

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lynparza 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af olaparíbi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, ógegnsætt hart hylki af stærð 0 merkt „OLAPARIB 50 mg“ og kennimerki AstraZeneca með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lynparza er ætlað til einlyfjaviðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum eftir bakslag plátínunæms þekjufrumkrabbameins með stökkbreytt *BRCA* (kímlínu og/eða líkamsfrumu) af hárrí gráðu (HGS [high grade serous]) í eggjastokkum, eggjaleiðara eða lífhimnu (frumkrabbamein) sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) krabbameinslyfjameðferð sem byggist á plátínu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með Lynparza og hafa eftirlit með henni.

Staðfesting á brjóstakrabbameinsnæmri (*BRCA*) stökkbreytingu (kímlínu eða æxli) verður að liggja fyrir áður en meðferð með Lynparza er hafin. Ákvarða verður stöðu *BRCA* stökkbreytinga með gilduðum aðferðum á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi (sjá kafla 5.1).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsfrumu *BRCA* stökkbreytt æxli (sjá kafla 5.1).

Veita skal sjúklingum með *BRCA* stökkbreytingar erfðaráðgjöf í samræmi við reglur á hverjum stað fyrir sig.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Lynparza er 400 mg (átta hylki) tvisvar á dag, jafngildir 800 mg heildardagskammti.

Sjúklingar skulu hefja meðferð með Lynparza eigi síðar en 8 vikum eftir að síðasti skammtur af plátínumeðferðinni klárast.

Mælt er með að meðferðinni sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms. Engar upplýsingar liggja fyrir um endurmeðferð með Lynparza í kjölfar síðara bakslags (sjá kafla 5.1).

Mikilvægur munur á skömmun Lynparza hylkja og taflna

Lynparza hylki (50 mg) koma ekki í stað Lynparza taflna (100 mg og 150 mg) á grundvelli milligrammafjölda vegna mismunandi skömmunar og aðgengis hvors lyfjaforms. Þess vegna á að fylgja sérstökum ráðleggingum um skammta fyrir hvort lyfjaform.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti af Lynparza á að taka næsta venjulega skammt samkvæmt áætlun.

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð með Lynparza til þess að ráða bót á aukaverkunum, t.d. ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðleysi, og íhuga má skammtaminnkun (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að skammturinn sé minnkaður í 200 mg tvisvar á dag (jafngildir 400 mg heildardagskammti).

Ef nauðsynlegt er að minnka skammtinn enn frekar er ráðlagt að minnka skammtinn í 100 mg tvisvar á dag (jafngildir 200 mg heildardagskammti).

Skammtaaðlögun vegna samhliðanotkunar með CYP3A hemlum

Samhliðanotkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A hemla er ekki ráðlögð og íhuga skal notkun annarra lyfja. Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A hemil samhliða, er ráðlagt að minnka skammt Lynparza í 150 mg tvisvar á dag (jafngildir 300 mg heildardagskammti). Ef nauðsynlegt er að gefa meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, er ráðlagt að minnka skammt Lynparza í 200 mg tvisvar á dag (jafngildir 400 mg heildardagskammti) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af Lynparza 300 mg tvisvar á dag (jafngildir 600 mg dagskammti) (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) mega fá Lynparza án þess að breyta þurfi skömmum.

Notkun Lynparza er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) því að öryggi og lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum. Einungis má nota Lynparza hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta, og fylgjast skal vel með sjúklingnum m.t.t. nýrnastarfsemi og aukaverkana.

Skert lifrarstarfsemi

Lynparza má nota hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) án þess að aðlaga þurfi skammta (sjá kafla 5.2). Notkun Lynparza er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), þar sem öryggi og lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar af öðrum kynþætti en hvítum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga af öðrum kynþætti en hvítum. Þó er ekki þörf á að aðlaga skammta á grundvelli kynþáttar (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með líkamsfærni (performance status) á bilinu 2 til 4

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsfærni á bilinu 2 til 4.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lynparza hjá börnum og unglingum.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lynparza er ætlað til inntöku.

Vegna áhrifa fæðu á frásog olaparibs, eiga sjúklingar að taka Lynparza að minnsta kosti einni klst. eftir máltíð og helst ekki að neyta fæðu í allt að 2 klst. eftir töku lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á blóð

Greint hefur verið frá eiturverkunum á blóð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Lynparza, þar á meðal klínískri greiningu og/eða rannsóknaniðurstöðum á yfirleitt vægum eða í meðallagi alvarlegum tilvikum (CTCAE stig 1 eða 2) blóðleysis, daufkyrningafæðar, blóðflagnafæðar og eitifrumnafæðar. Ekki á að hefja meðferð með Lynparza fyrr en eiturverkun á blóð vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar hefur gengið til baka (gildi blóðrauða, blóðflagna og daufkyrninga á að vera \leq CTCAE stig 1). Við upphaf meðferðar og mánaðarlega fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það er mælt með heildarblóðkornatalningu til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á öllum blóðgildum (sjá kafla 4.8).

Við verulega eiturverkun á blóð eða ef þörf er á blóðgjöf, á að gera hlé á meðferð með Lynparza og gera viðeigandi blóðrannsóknir. Ef klínísk blóðgildi eru enn óeðlileg 4 vikum eftir að hlé hefur verið gert á meðferð með Lynparza, er mælt með beinmergrannsókn og/eða litningagreiningu á blóði.

Mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði

Tíðni mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis (MDS/AML) hjá sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með Lynparza eingöngu, þ.m.t. langtíma lifunareftirfylgni, var $<1,5\%$ og reyndust flest tilvikin banvæn. Meðferðarlengd með olaparibi hjá sjúklingum sem fengu MDS/AML var á bilinu < 6 mánuðir til > 2 ár. Hugsanlegir orsakapættir fyrir MDS/AML voru til staðar hjá öllum sjúklingum sem höfðu allir áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu. Margir höfðu einnig fengið önnur lyf og geislameðferð sem hafa skaðleg áhrif á DNA. Meirihluti tilvikanna var hjá sjúklingum með brjóstakrabbameinsnæma stökkbreytingu 1 eða 2 í kímlínu (*gBRCA1/2*). Nokkrir sjúklingar höfðu sögu um krabbamein eða um rangvöxt í beinmerg. Við staðfestingu á MDS og/eða AML meðan á meðferð með Lynparza stendur er ráðlagt að hætta meðferð með Lynparza og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

Millivefslungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá millivefslungnabólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum, hjá $<1,0\%$ sjúklinga sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með Lynparza. Ekkert samræmi var á klínísku mynstri í skýrslum um millivefslungnabólgu og fjöldi truflandi þátta komu við sögu (krabbamein og/eða meinvörp í lungum, undirliggjandi lungnasjúkdómur, saga um reykingar, og/eða fyrri krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð). Við nýtilkomin eða versnandi einkenni frá öndunarfærum, t.d. mæði, hósta og hita, eða óeðlilegar niðurstöður myndgreiningar á bjóstkassa, á að gera hlé á meðferð með Lynparza og hefja rannsóknir tafarlaust. Við staðfesta millivefslungnabólgu á að hætta meðferð með Lynparza og hefja viðeigandi meðferð.

Eiturverkun á fósturvísí/fóstur

Byggt á verkunarhætti (PARP hindrun) gæti Lynparza haft skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu. Forklínískar rannsóknir á rottum sýna að olaparib hefur neikvæð áhrif á lifun fósturvísí/fósturs og veldur meiriháttar vanskapnaði hjá fóstri við útsetningu sem er minni en gert er ráð fyrir við ráðlagða skammta hjá mönnum, 400 mg tvisvar á dag.

Meðganga/getnaðarvörn

Lynparza á ekki að nota á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir seinasta skammt af Lynparza (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir

Samhliðanotkun Lynparza og öflugra og meðalöflugra CYP3A hemla er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan eða meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, skal minnka skammt Lynparza (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliðanotkun Lynparza og öflugra eða meðalöflugra CYP3A virkja er ekki ráðlögð. Ef sjúklingur sem er að taka Lynparza þarf meðferð með öflugum eða meðalöflugum CYP3A virkja, skal sá sem ávísar lyfinu vera meðvitaður um að verkun Lynparza gæti minnkað verulega (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Klínískar rannsóknir á olaparibi í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, þ.m.t. lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA, benda til aukinna og framlengdra mergbælandi eiturverkana. Ráðlagður skammtur af Lynparza sem einlyfjameðferð hentar ekki sem hluti af samsettri meðferð með mergbælandi krabbameinslyfjum.

Samhliðanotkun olaparibs og bóluefna eða ónæmisbælandi lyfja hefur ekki verið rannsökuð. Því skal gæta varúðar ef þessi lyf eru notuð samhliða Lynparza og fylgjast skal vel með sjúklingum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á olaparib

Úthreinsun olaparibs með umbrotum verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 ísóensímanna.

Klínísk rannsókn sem var gerð til að meta áhrif itraconazols, þekkts CYP3A hemils, sýndi að samhliðagjöf með olaparibi jók meðal C_{max} olaparibs um 42% (90% CI: 33-52%) og meðal AUC um 170% (90% CI: 144-197). Því er samhliðanotkun þekktra öflugra hemla þessa ísóensíms (t.d. itraconazols, telithromycins, clarithromycins, próteasahemla örvaðir með ritonaviri eða cobicisati, boceprevirs, telaprevirs) eða meðalöflugra hemla þessa ísóensíms (t.d. erythromycins, diltiazems, fluconazols, verapamils) og Lynparza ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan eða meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, skal minnka skammt Lynparza. Ráðlögð skammtaminnkun Lynparza er í 150 mg tvisvar á dag (jafngildir 300 mg heildardagskammti) fyrir öflugan CYP3A hemil eða 200 mg tvisvar á dag (jafngildir 400 mg heildardagskammti) fyrir meðalöflugan CYP3A hemil (sjá kafla 4.2 og 4.4). Einnig er ráðlagt að neyta ekki greipaldinsafa meðan á meðferð með Lynparza stendur vegna þess að hann er CYP3A hemill.

Klínísk rannsókn til þess að meta áhrif rifampicins, þekkts CYP3A virkja, sýndi að samhliðagjöf með olaparibi lækkaði meðal C_{max} olaparibs um 71% (90% CI: 76-67%) og meðal AUC um 87% (90% CI: 89-84%). Því er samhliðanotkun þekktra öflugra virkja þessa ísóensíms (t.d. phenytoins, rifampicins, rifapentins, carbamazepins, nevirapins, phenobarbitals og jóhannesarjurtar) og Lynparza ekki ráðlögð, vegna þess að hugsanlega gæti dregið töluvert úr verkun Lynparza. Ekki hefur verið sýnt fram á hversu mikil áhrif meðalöflugir til öflugir virkjar (t.d. efavirenz, rifabutin) hafa á útsetningu fyrir olaparibi, því er samhliðanotkun Lynparza og þessara lyfja ekki heldur ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Áhrif olaparibs á önnur lyf

Olaparib hamlar CYP3A4 *in vitro* og er hugsanlega vægur CYP3A hemill *in vivo*. Því skal gæta varúðar þegar næm hvarfefni CYP3A4 eða hvarfefni með þröngt læknanlegt bil (t.d. simvastatin,

cisaprid, ciclosporin, ergotalkalóíðar, fentanyl, pimozid, sirolimus, tacrolimus og quetiapin) eru gefin samhliða olaparíbi. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum sem fá hvarfefni CYP3A með þröngt læknanlegt bil samhliða olaparíbi.

