinun pitää ottaa. On tärkeää, että otat koko suositellun annoksen joka päivä. Jatka tätä hoitoa niin kauan kuin lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on kehottanut.
- Tavallinen suositeltu annos on 8 kapselia (400 mg) suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 16 kapselia vuorokaudessa).

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi:

- jos sinulla on munuaisvaivoja. Sinua pyydetään ottamaan 6 kapselia (300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa eli yhteensä 12 kapselia päivässä.
- jos käytät lääkkeitä, jotka vaikuttavat Lynparza-valmisteseen (ks. kohta 2).
- jos sinulle ilmaantuu tiettyjä haittavaikutuksia Lynparza-hoidon aikana (ks. kohta 4). Lääkäri saattaa pienentää annosta tai lopettaa hoidon joko lyhytaikaisesti tai pysyvästi.

Jos otat enemmän Lynparza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tavallista suuremman annoksen Lynparza-valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Lynparza-valmistetta

Jos unohdat ottaa Lynparza-annoksen, jatka hoitoa seuraavasta annoksesta normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- hengästyneisyyden tunne, erittäin voimakas väsymys, kalpea iho tai nopea sydämensyke – nämä voivat olla oireita punaisten verisolujen määrän vähenemisestä (anemia).

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma, hengitys- tai nielemisvaikeus ja huimaus, jotka ovat yliherkkyysoireiden merkkejä ja oireita).

Muut haittavaikutukset, kuten:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- ruuansulatushäiriö tai närästys
- ruokahalun väheneminen
- päänsärky
- makuuistin muutokset
- huimaus
- yskä
- ripuli. Jos ripuli muuttuu vakavaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- ihottuma tai turvonnut, punoittava iho, jossa on kutiavaa ihottumaa (dermatiitti)
- kipu suussa (suutulehdus)

- kipu vatsan alueella kylkiluiden alapuolella (ylävatsakipu).

Yleiset haittavaikutukset, jotka saattavat ilmetä verikokeissa:

- veren pieni verihiutalemäärä (trombosytopenia), jolloin saatat havaita seuraavia oireita:
 - pitkäkestoiset mustelmat tai tavallista pidempään jatkuva verenvuoto, jos olet loukannut itsesi
- pieni valkosolumäärä (leukopenia, neutropenia tai lymfosytopenia), joka saattaa heikentää puolustuskykyäsi infektioita vastaan ja johon saattaa liittyä kuumetta
- veren kreatiniiniarvon suureneminen. Kreatiniinitutkimuksella tarkistetaan, kuinka hyvin munuaisesi toimivat.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka saattavat ilmetä verikokeissa:

- punasolujen koon kasvu (tähän ei liity mitään oireita).

Lääkäri määrää sinulle verikokeita kerran kuukaudessa ensimmäisen hoitovuoden ajan ja säännöllisin välein sen jälkeen. Lääkäri kertoo sinulle, jos verikokeissa ilmenee muutoksia, jotka saattavat edellyttää hoitoa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lynparza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä. Jäätyneet Lynparza-kapselit on hävitettävä.

Halutessasi voit säilyttää Lynparza-kapselit alle 30 °C enintään 3 kuukautta. Tämän jälkeen käyttämättömät kapselit on hävitettävä. On suositeltavaa, että merkitset muistiin päivämäärän, jolloin otat kapselit pois jääkaapista ja päivämäärän, jonka jälkeen kapselit on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lynparza sisältää

Vaikuttava aine on olaparibi. Yksi kova kapseli sisältää 50 mg olaparibia.

Muut aineet ovat

- Kapselin ydin: lauroyylimakrogoli-32-glyseridit.
- Kapselin kuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), gellaanikumi (E418), kaliumasetatti.

- Painoväri: shellakka, musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Lynparza on valkoinen, läpinäkymätön, kova kapseli, jossa on merkintä ”OLAPARIB 50 mg” ja AstraZenecan logo mustalla painovärillä.

Lynparza toimitetaan HDPE-muovipurkissa, joka sisältää 112 kovaa kapselia. Yhdessä pakkauksessa on 448 kapselia (4 purkkia, á 112 kapselia).

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lynparza 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lynparza 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
olaparibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lynparza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynparza-valmistetta
3. Miten Lynparza-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lynparza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lynparza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lynparza on ja miten se vaikuttaa

Lynparza sisältää vaikuttavana aineena olaparibia. Olaparibi kuuluu PARP:n (polyadenosiinidifosfaattiriboosipolymeraasin) estäjiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään.

PARP:n estäjät pystyvät tuhoamaan syöpäsoluja, jotka eivät kykene kunnolla korjaamaan DNA:n vaurioita. Tämän tyyppiset syöpäsolut voidaan tunnistaa:

- toteamalla, että platinasalpaajahoito tehoaa potilaan sairauteen
- etsimällä viallisia DNA:n korjausgeenejä, kuten *BRCA*-geenejä (BR_{ea}st CA_ncer gene = rintasyöpägeeni).

Mihin Lynparza-valmistetta käytetään

Lynparza-valmistetta käytetään uusiutuneen munasarjasyövän hoitoon. Sitä voidaan käyttää, kun syöpä on reagoinut aiempaan tavanomaiseen platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lynparza-valmistetta

Älä ota Lynparza-valmistetta

- jos olet allerginen olaparibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät (katso kohdasta 2 lisätietoja).

Älä ota Lynparza-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Lynparza-valmisteen käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Lynparza-valmistetta tai Lynparza-valmisteen käytön aikana:

- jos sinulla testattaessa todetaan verisolujen pieni määrä. Näitä saattavat olla pieni punasolu- tai valkosolumäärä tai pieni verihiutalemäärä. Katso kohdasta 4 lisätietoa näistä haittavaikutuksista sekä oireista ja merkeistä, joita sinun pitää tarkkailla (esim. kuume tai tulehdukset, mustelmat tai verenvuoto). Ne saattavat harvoissa tapauksissa olla merkkejä vakavammista luuytimen häiriöistä, joita kutsutaan "myelodysplastiseksi oireyhtymäksi" (MDS) tai "akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi" (AML).
- jos sinulla ilmenee uutta tai pahenevaa hengenahdistusta, yskää tai hengityksen vinkumista. Pienellä joukolla potilaita, jotka ovat käyttäneet Lynparza-valmistetta, on raportoitu keuhkotulehdusta. Keuhkotulehdus on vakava sairaus, joka usein vaatii sairaalahoitoa.

Jos epäilet, että jokin edellä mainituista saattaa koskea sinua, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat Lynparza-valmistetta tai Lynparza-valmisteen käytön aikana.

Kokeet ja seuranta

Lääkäri tulee tutkimaan vertasi ennen Lynparza-hoitoa ja sen aikana.

Sinulta otetaan verikoe:

- ennen hoitoa
- kerran kuukaudessa ensimmäisen hoitovuoden aikana
- lääkärin määräämin säännöllisin väliajoin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen.

Jos verisolujen määrä laskee pieneksi, saatat tarvita verensiirron (jossa saat uutta verta tai verituotteita luovuttajalta).

Muut lääkevalmisteet ja Lynparza

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saat ilman reseptiä, ja rohdosvalmisteita, koska Lynparza voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan ja tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa Lynparza-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai saatat ottaa jotakin seuraavista lääkkeistä:

- muut syöpälääkkeet
- rokotus tai lääke, joka heikentää immuunijärjestelmää, koska saatat tarvita huolellista seurantaa
- itrakonatsoli, flukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostetut proteaasin estäjät, bosepreviiri, telapreviiri, nevirapiini, efavirensi – käytetään virusinfektioiden hoitoon, HIV mukaan lukien
- rifampisiini, rifapentiini, rifabutiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon, tuberkuloosi mukaan lukien
- fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali – käytetään rauhoittavana lääkkeenä tai kouristuskohtausten ja epilepsian hoitoon
- rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) – käytetään lähinnä masennuksen hoitoon
- digoksiini, diltiatseemi, furosemidi, verapamiili, valsartaani – käytetään sydänsairauksien tai korkean verenpaineen hoitoon
- bosentaani – käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon

- statiinit, esimerkiksi simvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini – käytetään veren kolesteroliarvojen alentamiseen
- dabigatraani – käytetään veren ohentamiseen
- glibenklamidi, metformiini, repaglinidi – käytetään diabeteksen hoitoon
- torajyväalkaloidit – käytetään migreenin ja päänsäryn hoitoon
- fentanyl – käytetään syöpäkivun hoitoon
- pimotsidi, ketiapiini – käytetään mielenterveysongelmien hoitoon
- sisapridi – käytetään mahavaivojen hoitoon
- kolkisiini – käytetään kihdin hoitoon
- siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi – käytetään immuunijärjestelmän toiminnan estämiseen
- metotreksaatti – käytetään syövän, nivelreuman ja psoriaasin hoitoon.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin edellä mainituista lääkkeistä tai muita lääkkeitä. Edellä mainittujen lääkkeiden lisäksi saattaa olla muitakin lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa Lynparza-valmisteeseen.

Lynparza juoman kanssa

Älä juo greippimehua Lynparza-hoidon aikana. Se saattaa vaikuttaa lääkkeen vaikutustapaan.

Ehkäisy, raskaus ja imetys

- Älä käytä Lynparza-valmistetta, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Et saa tulla raskaaksi käyttäessäsi tätä lääkettä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen. Ei tiedetä, vaikuttaako Lynparza joidenkin ehkäisytablettien tehoon. Kerro lääkärille, jos käytät hormonaalista ehkäisyä, sillä lääkäri saattaa suositella, että käytät lisäksi jotain muuta kuin hormonaalista ehkäisymenetelmää.
- Sinun on tehtävä raskaustesti ennen Lynparza-hoidon aloittamista, säännöllisin välein hoidon aikana ja yhden kuukauden kuluttua viimeisestä Lynparza-annoksesta. Kerro välittömästi lääkärille, jos tulet tänä aikana raskaaksi.
- Ei tiedetä, erittykö Lynparza rintamaitoon. Älä imetä Lynparza-hoidon aikana ja yhden kuukauden aikana viimeisen Lynparza-annoksen ottamisen jälkeen. Kerro lääkärille, jos suunnittelet imettäväsi lasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lynparza voi vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos sinua huimaa, heikottaa tai väsyttää käyttäessäsi Lynparza-valmistetta, älä aja tai käytä työvälineitä tai koneita.