Virkjun CYP1A2, 2B6 og 3A4 hefur verið sýnd *in vitro*, þar sem líklegast var að CYP2B6 væri virkjað að klínískt marktæku marki. Einnig er ekki hægt að útiloka hugsanlega virkjun CYP2C9, CYP2C19 og P-gp fyrir tilstilli olaparíbs. Því gæti samhliðagjöf olaparíbs dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum þessara umbrotsensíma og flutningspróteina. Olaparib getur dregið úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna þegar þau eru gefin samhliða (sjá einnig kafla 4.4 og 4.6).

Olaparib hamlar útflæðis flutningspróteininu P-gp (IC50 - 76µM) *in vitro*, því er ekki hægt að útiloka að olaparib geti valdið klínískt marktækum milliverkunum við hvarfefni P-gp (t.d. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin og colchicin). Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf af þessari gerð.

In vitro hefur verið sýnt fram á að olaparib er hemill fyrir BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K. Ekki er hægt að útiloka að olaparib geti aukið útsetningu fyrir hvarfefnum BCRP (t.d. methotrexati, rosuvastatini), OATP1B1 (t.d. bosentani, glibenclamidi, repaglinidi, statínum og valsartani), OCT1 (t.d. metformini), OCT2 (t.d. kreatíníni í sermi), OAT3 (t.d. furosemidi og methotrexati), MATE1 (t.d. metformini) og MATE2K (t.d. metformini). Einkum skal gæta varúðar við samhliðanotkun olaparíbs og statína.

Samsetning með anastrozoli, letrozoli og tamoxifeni

Klínísk rannsókn hefur verið gerð til að meta samsetningu olaparíbs með anastrozoli, letrozoli eða tamoxifeni. Engar marktækar milliverkanir sáust með anastrozoli eða letrozoli en tamoxifen dró úr útsetningu fyrir olaparíbi um 27%. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er óþekkt. Olaparib hefur ekki áhrif á lyfjahvörf tamoxifens.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri ættu ekki að verða barnshafandi meðan á meðferð með Lynparza stendur og ekki vera þungaðar við upphaf meðferðar. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í einn mánuð eftir að meðferð með Lynparza lýkur (sjá kafla 4.4). Vegna þess að ekki er hægt að útiloka að olaparib geti dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum CYP2C9 með ensímörvun, getur dregið úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna þegar þau eru gefin samhliða olaparíbi. Því skal íhuga að nota einnig getnaðarvarnir án hormóna og að gera þungunarpróf reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. alvarleg vansköpunarvaldandi áhrif og verkun á lifun fósturvísa/fósturs hjá rottum við altæka útsetningu móður sem er minni en sést við ráðlagða skammta hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun olaparíbs hjá þunguðum konum, byggt á verkunarmáta olaparíbs má þó hvorki nota Lynparza á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir síðasta skammt af Lynparza. (Sjá kafla fyrir framan: „Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum“ varðandi frekari upplýsingar um getnaðarvarnir og þungunarpróf.)

Brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar á því hvort olaparib skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er vitað hvort olaparib eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk kvenna. Vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins má ekki nota Lynparza meðan á brjóstgjöf stendur og í einn mánuð eftir síðasta skammt lyfsins (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um frjósemi liggja ekki fyrir. Í dýrarannsóknum sáust engin áhrif á getnað en aukaverkanir sáust á lifun fósturs og fósturvísa (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lynparza hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem nota Lynparza geta fundið fyrir þreytu, þróttleysi eða sundli. Sjúklingar sem fá þessi einkenni eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Lynparza einlyfjameðferð hefur verið tengd við aukaverkanir sem eru yfirleitt vægar eða meðalalvarlegar (CTCAE 1 eða 2) og sjaldnast þarf að hætta meðferðinni. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð ($\geq 10\%$) voru ógleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, þreyta, höfuðverkur, breytt bragðskyn, minnkuð matarlyst, sundl og blóðleysi.

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi eru byggðar á safni gagna frá 1.248 sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum við meðferðarábendingu í ráðlögðum skömmtum.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð þar sem útsetning sjúklings er þekkt. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og síðan eftir MedDRA kjörheiti í töflu 1. Innan hvers líffæraflokks er kjörheitum raðað með lækkandi tíðni og síðan minni alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Yfirlit yfir aukaverkanir

	Aukaverkanir	
Líffæraflokkur	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni CTCAE stiga 3 og hærri
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðleysi ^a Algengar Daufkyrningafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a Sjaldgæfar Eitilfrumnafæð	Mjög algengar Blóðleysi ^a Algengar Daufkyrningafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a Sjaldgæfar Eitilfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Algengar Útbrot ^a Sjaldgæfar Ofnæmi ^a , húðbólga ^a	-
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar Sundl, höfuðverkur, breytt bragðskyn	Sjaldgæfar Sundl, höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Hósti ^a	Sjaldgæfar Hósti ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar Uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir Algengar Munnbólga, verkur ofarlega í kvið	Algengar Uppköst, niðurgangur, ógleði Sjaldgæfar Munnbólga, verkur ofarlega í kvið

	Aukaverkanir	
Líffæraflokkur	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni CTCAE stiga 3 og hærrí
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi)	Algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Aukið kreatínín í blóði Sjaldgæfar Aukning meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna ^b	Sjaldgæfar Aukið kreatínín í blóði

- ^a Blóðleysi nær yfir kjörheitin blóðleysi, minnkaður blóðrauði, fækkun rauðra blóðfrumna, rauðkornafæð og minnkuð blóðkornaskil. Daufkyrningafæð nær yfir kjörheitin daufkyrningafæð, kyrningafæð, fækkun kyrninga og fækkun daufkyrninga, daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð með sýkingu og daufkyrningafæð með syklastótt. Blóðflagnafæð nær yfir kjörheitin blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna, minni framleiðsla blóðflagna og minnkun blóðflagnaskila. Hvítfrumnafæð nær yfir kjörheitin hvítfrumnafæð og fækkun hvíttra blóðfrumna. Hósti nær yfir kjörheitin hósti og hósti með uppgangi. Útbrot nær yfir kjörheitin útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, skinnflagningsútbrot og útbreidd roðaþot. Ofnæmi nær yfir kjörheitin ofnæmi og lyfjaofnæmi. Húðbólga nær yfir kjörheitin húðbólga, ofnæmishúðbólga og skinnflagningsbólga.
- ^b Sýnir tíðni í rannsóknaniðurstöðum á aukningu meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna frá upphafi að yfir eðlilegum gildum (ULN, Upper limit of normal), ekki tilkynnta aukaverkana.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á blóð

Blóðleysi og aðrar eiturverkanir á blóð voru yfirleitt vægar (CTCAE stig 1 eða 2), þó var greint frá CTCAE stigi 3 og hærra. Blóðleysi var algengasta aukaverkunin af CTCAE stigi ≥ 3 sem greint var frá í klínískum rannsóknum. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum blóðleysis var u.þ.b. 4 vikur (u.þ.b. 7 vikur fyrir CTCAE stig ≥ 3 tilvik). Ráðið var bót á blóðleysi með skammtahléi og skammtaminnkun (sjá kafla 4.2), og blóðgjöf þar sem það átti við. Í rannsókn 19 var tíðni blóðleysis 22,8% (CTCAE stig ≥ 3 7,4%) og tíðni skammtahlés, skammtaminnkunar og stöðvunar meðferðar vegna blóðleysis var 2,9%, 3,7% og 0%, talið í sömu röð; 10,3% sjúklinga sem fengu olaparib þurftu á einni eða fleiri blóðgjöf að halda meðan á meðferð stóð. Sýnt hefur verið fram á útsetningar-svörunar samband milli olaparibs og minnkunar blóðrauða. Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig ≥ 2 breytinga (minnkun) frá upphafi á blóðrauða 20%, heildartalningu daufkyrninga 15%, blóðflögum 5%, eitilfrumum 30% og hvítfrumum 20% (allar % áætlaðar).

Tíðni aukningar meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna frá lágu eða eðlilegu í upphafi að yfir eðlilegum gildum (ULN, Upper Limit of Normal) var u.þ.b. 55%. Gildin virtust verða aftur eðlileg eftir að meðferð var hætt og virtust ekki hafa neinar klínískar afleiðinga.

Við upphaf meðferðar og mánaðarlega fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það er mælt með heildarblóðkornatalningu til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á blóðgildum sem gætu valdið því að nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta og/eða hugleiða frekari meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aðrar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig ≥ 2 breytinga (aukning) frá upphafi á kreatíníní í blóði u.þ.b. 15%. Upplýsingar úr tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sýndu miðgildi aukningar allt að 23% frá upphafi sem hélst stöðugt á tímanum og fór aftur að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt, án augljósra klínískra afleiðinga. Hjá 90% sjúklinga voru gildi kreatíníns í upphafi CTCAE 0. stigs og hjá 10% voru gildin CTCAE 1. stig í upphafi.

Ógleði og uppköst

Yfirleitt var greint frá ógleði mjög snemma, með fyrstu einkennum innan fyrsta mánaðar meðferðar með Lynparza hjá meirihluta sjúklinganna. Greint var frá uppköstum snemma, með fyrstu einkennum innan fyrstu tveggja mánaða meðferðar með Lynparza hjá meirihluta sjúklinganna. Hjá meirihluta sjúklinganna komu bæði ógleði og uppköst í lotum og var hægt að ná stjórn á þeim með því að gera

hlé á meðferð, minnka skammta og/eða nota ógleðistillandi lyf samhliða. Fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð er ekki nauðsynleg.

Börn

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá öldruðum (≥ 75 ára) og sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynþætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar hafa ekki verið staðfest og sértæk meðferð við ofskömmun Lynparza er ekki fyrir hendi. Ef til ofskömmunar kemur skulu læknar fylgja almennum stuðningsaðgerðum og meðhöndla sjúklinginn samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX46

Verkunarháttur og lyfhrif

Olaparib er öflugur hemill á fjöl (ADP-ribose) pólýmerasa ensím (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) hjá mönnum, og sýnt hefur verið fram á að það hindri vöxt ákveðinna æxlisfrumulína *in vitro* og æxlisvöxt *in vivo* bæði í einlyfjameðferð og ásamt öðrum viðurkenndum krabbameinslyfjameðferðum.

PARP eru nauðsynleg til skilvirkar viðgerðar á einþátta DNA broti og mikilvægur hluti viðgerðar fyrir tilstilli PARP er að eftir breytingu á krómatíni breytir PARP sér sjálf og rofnar frá DNA til þess að auðvelda aðgang ensíma til basaviðgerða með útskurði (BER (base excision repair)). Þegar olaparib er bundið við virkniset á DNA-bundnu PARP kemur það í veg fyrir að PARP rofni frá og festir það á DNA, og kemur þannig í veg fyrir viðgerð. Í frumum sem eru að fjölga sér veldur þetta einnig myndun á tvíþátta DNA broti (double strand breaks (DSB)) þegar eftirmyndunarkvísir (replication forks) ná PARP-DNA samskeytunum. Í heilbrigðum frumum getur DNA-endurröðunarleiðin (homologous recombination repair (HRR)), sem útheimtir starfhæf *BRCA1* og 2 gen, gert við þessi tvíþátta DNA-brot. Ef starfhæf *BRCA1* eða 2 vantar er ekki hægt að gera við tvíþátta DNA-brot með DNA-endurröðun. Í stað þess er önnur og ónákvæmari leið virkjuð, eins og t.d. endasamruni (non-homologous end joining (NHEJ)), sem veldur auknum óstöðugleika á erfðamengi. Eftir nokkrar umferðir eftirmyndunar getur óstöðugleiki erfðamengis orðið óbærilegur og valdið dauða krabbameinsfrumna, því krabbameinsfrumur eru með miklar DNA-skemmdir samanborið við eðlilegar frumur.

Þegar olaparib var gefið á eftir platínumeðferð í *in vivo* líkani með óstarfhæft *BRCA*, dró úr framvindu æxlis og heildarlífur jókst samanborið við platínumeðferð eingöngu.

Greining *BRCA* stökkbreytingar

Sjúklingar eru hæfir fyrir meðferð með Lynparza ef skaðleg *BRCA* stökkbreyting hefur verið staðfest eða ef grunur er um skaðlega *BRCA* stökkbreytingu (þ.e. stökkbreyting sem raskar eðlilegu hlutverki gena) í kímlínu eða í æxlinu (greint með viðeigandi gilduðu prófi).

Verkun

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð hjá platinunæmum sjúklingum, sem höfðu fengið bakslag (PSR), með krabbamein með miklum vefjabreytingum í eggjastokkum, þar á meðal í eggjaleiðara eða lífhimnu (frumkrabbamein), eftir lyfjameðferð með tveimur eða fleiri platinulyfjum, var rannsakað í II. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 19). Í rannsókninni var olaparib viðhaldsmeðferð fram að versnun borin saman við enga viðhaldsmeðferð hjá 265 (136 fengu olaparib og 129 lyfleysu) PSR sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum með vefjabreytingum sem svöruðu meðferð (algjör svörun eða svörun að hluta til), staðfest með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) og/eða CA-125, samkvæmt viðmiðum Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (a.m.k. 50% lækkun CA-125 gilda frá síðasta sýni sem var tekið áður en meðferð hófst, staðfest 28 dögum síðar), að lokinni tveimur eða fleiri krabbameinslyfjameðferð með platinulyfjum. Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), byggt á mati rannsóknalæknis samkvæmt RECIST 1.0. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlifun, tíðni sjúkdómsstjórnunar skilgreind sem algjör svörun/svörun að hluta til + SD (stöðugur sjúkdómur [stable disease]); heilsutengd lífsgæði og sjúkdómstengd einkenni. Könnunargreiningar fram að fyrri meðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli (time to first subsequent therapy (TFST)) og fram að seinni meðferð sem kom í kjölfarið (time to second subsequent therapy) eða dauðsfalli (TSST - nálgun fyrir PFS2) voru einnig gerðar.

Aðeins tóku þátt platinunæmir sjúklingar sem höfðu fengið bakslag með platinunæman sjúkdóm að hluta til (6-12 mánaða platinulaust tímabil) og sjúklingar með platinunæman sjúkdóm (platinulaust tímabil > 12 mánuðir) og sýndu svörun að lokinni síðustu krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platinu. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með olaparibi eða öðrum PARP hemlum áður. Sjúklingar máttu hafa fengið meðferð með bevacizumabi áður, ef undan er skilin meðferð rétt fyrir slembiröðun. Endurmeðferð með olaparibi var ekki leyfð í kjölfar bakslags á olaparibi.

Sjúklingum var slembiraðað í rannsóknina 40 dögum (miðgildi) eftir lok síðustu krabbameinslyfjameðferðar með platinu. Þeir höfðu áður fengið að meðaltali 3 krabbameinslyfjameðferðir (á bilinu 2-11) og 2,6 krabbameinslyfjameðferðir með platinu (á bilinu 2-8). Hlé án platinu var > 12 mánuðir hjá 60% sjúklinga og > 6-12 mánuðir hjá 40% sjúklinga. Svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð með platinu var algjör hjá 45% sjúklinga og að hluta til hjá 55% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 6% sjúklinga áður fengið bevacizumab og 5% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Sjúklingar í olaparib hópnum héldu áfram á meðferð lengur en þeir sem voru í lyfleysuhópnum. Alls fengu 32 (23,5%) sjúklingar meðferð í ≥ 2 ár í olaparib hópnum samanborið við 5 (3,9%) sjúklinga í lyfleysuhópnum. Alls fengu 18 (13,2%) sjúklingar meðferð í ≥ 5 ár í olaparib hópnum samanborið við 1 (0,8%) sjúkling í lyfleysuhópnum.

Aðalviðmiðum rannsóknarinnar var náð með að sýna fram á tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms fyrir olaparib samanborið við lyfleysu hjá öllum þátttakendum með áhættuhlutfall (HR) 0,35 (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$); miðgildi 8,4 mánuðir á olaparibi samanborið við 4,8 mánuði á lyfleysu). Við lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar (DCO) 9. maí 2016) við 79% fullnustu var áhættuhlutfallið sem bar olaparib saman við lyfleysu 0,73 (95% CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (náði ekki fyrirfram skilgreindu marktæknigildi $< 0,0095$); miðgildi 29,8 mánuðir á olaparibi samanborið við 27,8 mánuði á lyfleysu).

Fyrirfram áformuð undirhópagreining útfrá stöðu *BRCA* stökkbreytinga skilgreindi sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA* stökkbreytingu ($n = 136$, 51,3%) sem þann undirhóp sem hlýti mestan klínískan ávinning af olaparib einlyfjaviðhaldsmeðferð. Ekki þurfti að hafa staðfesta *BRCA1/2* stökkbreytingu til að taka þátt (staða *BRCA* stökkbreytinga hjá sumum sjúklingum var ákvröðuð eftirá). Hjá 10 sjúklingum í olaparib hópnum og 10 sjúklingum í lyfleysuhópnum var *BRCA1/2* stökkbreyting í líkamsfrumum staðfest. Engin áætlun var til staðar um fjölprófanir í undirhópagreiningunni.

Hjá sjúklingum með *BRCA* stökkbreytingu ($n = 136$) var tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms, TFST og TSST. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 6,9 mánuðum lengra en eftir lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu olaparib (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,31;

$p < 0,00001$; miðgildi 11,2 mánuðir samanborið við 4,3 mánuði). Mat rannsóknalæknis á lifun án versnunar sjúkdóms var í samræmi við blindaða óháða og miðlæga yfirferð á lifun án versnunar sjúkdóms með myndgreiningu. Við lokagreininguna (lok gagnasöfnunar (DCO) 9. maí 2016) var tími frá slembiröðun fram að upphafi næstu meðferðar eða dauðsfalli (TFST) 9,4 mánuðum lengri hjá sjúklingum sem fengu olaparib (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; miðgildi 15,6 mánuðir á móti 6,2 mánuðum). Tími frá slembiröðun að annarri meðferð á eftir eða dauðsfalli (TSST) var 6,1 mánuði lengri hjá sjúklingum sem fengu olaparib (HR 0,43; 95% CI 0,29–0,64; $p = 0,00003$; miðgildi 21,4 mánuðir samanborið við 15,3 mánuði). Fyrir aukaendapunktinn heildarlifun var áhættuhlutfall fyrir olaparib samanborið við lyfleysu 0,62 (95% CI 0,42–0,93; $p = 0,02140$; miðgildi 34,9 mánuðir samanborið við 30,2 mánuði) (tafla 2). Í hópnum sem fékk olaparib voru 28,4% sjúklinga á meðferð í ≥ 2 ár og 14,9% í ≥ 5 ár. Í hópnum sem fékk lyfleysu voru 8,1% sjúklinga á meðferð í ≥ 2 ár og 1,6% í ≥ 5 ár. Hjá þeim sem voru með *BRCA* stökkbreytingu var hlutfall sjúkdómsstjórnunar eftir 24 vikur 57% hjá sjúklingum sem fengu olaparib og 24% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tölfræðilega marktækur munur kom ekki fram á olaparibi og lyfleysu á einkennum sem sjúklingar greindu frá eða heilsutengdum lífsgæðum, mælt með tíðni framfara eða versnunar samkvæmt FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) og heildarskori á Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian (FACT-O total).

Lykilniðurstöður verkunar úr rannsókn 19 hjá sjúklingum með *BRCA* stökkbreytingu eru sýndar í töflu 2 og myndum 1 og 2.

Tafla 2 Samantekt á lykilniðurstöðum verkunar hjá platinunæmum sjúklingum sem höfðu fengið bakslag með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA* stökkbreytingu í rannsókn 19

PFS (DCO 30. júní 2010)	N (tilvik/sjúklingar) (%)	Miðgildi PFS (mánuðir)	HR^a	95% CI	p-gildi* (tvíhliða)
Olaparib 400 mg tvisvar á dag	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10–0,31	<0,00001
Lyfleysa	46/62 (74)	4,3			
TSST - nálgun á PFS2 (DCO 09. maí 2016)	N	Miðgildi TSST (mánuðir)	HR^a	95% CI	p-gildi* (tvíhliða)
Olaparib 400 mg tvisvar á dag	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29–0,64	0,00003
Lyfleysa	56/62 (90)	15,3			
OS (73% fullnusta) (DCO 09. maí 2016)	N	Miðgildi OS (mánuðir)	HR^a	95% CI	p-gildi* (tvíhliða)
Olaparib 400 mg tvisvar á dag	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42–0,93	0,02140
Lyfleysa ^b	50/62 (81)	30,2			

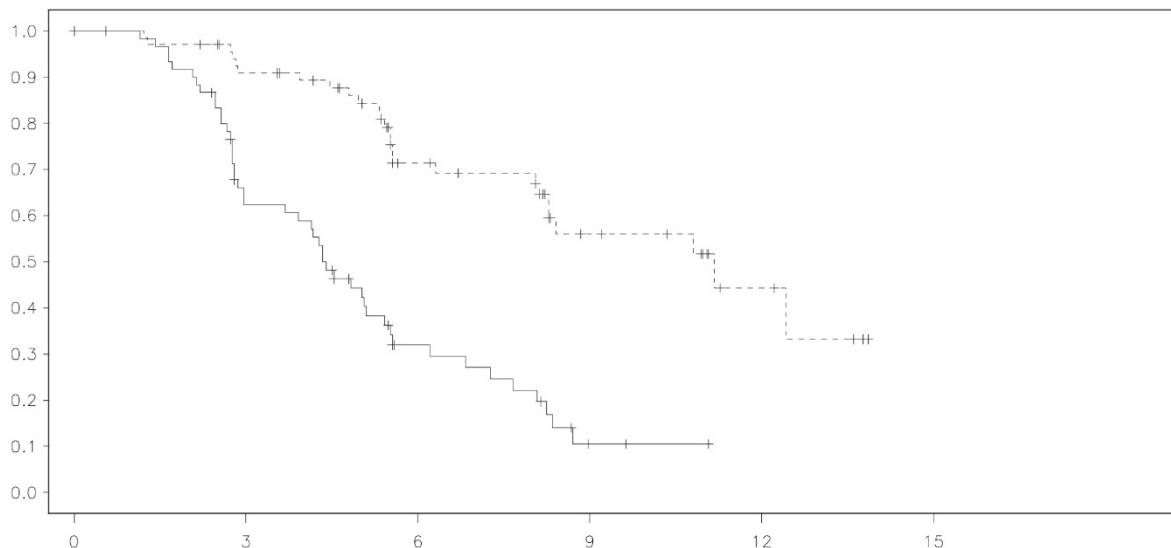
* Engin áætlun var til staðar um fjölprófanir í undirhópagreiningunni.