3. Miten Lynparza-valmistetta otetaan

Lääkäri on määrännyt sinulle kalvopäällysteisiä Lynparza-**tabletteja**. Lynparza-valmistetta on saatavilla myös 50 mg:n **kapselina**.

- Lynparza-tablettien ja Lynparza-kapselien annokset ovat erilaiset.
- Jos otat väärän annoksen tai tabletin sijasta kapselin, Lynparza ei välttämättä vaikuta oikein tai saattaa aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten Lynparza otetaan

- Niele Lynparza-tabletit kokonaisina. Voit ottaa ne aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.
- Ota yksi Lynparza-annos aamulla ja yksi illalla.
- Älä pureskele, murskaa, liuota tai jaa tabletteja, sillä se saattaa vaikuttaa siihen, miten nopeasti lääkeaine pääsee elimistöösi.

Miten paljon Lynparza-valmistetta otetaan

- Lääkäri kertoo, montako Lynparza-tablettia sinun pitää ottaa. On tärkeää, että otat koko suositellun annoksen joka päivä. Jatka tätä hoitoa niin kauan kuin lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on kehottanut.
- Tavallinen suositeltu annos on 300 mg (kaksi 150 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa eli yhteensä 4 tablettia päivässä.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi:

- jos sinulla on munuaisvaivoja. Sinua pyydetään ottamaan 200 mg (kaksi 100 mg:n tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa eli yhteensä 4 tablettia päivässä.
- jos käytät lääkkeitä, jotka vaikuttavat Lynparza-valmisteseen (ks. kohta 2).
- jos sinulle ilmaantuu tiettyjä haittavaikutuksia Lynparza-hoidon aikana (ks. kohta 4). Lääkäri saattaa pienentää annosta tai lopettaa hoidon joko lyhytaikaisesti tai pysyvästi.

Jos otat enemmän Lynparza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tavallista suuremman annoksen Lynparza-valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Lynparza-valmistetta

Jos unohdat ottaa Lynparza-annoksen, jatka hoitoa seuraavasta annoksesta normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- hengästyneisyyden tunne, erittäin voimakas väsymys, kalpea iho tai nopea sydämensyke – nämä voivat olla oireita punaisten verisolujen määrän vähenemisestä (anemia).

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma, hengitys- tai nielemisvaikeus ja huimaus, jotka ovat yliherkkyysoireiden merkkejä ja oireita).

Muut haittavaikutukset, kuten:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- ruuansulatushäiriö tai närästys
- ruokahalun väheneminen
- päänsärky
- makuuainmuutokset
- huimaus
- yskä
- ripuli. Jos ripuli muuttuu vakavaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- ihottuma tai turvonnut, punoittava iho, jossa on kutiavaa ihottumaa (dermatiitti)
- kipu suussa (suutulehdus)
- kipu vatsan alueella kylkiluiden alapuolella (ylävatsakipu).

Yleiset haittavaikutukset, jotka saattavat ilmetä verikokeissa:

- veren pieni verihiutalemäärä (trombosytopenia), jolloin saatat havaita seuraavia oireita:
 - pitkäkestoiset mustelmat tai tavallista pidempään jatkuva verenvuoto, jos olet loukannut itsesi
- pieni valkosolumäärä (leukopenia, neutropenia tai lymfosytopenia), joka saattaa heikentää puolustuskykyäsi infektioita vastaan ja johon saattaa liittyä kuumetta
- veren kreatiniiniarvon suureneminen. Kreatiniinitutkimuksella tarkistetaan, kuinka hyvin munuaisesi toimivat.

Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka saattavat ilmetä verikokeissa:

- punasolujen koon kasvu (tähän ei liity mitään oireita).

Lääkäri määrää sinulle verikokeita kerran kuukaudessa ensimmäisen hoitovuoden ajan ja säännöllisin välein sen jälkeen. Lääkäri kertoo sinulle, jos verikokeissa ilmenee muutoksia, jotka saattavat edellyttää hoitoa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lynparza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lynparza sisältää

Vaikuttava aine on olaparibi.

- Yksi Lynparza 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg olaparibia.
- Yksi Lynparza 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg olaparibia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: kopovidoni, kolloidinen vedetön piioksidi, mannitoli, natriumstearyylifumaraatti
- Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172) (vain 150 mg:n tableteissa).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lynparza 100 mg tabletit ovat keltaisia tai tummankeltaisia soikeita kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”OP100” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lynparza 150 mg tabletit ovat vihreitä tai vihreänharmaita soikeita kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”OP150” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lynparza on 56 kalvopäällysteisen tabletin pahvikotelossa, joka sisältää 7 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 8 tablettia, tai moniannospakkauksessa, jossa on 112 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 56 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.