^a HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox með þáttum fyrir meðferð, upprunakynþátt, platinunæmni og svörun við síðustu platinumeðferð.

^b Um það bil fjórðungur sjúklinga sem fékk lyfleysu í undirhóp með *BRCA* stökkbreytingu (14/62; 22,6%) fékk PARP hemla síðar.

^N Fjöldi tilvika/fjöldi slembaðra sjúklinga; OS = heildarlifun; PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; CI = öryggisbil; DCO = lok gagnasöfnunar; TSST = tími frá slembiröðun fram að seinni meðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli.

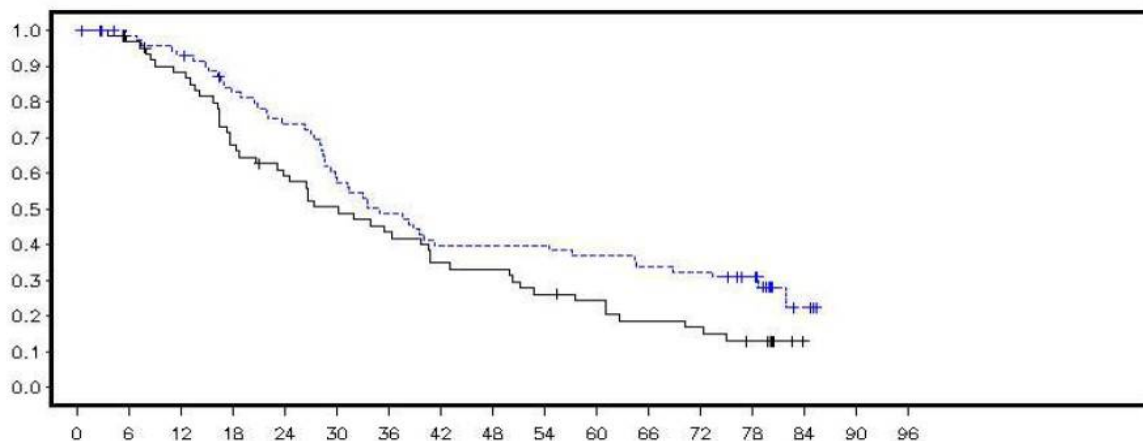
Mynd 1 Rannsókn 19: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með *BRCA* stökkbreytingu (53% fullnustumat rannsóknalæknis)



Mánuðir	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-lyfleysa	62	35	13	2	0	0

----olaparib 400 mg tvisvar á dag, ____lyfleysa, x-ás=tími frá slembiröðun í mánuðum, y-ás=PFS (lifun án versnunar sjúkdóms), n-olaparib= fjöldi sjúklinga í áhættu-olaparib, n-lyfleysa=fjöldi sjúklinga í áhættu-lyfleysa

Mynd 2 Rannsókn 19: Kaplan-Meier graf af heildarlifun hjá sjúklingum með *BRCA* stökkbreytingu (73% fullnusta)



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

----olaparib 400 mg tvisvar á dag, ____lyfleysa, x-ás=tími frá slembiröðun í mánuðum, y-ás=PFS (lifun án versnunar sjúkdóms), n-olaparib= fjöldi sjúklinga í áhættu-olaparib, n-lyfleysa=fjöldi sjúklinga í áhættu-lyfleysa

Í rannsókn 19 voru 20 sjúklingar greindir með stökkbreytt *BRCA* líkamsfrumuæxli (stökkbreyting í æxlinu en villigerð í kímlínu). Takmarkaðar upplýsingar um þessa sjúklinga með *BRCA* líkamsfrumuæxli (*sBRCA*) sýna að færri sjúklingar sem voru á olaparibi greindu frá versnun eða létust samanborið við lyfleysu (Tafla 3).

Tafla 3 Samantekt á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun: Þýði með *sBRCA* stökkbreytingu í rannsókn 19

	N tilvik/sjúklingar (%)
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)	
Olaparib 400 mg tvisvar sinnum á dag	3/10 (30%)
Lyfleysa	8/10 (80%)
Heildarlifun (OS)	
Olaparib 400 mg tvisvar sinnum á dag	6/10 (60%)
Lyfleysa	8/10 (80%)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lynparza hjá öllum undirhópum barna, á krabbameini í eggjastökkum (fyrir utan rákvöðvasarkmein og kímfrumuæxli) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf olaparibs eftir 400 mg hylki tvisvar á dag einkennast af plasmaúthreinsun ~8,6 l/klst., dreifingarrúmmáli ~167 l og lokahelmingunartíma 11,9 klst.

Frásog

Eftir inntöku olaparibs í hylkjum er frásog hratt og hámarksþéttni í plasma næst yfirleitt 1 til 3 klst. eftir lyfjagjöf. Eftir endurtekna skammta eru engin merki um uppsöfnun og útsetningu við stöðuga þéttni er náð á innan við ~3 til 4 dögum.

Gjöf með fæðu dró úr hraða frásogs (t_{max} tafðist um 2 klst.) og umfang frásogs olaparibs jókst lítillega (AUC jókst um u.þ.b. 20%). Því er mælt með því að sjúklingar taki Lynparza að minnsta kosti einni klst. eftir máltíð, og neyti ekki fæðu helst í allt að tvær klst. eftir töku lyfsins (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding *in vitro* er u.þ.b. 82% við klínískt viðeigandi þéttni 10 míkróg/ml.

Próteinbinding olaparibs í plasma manna *in vitro* var skammtaháð, hlutfall bundið var u.þ.b. 91% við 1 míkróg/ml, minnkaði í 82% við 10 míkróg/ml og í 70% við 40 míkróg/ml. Í lausnum með hreinsuðum próteinum var hluti olaparibs bundið við albúmín u.þ.b. 56% sem var óháð þéttni olaparibs. Með því að nota sömu mæliaðferð var hlutfall bundið við AAG (alpha-1 acid glycoprotein) 29% við 10 míkróg/ml með tilhneigingu til minni bindingar við hærri þéttni.

Umbrot

In vitro var sýnt fram á að umbrot olaparibs verða aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 ensímanna (sjá kafla 4.5).

Eftir inntöku ¹⁴C-olaparibs hjá kvenkyns sjúklingum, var meirihluti af geislavirkni í plasma (70%) af völdum óbreytts olaparibs og óbreytt olaparib var aðalefnið sem greindist í þvagi (15% af skammtinum) og hægðum (6% af skammtinum). Olaparib umbrotnar í miklu mæli. Mestur hluti umbrota verður vegna oxunarhvarfa þar sem fjöldi umbrotsefna undirgengst síðan glucuroníð- eða súlfattengingar. Allt að 20 umbrotsefni greindust í plasma, allt að 37 í þvagi og allt að 20 í hægðum, flest þeirra voru < 1% af gefnum skammti. Piperazin-3-ol-hluti, sem er opinn hringur, og tvö mono-oxuð umbrotsefni (hvert um sig ~10%) voru aðalefni í blóðrás, þar sem annað mono-oxaða umbrotsefnið var einnig aðalumbrotsefnið sem skildist út (6% af geislamerktu í þvagi og 5% af geislamerktu í hægðum).

Olaparib hafði hverfandi/engin hamlandi áhrif á UGT2B7 eða CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 *in vitro* og ekki er gert ráð að það sé klínískt marktækur tímaháður hemill á þessi CYP

ensím. Olaparib hamlaði UGT1A1 *in vitro* en lífeðlisfræðilega byggðar eftirlíkingar lyfjahvarfa benda til þess að það hafi ekki klínískt mikilvægi. *In vitro* er olaparib hvarfefni útflæðisferjunnar P-gp, þó er ólíklegt að þetta hafi klínískt mikilvægi (sjá kafla 4.5).

In vitro sýna niðurstöður einnig að olaparib er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eða MRP2 og hamlar ekki OATP1B3, OAT1 eða MRP2.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ¹⁴C-olaparibi greindist ~86% af geislamerktum skammti innan 7 daga söfnunartímabils, ~44% í þvagi og ~42% í hægðum. Mestur hluti skildist út sem umbrotsefni.

Sérstakir sjúklingahópar

Í þýðisgreiningum lyfjahvarfa voru aldur sjúklings, líkamsþyngd eða kynþáttur (þ.m.t. hvítir og japanskir sjúklinga) ekki mikilvægar skýribreytur.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) jókst AUC um 24% og C_{max} um 15% borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) jókst AUC um 44% og C_{max} um 26% borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ráðlagt er að aðlaga skammta Lynparza hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastig nýrnasjúkdóms (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A) jókst AUC um 15% og C_{max} um 13% og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) jókst AUC um 8% og C_{max} minnkaði um 13% samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta Lynparza hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum olaparibs hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á erfðaeefni

Ekki var sýnt fram á stökkbreytandi áhrif olaparibs en það hefur litningasundrandi áhrif í spendýrafrumum *in vitro*. Eftir inntöku hjá rottum framkallaði olaparib smákjarna í beinmerg. Þessi litningasundrandi áhrif eru í samræmi við þekkta lyfjafræði olaparibs og bendir til hugsanlegra eiturverkana á erfðaeefni hjá mönnum.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum þóldust daglegir skammtar olaparibs til inntöku vel. Yfirleitt var beinmergur aðal markliffæri eiturverkunar hjá báðum tegundunum með tengdum breytingum á blóðgildi. Þessar breytingar gengu til baka innan 4 vikna frá síðasta skammti. Hjá rottum sáust einnig smávægileg hrömunaráhrif á meltingarveg. Þessar niðurstöður komu í ljós við útsetningu sem var lægri en útsetning við klíniska skammta. Rannsóknir með beinmergsfrumur úr mönnum sýndu einnig að bein útsetning fyrir olaparibi getur valdið eiturverkunum á beinmergsfrumur í *ex vivo* rannsóknum.

Eiturverkun á æxlun

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenkynsrottum voru skammtar gefnir fram að hreiðrun, þótt lenging á eggbússtigi hafi komið í ljós hjá nokkrum dýrum komu engin áhrif á æxlunargetu og fjölda meðganga fram. Þó var lítilsháttar minnkuð tíðni lifunar hjá fósturvísu/fóstrum.

Í rannsóknum á fósturvísu/fósturþroska hjá rottum og við skammta sem höfðu ekki marktæka eiturverkun á móðurdýrið, dró olaparib úr afkomu fósturvísa/fóstra, dró úr fósturþyngd og olli frávikum í þroska fósturs, þ.m.t. alvarlegri vansköpun augna (t.d. augnleysi (anophthalmia), smá augu (microphthalmia)), vansköpun á hrygg/rifbeinum og frávikum á innnyflum og beinagrind.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum olaparibs hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Lauroyl macrogol-32 glýseríð

Hylkisskel

Hypromellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gellangúmmi (E418)

Kalíumasetat

Blek

Shelakk

Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa. Farga skal öllum þeim hylkjum sem hafa frosið.

Lynparza hylki má geyma í allt að 3 mánuði undir 30°C. Eftir þetta tímabil verður að farga hylkjunum.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE plastglas með öryggisloki með 112 hörðum hylkjum.

Pakkning með 448 hylkjum (4 glös, hvert með 112 hylkjum).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

Gul til dökkgul, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, með „OP100“ ágreypu á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

Græn til græn/grá, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, með „OP150“ ágreypu á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lynparza er ætlað til einlyfjaviðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum eftir bakslag plátínunæms þekjufrumkrabbameins af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) krabbameinslyfjameðferð sem byggist á plátínu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með Lynparza og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Lynparza er fáanlegt sem 100 mg og 150 mg töflur.

Ráðlagður skammtur af Lynparza er 300 mg (tvær 150 mg töflur) tvisvar á dag, jafngildir 600 mg heildardagskammti. Tafla með 100 mg er fáanleg til skammtaminnkunar.

Sjúklingar skulu hefja meðferð með Lynparza eigi síðar en 8 vikum eftir að síðasti skammtur af platínumeðferðinni klárast.

Mælt er með að meðferðinni sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms. Engar upplýsingar liggja fyrir um endurmeðferð með Lynparza í kjölfar síðara bakslags (sjá kafla 5.1).

Mikilvægur munur á skömmtun Lynparza taflna og hylkja

Lynparza töflur (100 mg og 150 mg) koma ekki í stað Lynparza hylkja (50 mg) á grundvelli milligrammafjölda vegna mismunandi skömmtunar og aðgengis hvors lyfjaforms. Þess vegna á að fylgja sérstökum ráðleggingum um skammta fyrir hvort lyfjaform.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti af Lynparza á að taka næsta venjulega skammt samkvæmt áætlun.

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

Gera má hlé á meðferð til þess að ráða bót á aukaverkunum, t.d. ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðleysi, og íhuga má skammtaminnkun (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að skammturinn sé minnkaður í 250 mg (ein 150 mg tafla og ein 100 mg tafla) tvisvar á dag (jafngildir 500 mg heildardagskammti).

Ef nauðsynlegt er að minnka skammtinn enn frekar er ráðlagt að minnka skammtinn í 200 mg (tvær 100 mg töflur) tvisvar á dag (jafngildir 400 mg heildardagskammti).

Skammtaaðlögun vegna samhliðanotkunar með CYP3A hemlum

Samhliðanotkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A hemla er ekki ráðlögð og íhuga skal notkun annarra lyfja. Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A hemil samhliða, er ráðlagt að minnka skammt Lynparza í 100 mg (ein 100 mg tafla) tvisvar á dag (jafngildir 200 mg heildardagskammti). Ef nauðsynlegt er að gefa meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, er ráðlagt að minnka skammt Lynparza í 150 mg (ein 150 mg tafla) tvisvar á dag (jafngildir 300 mg heildardagskammti) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af Lynparza 200 mg (tvær 100 mg töflur) tvisvar á dag (jafngildir 400 mg dagskammti) (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) mega fá Lynparza án þess að breyta þurfi skömmtum.

Notkun Lynparza er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) því að öryggi og lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum. Einungis má nota Lynparza hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta, og fylgjast skal vel með sjúklingnum m.t.t. nýrnastarfsemi og aukaverkana.

Skert lifrarstarfsemi

Lynparza má nota hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) án þess að aðlaga þurfi skammta (sjá kafla 5.2). Notkun Lynparza er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), þar sem öryggi og lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar af öðrum kynþætti en hvítum

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga af öðrum kynþætti en hvítum. Þó er ekki þörf á að aðlaga skammta á grundvelli kynþáttar (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með líkamsfærni (performance status) á bilinu 2 til 4

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með líkamsfærni á bilinu 2 til 4.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lynparza hjá börnum og unglíngum.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lynparza er ætlað til inntöku.

Lynparza töflur á að gleypa í heilu lagi og ekki á að tyggja, mylja, leysa upp eða skipta þeim.

Lynparza töflur má taka án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á blóð

Greint hefur verið frá eiturverkunum á blóð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Lynparza, þar á meðal klínískri greiningu og/eða rannsóknaniðurstöðum á yfirleitt vægum eða í meðallagi alvarlegum tilvikum (CTCAE stig 1 eða 2) blóðleysis, daufkyrningafæðar, blóðflagnafæðar og eitelfrumnafæðar.

Ekki á að hefja meðferð með Lynparza fyrir en eiturverkan á blóð vegna fyrri

krabbameinslyfjameðferðar hefur gengið til baka (gildi blóðrauða, blóðflagna og daufkyrninga á að vera \leq CTCAE stig 1). Við upphaf meðferðar og mánaðarlega fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það er mælt með heildarblóðkornatalningu til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á öllum gildum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Við verulega eiturverkan á blóð eða ef þörf er á blóðgjöf, á að gera hlé á meðferð með Lynparza og gera viðeigandi blóðrannsóknir. Ef klínísk blóðgildi eru enn óeðlileg 4 vikum eftir að hlé hefur verið gert á meðferð með Lynparza, er mælt með beinmergsrannsókn og/eða litningagreiningu á blóði.

Mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði

Tíðni mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis (MDS/AML) hjá sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með Lynparza eingöngu, þ.m.t. langtíma lifunareftirfylgni, var $<1,5\%$ og reyndust flest tilvikin banvæn. Meðferðarlengd með olaparibi hjá sjúklingum sem fengu MDS/AML var á bilinu < 6 mánuðir til > 2 ár; gögn um lengri tímabil útsetningar eru takmörkuð. Hugsanlegir orsakabættir fyrir MDS/AML voru til staðar hjá öllum sjúklingum sem höfðu allir áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu. Margir höfðu einnig fengið önnur lyf og geislameðferð sem hafa skaðleg áhrif á DNA. Meirihluti tilvikanna var hjá sjúklingum með brjóstakrabbameinsnæma stökkbreytingu 1 eða 2 í kímlínu (*gBRCA1/2*). Nokkrir sjúklingar höfðu sögu um krabbamein eða um rangvöxt í beinmerg. Við staðfestingu á MDS og/eða AML meðan á meðferð með Lynparza stendur er ráðlagt að hætta meðferð með Lynparza og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

Millivefslungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá millivefslungnabólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum, hjá $<1,0\%$ sjúklinga sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með Lynparza. Ekkert samræmi var á klínísku mynstri í skýrslum um millivefslungnabólgu og fjöldi truflandi þátta komu við sögu (krabbamein og/eða meinvörp í lungum, undirliggjandi lungnasjúkdómur, saga um reykingar og/eða fyrri

krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð). Við nýtilkomin eða versnandi einkenni frá öndunarfærum, t.d. mæði, hósta og hita, eða óeðlilegar niðurstöður myndgreiningar á brjóstkaða, á að gera hlé á meðferð með Lynparza og hefja rannsóknir tafarlaust. Við staðfesta millivefslungnabólgu á að hætta meðferð með Lynparza og hefja viðeigandi meðferð.

Eiturverkun á fósturvísi/fóstur

Byggt á verkunarhætti (PARP hindrun) gæti Lynparza haft skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu. Forklínískar rannsóknir á rottum sýna að olaparib hefur neikvæð áhrif á lifun fósturvísis/fósturs og veldur meiriháttar vanskapnaði hjá fósturi við útsetningu sem er minni en gert er ráð fyrir við ráðlagða skammta hjá mönnum, 300 mg tvisvar á dag.

Meðganga/getnaðarvörn

Lynparza á ekki að nota á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir seinasta skammt af Lynparza (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir

Samhliðanotkun Lynparza og öflugra og meðalöflugra CYP3A hemla er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan eða meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, skal minnka skammt Lynparza (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliðanotkun Lynparza og öflugra eða meðalöflugra CYP3A virkja er ekki ráðlögð. Ef sjúklingur sem er að taka Lynparza þarf meðferð með öflugum eða meðalöflugum CYP3A virkja, skal sá sem ávísar lyfinu vera meðvitaður um að verkun Lynparza gæti minnkað verulega (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Klínískar rannsóknir á olaparibi í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum, þ.m.t. lyfjum sem hafa skaðleg áhrif á DNA, benda til aukinna og framlengdra mergbælandi eiturverkana. Ráðlagður skammtur af Lynparza sem einlyfjameðferð hentar ekki sem hluti af samsettri meðferð með mergbælandi krabbameinslyfjum.

Samhliðanotkun olaparibs og bóluefna eða ónæmisbælandi lyfja hefur ekki verið rannsökuð. Því skal gæta varúðar ef þessi lyf eru notuð samhliða Lynparza og fylgjast skal vel með sjúklingum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á olaparib

Úthreinsun olaparibs með umbrotum verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 ísóensímanna.

Klínísk rannsókn sem var gerð til að meta áhrif itraconazols, þekkts CYP3A hemils, sýndi að samhliðagjöf með olaparibi jók meðal C_{max} olaparibs um 42% (90% CI: 33-52%) og meðal AUC um 170% (90% CI: 144-197%). Því er samhliðanotkun þekktra öflugra (t.d. itraconazols, telithromycins, clarithromycins, próteasahemla örvaðir með ritonaviri, cobicisati, boceprevirs, telaprevirs) eða meðalöflugra (t.d. erythromycins, diltiazems, fluconazols, verapamils) hemla þessa ísóensíms og Lynparza ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan eða meðalöflugan CYP3A hemil samhliða, skal minnka skammt Lynparza. Ráðlögð skammtaminnkun Lynparza er í 100 mg tvisvar á dag (jafngildir 200 mg heildardagskammti) fyrir öflugan CYP3A hemil eða 150 mg tvisvar á dag (jafngildir 300 mg heildardagskammti) fyrir meðalöflugan CYP3A hemil (sjá kafla 4.2 og 4.4). Einnig er ráðlagt að neyta ekki greipaldinsafa meðan á meðferð með Lynparza stendur vegna þess að hann er CYP3A hemill.

Klínísk rannsókn sem var gerð til að meta áhrif rifampicins, þekkts CYP3A virkja, sýndi að samhliðagjöf með olaparibi lækkaði meðal C_{max} olaparibs um 71% (90% CI: 76-67%) og meðal AUC um 87% (90% CI: 89-84%). Því er samhliðanotkun þekktra öflugra virkja þessa ísóensíms (t.d. phenytoins, rifampicins, rifapentins, carbamazepins, nevirapins, phenobarbitals og jóhannesarjurtar) og Lynparza ekki ráðlögð, vegna þess að hugsanlega gæti dregið töluvert úr verkun Lynparza. Ekki hefur verið sýnt fram á hversu mikil áhrif meðalöflugir til öflugir virkjar (t.d. efavirenz, rifabutin) hafa

á útsetningu fyrir olaparíbi, því er samhliðanotkun Lynparza og þessara lyfja ekki heldur ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Áhrif olaparíbs á önnur lyf

Olaparíð hamlar CYP3A4 *in vitro* og er hugsanlega vægur CYP3A hemill *in vivo*. Því skal gæta varúðar þegar næm hvarfefni CYP3A4 eða hvarfefni með þröngt læknanlegt bil (t.d. simvastatin, cisaprid, ciclosporin, ergotalkalóíðar, fentanyl, pimozid, sirolimus, tacrolimus og quetiapín) eru gefin samhliða olaparíbi. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum sem fá hvarfefni CYP3A með þröngt læknanlegt bil samhliða olaparíbi.

Virkjun CYP1A2, 2B6 og 3A4 hefur verið sýnd *in vitro*, þar sem líklegast var að CYP2B6 væri virkjað að klínískt marktæku marki. Einnig er ekki hægt að útiloka hugsanlega virkjun CYP2C9, CYP2C19 og P-gp fyrir tilstilli olaparíbs. Því gæti samhliðagjöf olaparíbs dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum þessara umbrotsensíma og flutningspróteina. Olaparíð getur dregið úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna þegar þau eru gefin samhliða (sjá einnig kafla 4.4 og 4.6).

Olaparíð hamlar útlæðis flutningspróteininu P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$) *in vitro*, því er ekki hægt að útiloka að olaparíð geti valdið klínískt marktækum milliverkunum við hvarfefni P-gp (t.d. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxín og colchicín). Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf af þessari gerð.

In vitro hefur verið sýnt fram á að olaparíð er hemill fyrir BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K. Ekki er hægt að útiloka að olaparíð geti aukið útsetningu fyrir hvarfefnum BCRP (t.d. methotrexat, rosuvastatín), OATP1B1 (t.d. bosentan, glibenclamíd, repagliníd, statínur og valsartan), OCT1 (t.d. metformín), OCT2 (t.d. kreatínín í sermi), OAT3 (t.d. furosemíd og methotrexat), MATE1 (t.d. metformín) og MATE2K (t.d. metformín). Einkum skal gæta varúðar ef olaparíð er notað samhliða statínur.

Samsetning með anastrozólí, letrozólí og tamoxíféní

Klínísk rannsókn hefur verið gerð til að meta samsetningu olaparíbs með anastrozólí, letrozólí eða tamoxíféní. Engar marktækar milliverkanir sást með anastrozólí eða letrozólí en tamoxífén dró úr útsetningu fyrir olaparíbi um 27%. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er óþekkt. Olaparíð hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf tamoxífens.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri ættu ekki að verða barnshafandi meðan á meðferð með Lynparza stendur og ekki vera þungaðar við upphaf meðferðar. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 1 mánuð eftir að meðferð með Lynparza lýkur (sjá kafla 4.4). Vegna þess að ekki er hægt að útiloka að olaparíð geti dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum CYP2C9 með ensímörvun, getur dregið úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna þegar þau eru gefin samhliða olaparíbi. Því skal ihuga að nota einnig getnaðarvarnir án hormóna og að gera þungunarpróf reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. alvarleg vansköpunarvaldandi áhrif og áhrif á lifun fósturvísa/fósturs hjá rottum við altæka útsetningu móður sem er minni en sést við ráðlagða skammta hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun olaparíbs hjá þunguðum konum, en byggt á verkunarmáta olaparíbs má þó hvorki nota Lynparza á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt af Lynparza. (Sjá kafla fyrir framan: „Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum“ varðandi frekari upplýsingar um getnaðarvarnir og þungunarpróf.)

Brjóstgjöf

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar á því hvort olaparib skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er vitað hvort olaparib eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk kvenna. Vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins má ekki nota Lynparza meðan á brjóstagjöf stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt lyfsins (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um frjósemi liggja ekki fyrir. Í dýrarannsóknnum sáust engin áhrif á getnað en aukaverkanir sáust á lifun fósturs og fósturvísa (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lynparza hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem nota Lynparza geta fundið fyrir þreytu, þróttleysi eða sundli. Sjúklingar sem fá þessi einkenni eiga að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Lynparza einlyfjameðferð hefur verið tengd við aukaverkanir sem eru yfirleitt vægar eða meðalalvarlegar (CTCAE 1 eða 2) og yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð ($\geq 10\%$) voru ógleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, þreyta, höfuðverkur, breytt bragðskyn, minnkuð matarlyst, sundl og blóðleysi.

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi eru byggðar á safni gagna frá 1.248 sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum við meðferðarábendingu í ráðlögðum skömmtum.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Lynparza einlyfjameðferð þar sem útsetning sjúklings er þekkt. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og síðan eftir MedDRA kjörheiti í töflu 1. Innan hvers líffæraflokks er kjörheitum raðað með lækkandi tíðni og síðan minni alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Yfirlit yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	
	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni CTCAE stiga 3 og hærrí
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðleysi ^a Algengar Daufkyrningafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a Sjaldgæfar Eitilfrumnafæð	Mjög algengar Blóðleysi ^a Algengar Daufkyrningafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a Sjaldgæfar Eitilfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Algengar Útbrot ^a Sjaldgæfar Ofnæmi ^a , húðbólga ^a	-
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar Sundl, höfuðverkur, breytt bragðskyn	Sjaldgæfar Sundl, höfuðverkur

	Aukaverkanir	
Líffæraflokkur	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni CTCAE stiga 3 og hærrí
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Hósti ^a	Sjaldgæfar Hósti ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar Uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir Algengar Munnbólga, verkur ofarlega í kvið	Algengar Uppköst, niðurgangur, ógleði Sjaldgæfar Munnbólga, verkur ofarlega í kvið
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi)	Algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Aukið kreatínín í blóði Sjaldgæfar Aukning meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna ^b	Sjaldgæfar Aukið kreatínín í blóði

- ^a Blóðleysi nær yfir kjörheitin blóðleysi, minnkaður blóðrauði, fækkun rauðra blóðfrumna, rauðkornafæð og minnkuð blóðkornaskil. Daufkyrningafæð nær yfir kjörheitin daufkyrningafæð, kyrningafæð, fækkun kyrninga og fækkun daufkyrninga, daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð með sýkingu og daufkyrningafæð með sýklasótt. Blóðflagnafæð nær yfir kjörheitin blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna, minni framleiðsla blóðflagna og minnkun blóðflagnaskila. Hvítfrumnafeð nær yfir kjörheitin hvítfrumnafeð og fækkun hvíttra blóðfrumna. Hósti nær yfir kjörheitin hósti og hósti með uppgangi. Útbrot nær yfir kjörheitin útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuórðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, skinnflagningsútbrot og útbreidd roðaþot. Ofnæmi nær yfir kjörheitin ofnæmi og lyfjaofnæmi. Húðbólga nær yfir kjörheitin húðbólga, ofnæmishúðbólga og skinnflagningsbólga.
- ^b Sýnir tíðni í rannsóknaniðurstöðum á aukningu meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna frá upphafi að yfir eðlilegum gildum (ULN, Upper limit of normal), ekki tilkynnta aukaverkana.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á blóð

Blóðleysi og aðrar eiturverkanir á blóð voru yfirleitt vægar (CTCAE stig 1 eða 2), þó var greint frá CTCAE stigi 3 og hærra. Blóðleysi var algengasta aukaverkunin af CTCAE \geq stigi 3 sem greint var frá í klínískum rannsóknum. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum blóðleysis var u.þ.b. 4 vikur (u.þ.b. 7 vikur fyrir CTCAE stig \geq 3 tilvik). Ráðið var bót á blóðleysi með skammtahléi og skammtaminnkun (sjá kafla 4.2), og blóðgjöf þar sem það átti við. Í SOLO2 var tíðni aukaverkana tengdum blóðleysi 43,6% (CTCAE stig \geq 3 19,5%) og tíðni skammtahlés, skammtaminnkunar og stöðvunar meðferðar vegna blóðleysis var 16,9%, 8,2% og 3,1%, talið í sömu röð; 17,9% sjúklinga sem fengu olaparib þurftu á einni eða fleiri blóðgjöf að halda. Sýnt hefur verið fram á útsetningar-svörunar samband milli olaparibs og minnkunar blóðrauða. Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig \geq 2 breytinga (minnkun) frá upphafi á blóðrauða 20%, heildartalningu daufkyrninga 15%, blóðflögum 5%, eitilfrumum 30% og hvítfrumum 20% (allar % áætlaðar).

Tíðni aukningar meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna frá lágu eða eðlilegu í upphafi að yfir eðlilegum gildum (ULN, Upper Limit of Normal) var u.þ.b. 55%. Gildin virtust verða aftur eðlileg eftir að meðferð var hætt og virtust ekki hafa neinar klínískar afleiðinga.

Við upphaf meðferðar og mánaðarlega fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það er mælt með heildarblóðkornatalningu til þess að fylgjast með klínískt marktækum breytingum á blóðgildum meðan á meðferð stendur sem gætu valdið því að nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta og/eða hugleidda frekari meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aðrar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig \geq 2 breytinga (aukning) frá upphafi á kreatíníni í blóði u.þ.b. 15%. Upplýsingar úr tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sýndu miðgildi aukningar allt að 23% frá upphafi sem hélst stöðugt á tímanum og fór aftur að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt, án augljósra klínískra afleiðinga. Hjá 90% sjúklinga voru gildi kreatíníns í upphafi CTCAE stig 0 og hjá 10% voru gildin CTCAE stig 1 í upphafi.

Ógleði og uppköst

Yfirleitt var greint frá ógleði mjög snemma, með fyrstu einkenni innan fyrsta mánaðar meðferðar með Lynparza hjá meirihluta sjúklinganna. Greint var frá uppköstum snemma, með fyrstu einkenni innan fyrstu tveggja mánaða meðferðar með Lynparza hjá meirihluta sjúklinganna. Hjá meirihluta sjúklinganna komu bæði ógleði og uppköst í lotum og var hægt að ná stjórn á þeim með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta og/eða nota ógleðistillandi lyf samhliða. Fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð er ekki nauðsynleg.

Börn

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá öldruðum (≥ 75 ára) og sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynþætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun olaparibs. Ekki var greint frá óvæntum aukaverkunum hjá nokkrum sjúklingum sem tóku dagskammt allt að 900 mg af olaparib töflum á tveimur sólarhringum. Einkenni ofskömmunar hafa ekki verið staðfest og sértæk meðferð við ofskömmun Lynparza er ekki fyrir hendi. Ef til ofskömmunar kemur skulu læknar fylgja almennum stuðningsaðgerðum og meðhöndla sjúklinginn samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX46

Verkunarháttur og lyfhrif

Olaparib er öflugur hemill á fjöl (ADP-ribósa) pólýmerasa ensím (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) hjá mönnum, og sýnt hefur verið fram á að það hindri vöxt ákveðinna æxlisfrumulína *in vitro* og æxlisvöxt *in vivo* bæði í einlyfjameðferð og ásamt öðrum viðurkenndum krabbameinslyfjameðferðum.

PARP eru nauðsynleg til skilvirkar viðgerðar á einþátta DNA broti og mikilvægur hluti viðgerðar fyrir tilstilli PARP er að eftir breytingu á krómatíni breytir PARP sér sjálft og rofnar frá DNA til þess að auðvelda aðgang ensíma til basaviðgerða með útskurði (BER (base excision repair)). Þegar olaparib er bundið við virkniset á DNA-bundnu PARP kemur það í veg fyrir að PARP rofni frá og festir það á DNA, og kemur þannig í veg fyrir viðgerð. Í frumum sem eru að fjölga sér veldur þetta einnig myndun á tvíþátta DNA broti (double strand breaks (DSB)) þegar eftirmyndunarkvísir (replication forks) mæta PARP-DNA samskeytunum. Í heilbrigðum frumum getur DNA-endurröðunarleiðin (homologous recombination repair (HRR)) gert við þessi tvíþátta DNA-brot. Í krabbameini þar sem vantar starfhæfan hluta DNA-endurröðunar (HRR) eins og BRCA1 eða 2, er ekki hægt að gera við tvíþátta DNA-brot á nákvæman eða skilvirkan hátt. Í stað þess eru aðrar og ónákvæmari leiðir virkjaðar, eins og hefðbundinn endasamruni (non-homologous end joining (NHEJ), sem veldur auknum óstöðugleika á erfðamengi. Eftir nokkrar umferðir eftirmyndunar getur óstöðugleiki erfðamengis orðið óbærilegur og valdið dauða krabbameinsfrumna, því krabbameinsfrumur eru þegar með miklar DNA-skemmdir samanborið við heilbrigðar frumur. Þegar *BRCA1* eða *BRCA2* stökkbreytingar eru ekki til staðar getur DNA-endurröðunarleiðin verið í hættu vegna annarra verkunarháttá þó að orsakatengsl frábrigða og

birtingar sé ekki að fullu skilin. Lykilatriði í næmni krabbameins í eggjastokkum og annars krabbameins fyrir platínu er að fullkomin, starfhæf DNA-endurröðunarleið sé ekki til staðar.

Þegar olaparib var gefið á eftir platínumeðferð í *in vivo* líkani með óstarfhæft *BRCA1/2*, dró úr framvindu æxlis og heildarlifun jókst samanborið við platínumeðferð eingöngu sem var í samræmi við tímabil viðhaldsmeðferðar með olaparibi.

Greining *BRCA1/2* stökkbreytingar

Ef staða *BRCA1/2* stökkbreytinga er ákvörðuð skal gera það á rannsóknarstofu með reynslu af slíku með gildaðri prófunaraðferð.

Veita skal sjúklingum sem hafa verið prófaðir fyrir brjóstakrabbameinsnæmum (*BRCA1/2*) stökkbreytingum 1/2 erfðaráðgjöf í samræmi við reglur á hverjum stað fyrir sig.

Verkun og öryggi

SOLO2 rannsókn (D0816C00002)

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð var rannsakað í III. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá platínunæmum sjúklingum, sem höfðu fengið bakslag (PSR), og voru með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu með krabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu. Rannsóknin bar saman verkun viðhaldsmeðferðar með Lynparza [300 mg (2 x 150 mg töflur) tvisvar á dag] tekin fram að versnun við meðferð með lyfleysu hjá 295 sjúklingum með krabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum eða legslímúlíkt PSR krabbamein í eggjastokkum (2:1 slembiröðun: 196 olaparib og 99 lyfleysa) sem svöruðu (algjör svörun CR [complete response] eða svörun að hluta til PR [partial response]) eftir lok krabbameinsmeðferðar sem byggði á platínu.

Sjúklingar sem fengið höfðu tvær eða fleiri lyfjameðferðir sem innihéldu platínu og sjúkdómur hafði komið aftur >6 mánuðum eftir að næstsíðustu krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínu lauk tóku þátt. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með olaparibi eða öðrum PARP hemlum áður. Sjúklingar máttu hafa fengið meðferð með bevacizumabi áður, ef undan er skilin meðferð rétt fyrir slembiröðun.

Allir sjúklingar höfðu merki um *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu (*gBRCA1/2m*) við upphaf. Sjúklingar með *BRCA1/2* stökkbreytingar voru greindir annaðhvort með prófun á kímlínu í blóði með staðbundinni prófun eða Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*[®] prófun eða með prófun á æxlissýni með staðbundinni prófun. Miklar endurraðanir í *BRCA1/2* genunum sáust hjá 4,7% (14/295) af slembiröðuðu sjúklingunum.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 56 ár í báðum hópunum. Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá > 80% sjúklinga. Algengasta vefjagerðin var sermisgerð (serous) (>90%), greint var frá legslímúlítri vefjagerð hjá 6% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 55% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 45% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Í lyfleysuhópnum höfðu 61% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 39% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (81%). Hlé án platínu var > 12 mánuðir hjá 60% sjúklinga og > 6-12 mánuðir hjá 40% sjúklinga. Svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu var algjör hjá 47% sjúklinga og að hluta til hjá 53% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 17% sjúklinga áður fengið bevacizumab og 20% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), byggt á mati rannsóknarlæknis samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. tími frá slembiröðun að annarri versnun eða dauðsfalli (PFS2), heildarlifun, tími frá slembiröðun að stöðvun meðferðar eða dauðsfalli (TDT), tími frá slembiröðun að fyrstu krabbameinsmeðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli (TFST), tími frá slembiröðun að annarri krabbameinsmeðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli (TSST) og heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Aðalviðmiðum rannsóknarinnar var náð með að sýna fram á tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsóknarlæknis fyrir olaparib

samanborið við lyfleysu með áhættuhlutfall (HR) 0,30 (95% CI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; miðgildi 19,1 mánuður á olaparibi samanborið við 5,5 mánuði á lyfleysu). Mat rannsóknarlæknisins á lifun án versnunar sjúkdóms var í samræmi við blindaða óháða og miðlæga yfirferð á lifun án versnunar sjúkdóms með myndgreiningu (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; miðgildi 30,2 mánuðir á olaparibi samanborið við 5,5 mánuði á lyfleysu). Eftir 2 ár voru 43% sjúklinga sem fengu meðferð með olaparibi án versnunar samanborið við aðeins 15% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Samantekt á aðalviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2 er sýnd í töflu 2 og mynd 1.

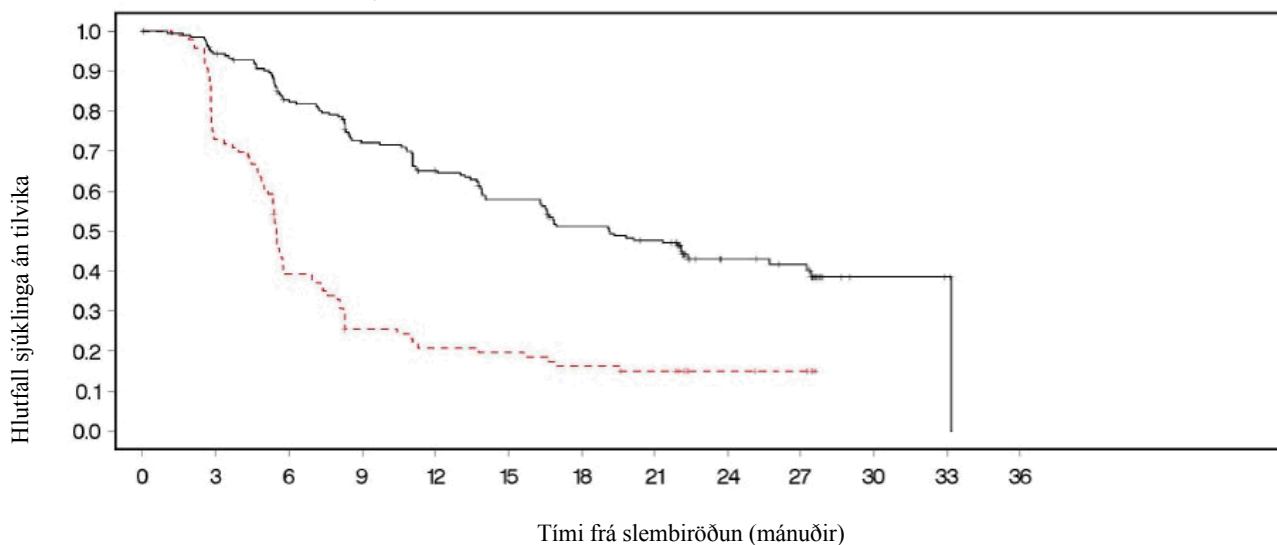
Tafla 2 Samantekt á aðalviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2

	Olaparib 300 mg tafla tvisvar á dag	Lyfleysa
PFS (63% fullnusta)		
Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95% CI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P gildi (tvíhliða)	$p < 0,0001$	

^a HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með log-rank prófi lagskiptu eftir svörun við fyrri krabbameinsmeðferð með platinu (CR eða PR), og tíma að sjúkdómsversnun (> 6 -12 mánuðir og > 12 mánuðir) í næstsíðustu krabbameinsmeðferð með platinu.

PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; CI = öryggisbil

Mynd 1 SOLO2: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu (63% fullnusta – mat rannsóknarlæknis)



----- Lyfleysa tvisvar á dag ----- Olaparib 300 mg tvisvar á dag

Fjöldi sjúklinga í hættu:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg x 2 á dag
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Lyfleysa x 2 á dag

Aukaendapunkturarnir TFST og PFS2 sýndu viðvarandi og tölfræðilega marktæka bætingu fyrir olaparib samanborið við lyfleysu (tafla 3).

Tafla 3 Samantekt á lykil aukaviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2

	Olaparib 300 mg tafla tvisvar á dag	Lyfleysa
TFST (58% fullnusta)		

Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P gildi* (tvíhliða)	p<0,0001	
PFS2 (40% fullnusta)		
Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P gildi (tvíhliða)	p=0,0002	

* Ekki tekið tillit til margföldunarhrifa

^a HR= áhættuhlutfall. Gildi <1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með log-rank prófi lagskiptu eftir svörun við fyrri krabbameinsmeðferð með platínu (CR eða PR), og tíma að sjúkdómsversnun (>6-12 mánuðir og >12 mánuðir) í næstsíðustu krabbameinsmeðferð með platínu.

NR = náðist ekki; CI = öryggisbil; PFS2 = tími frá slembiröðun að annarri sjúkdómsversnun eða dauðsfalli; TFST = tími frá slembiröðun að fyrstu krabbameinsmeðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli.

Meðal sjúklinga sem fóru í rannsóknina með mælanlegan sjúkdóm (meinsemdir í marklíffæri við upphaf) var hlutlægu svörunarhlutfalli 41% náð í Lynparza hópnum borið saman við 17% í lyfleysuhópnum. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með Lynparza sem fóru í rannsóknina með merki um sjúkdóm (meinsemdir í marklíffæri eða ekki í marklíffæri við upphaf) náðu 15,0% algjörri svörun borið saman við 9,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Þegar greiningin á lifun án versnunar sjúkdóms var gerð var miðgildi meðferðarlengdar 19,4 mánuðir fyrir olaparib og 5,6 mánuðir fyrir lyfleysu. Meirihluti sjúklinga hélt áfram á upphafsskammtinum 300 mg af olaparibi tvisvar á dag. Tíðni skammtahlés, skammtaminnkunar og stöðvunar meðferðar vegna aukaverkana var 45,1%, 25,1% og 10,8%, talið í sömu röð. Skammtahlé voru oftast á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og skammtaminnkun á fyrstu 3-6 mánuðum meðferðar. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtahlés eða skammtaminnkunar voru blóðleysi, ógleði og uppköst.

PRO (patient-reported outcome) upplýsingar gefa ekki til kynna mun hjá sjúklingum sem fengu olaparib samanborið við lyfleysu samkvæmt mati á breytingu frá upphafsgildi í TOI (Trial Outcome Index) í FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian).

Rannsókn 19 (D0810C00019)

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð hjá platinunæmum sjúklingum, sem höfðu fengið bakslag (PSR), með krabbamein í eggjastokkum, þar á meðal í eggjaleiðara eða líffhimnu (frumkrabbamein), eftir lyfjameðferð með tveimur eða fleiri platinulyfjum, var rannsakað í stórri II. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 19). Rannsóknin bar saman verkun Lynparza hylkja sem viðhaldsmeðferð [400 mg (8 x 50 mg hylki) tvisvar á dag] tekin þar til sjúkdómur versnar við lyfleysu meðferð hjá 265 (136 fengu olaparib og 129 lyfleysu) hjá PSR sjúklingum með krabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum sem svöruðu (algjör svörun (CR) eða svörun að hluta til (PR)) eftir að hafa lokið krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínu. Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), byggt á mati rannsóknalæknis samkvæmt RECIST 1.0. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun, tíðni sjúkdómsstjórnunar (DCR) skilgreind sem staðfest algjör svörun/svörun að hluta til + SD (stöðugur sjúkdómur [stable disease]); heilsutengd lífsgæði og sjúkdómstengd einkenni. Könnunargreiningar á TFST og TSST voru einnig gerðar.

Sjúklingar þar sem sjúkdómur hafði komið aftur >6 mánuðum eftir að næstsíðustu krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínu lauk tóku þátt. Ekki þurfti að hafa staðfesta *BRCA1/2* stökkbreytingu til að taka þátt (staða *BRCA* stökkbreytinga hjá sumum sjúklingum var ákvörðuð eftirá). Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með olaparibi eða öðrum PARP hemlum áður. Sjúklingar máttu hafa fengið meðferð með bevacizumabi áður, ef undan er skilin meðferð rétt fyrir slembiröðun. Sjúklingar máttu ekki fara aftur á meðferð með olaparibi ef sjúkdómur hafði versnað meðan á meðferð með olaparibi stóð.

Sjúklingar með *BRCA1/2* stökkbreytingar voru greindir annaðhvort með prófun á kímlínu í blóði með staðbundinni prófun eða Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis[®] prófun eða með prófun á æxlissýni sem var framkvæmd af Foundation Medicine. Miklar endurraðanir í *BRCA1/2* genunum sáust hjá 7,4% (10/136) af slembiröðuðu sjúklingunum.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 59 ár í báðum hópunum. Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá 86% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 44% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 56% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Í lyfleysuhópnum höfðu 49% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 51% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (77%). Hlé án platínu var > 12 mánuðir hjá 60% sjúklinga og > 6-12 mánuðir hjá 40% sjúklinga. Svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu var algjör hjá 45% sjúklinga og að hluta til hjá 55% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 6% sjúklinga áður fengið bevacizumab og 5% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Aðalviðmiðum rannsóknarinnar var náð með að sýna fram á tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms fyrir olaparib samanborið við lyfleysu hjá öllu þýðinu með áhættuhlutfall (HR) 0,35 (95% CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; miðgildi 8,4 mánuðir á olaparibi samanborið við 4,8 mánuði á lyfleysu). Við lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar (DCO) 9. maí 2016) við 79% fullnustu var áhættuhlutfallið sem bar olaparib saman við lyfleysu 0,73 (95% CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (náði ekki fyrirfram skilgreindu marktæknigildi $< 0,0095$); miðgildi 29,8 mánuðir á olaparibi samanborið við 27,8 mánuðir á lyfleysu). Í olaparib hópnum héldu 23,5% ($n = 32/136$) sjúklinga áfram á meðferð í ≥ 2 ár samanborið við 3,9% ($n = 5/128$) sjúklinga í lyfleysuhópnum. Þrátt fyrir takmarkaðan sjúklingafjölda héldu 13,2% ($n = 18/136$) sjúklinga í olaparib hópnum áfram meðferð í ≥ 5 ár samanborið við 0,8% ($n = 1/128$) sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Fyrirfram áformuð undirhópagreining skilgreindi sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu ($n = 136$, 51,3%, þ.m.t 20 sjúklingar með *BRCA1/2* stökkbreytingu í líkamsfrumuæxli (somatic tumour *BRCA1/2* mutation)) sem þann undirhóp sem hlýti mestan klíniskan ávinning af olaparib einlyfjaviðhaldsmeðferð. Klíniskur ávinningur sem skipti máli sást einnig hjá sjúklingum með *BRCA1/2* villigerðar/tilbrigði með óljósa þýðingu (*BRCA1/2 wt/VUS*), en í minna mæli. Engin áætlun var til staðar um fjölprófanir í undirhópagreiningunni.

Samantekt á aðalviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu og *BRCA1/2 wt/VUS* í rannsókn 19 er sýnd í töflu 4 og fyrir alla sjúklinga í rannsókn 19 í töflu 4 og mynd 2.

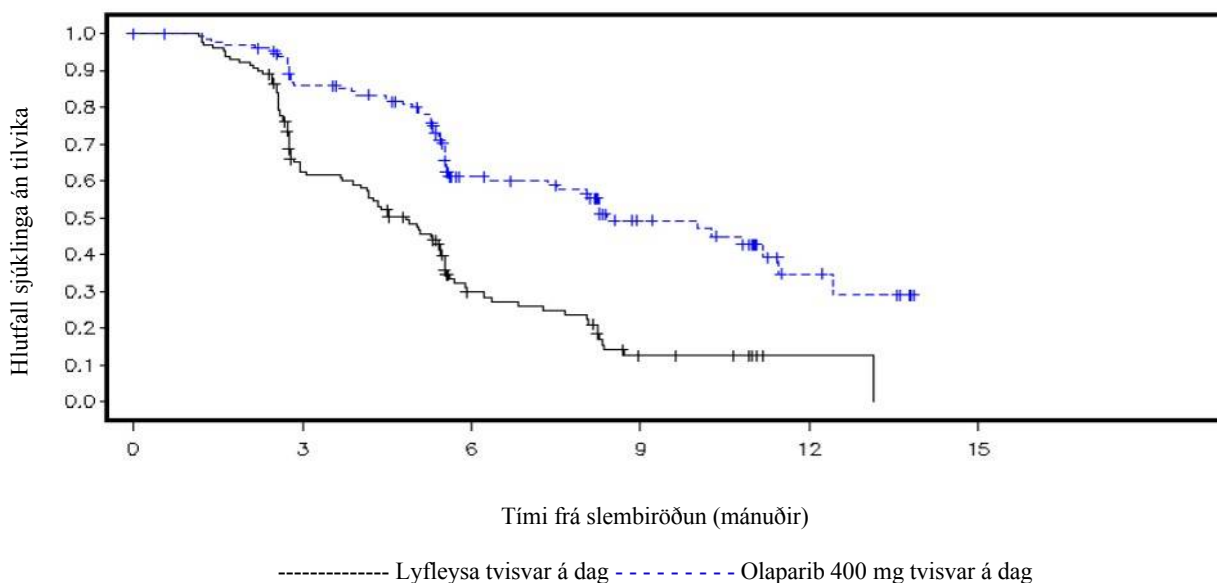
Tafla 4 Samantekt á aðalviðmiðum fyrir alla sjúklinga og sjúklinga með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu og *BRCA1/2 wt/VUS* í rannsókn 19

	Allir sjúklingar ^a		Með <i>BRCA1/2</i> -stökkbreytingar		Með <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa
PFS – DCO 30. júní 2010						
Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61(72)
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P gildi (tvíhliða)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Allir sjúklingar, samanstendur af undirhópunum: með *BRCA1/2* stökkbreytingu, staða *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2* óþekkt (11 sjúklingar með stöðu óþekkt, ekki sýnt sem sérstakur undirhópur í töflu).

^b HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox með þáttum fyrir meðferð, upprunakynþátt, plátínunæmni og svörun við lokaplatínumeðferð.
PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; DCO = lok gagnasöfnun; CI = öryggisbil.

Mynd 2 Rannsókn 19: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms hjá heildarþýðinu (58% fullnusta - mat rannsóknalæknis) lok gagnasöfnunar 30. júní 2010



Fjöldi sjúklinga í hættu:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg x 2 á dag
129	72	24	7	1	0	Lyfleysa

Samantekt á lykil aukaviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu og *BRCA1/2 wt/VUS* í rannsókn 19 er sýnd í töflu 5 og fyrir alla sjúklinga í rannsókn 19 í töflu 5 og mynd 3.

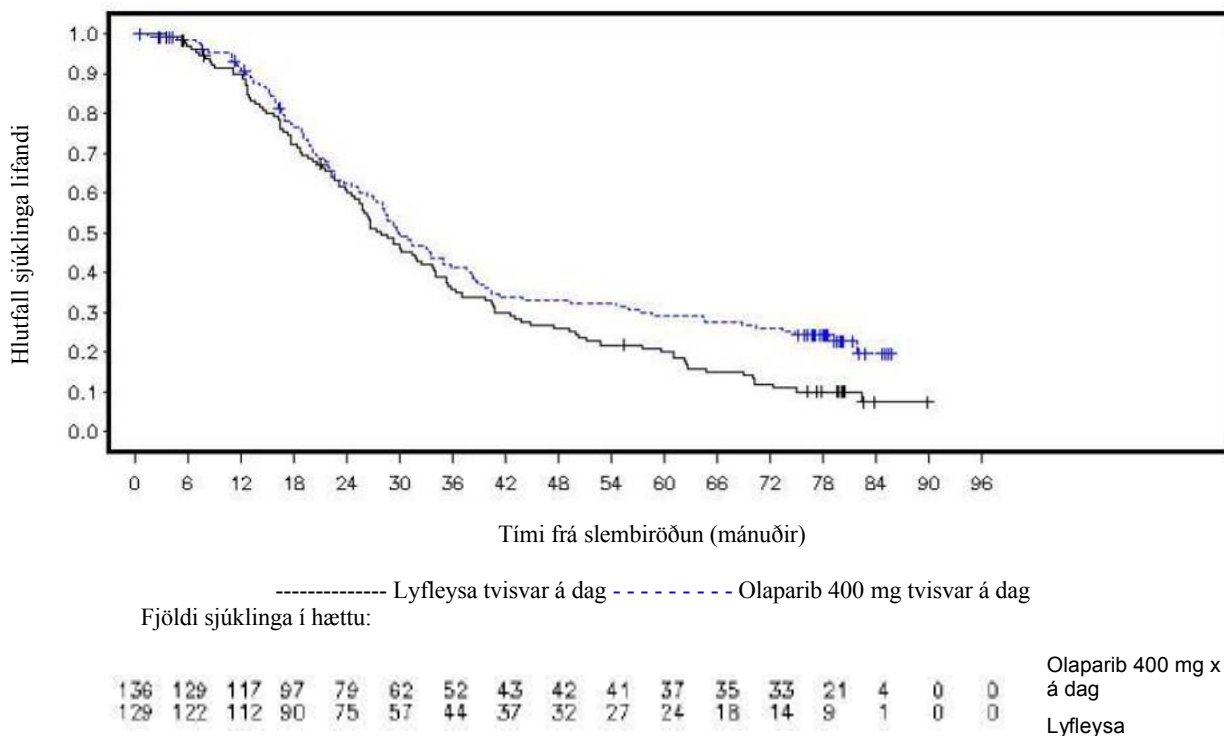
Tafla 5 Samantekt á lykil aukaviðmiðum fyrir alla sjúklinga og sjúklinga með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu og *BRCA1/2 wt/VUS* í rannsókn 19

	Allir sjúklingar ^a		Með <i>BRCA1/2</i> -stökkbreytingar		Með <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa
OS - DCO 09. maí 2016						
Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P gildi* (tvíhliða)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09. maí 2016						
Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Allir sjúklingar ^a		Með <i>BRCA1/2</i> -stökkbreytingar		Með <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa	Olaparib 400 mg hylki tvisvar á dag	Lyfleysa
Miðgildistími (mánuðir) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI) ^b	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P gildi* (tvíhliða)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Engin áætlun var til staðar um fjölprófanir í undirhópagreiningunni eða fyrir TFST fyrir alla sjúklingana.
^a Allir sjúklingar, samanstendur af undirhópunum: með *BRCA1/2* stökkbreytingu, staða *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2* óþekkt (11 sjúklingar með stöðu óþekkta, ekki sýnt sem sérstakur undirhópur í töflu).
^b HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox með þáttum fyrir meðferð, upprunakynþátt, platinunæmni og svörun við lokaplatinumeðferð.
^c Um það bil fjórðungur sjúklinga sem fékk lyfleysu í undirhóp með *BRCA* stökkbreytingu (14/62; 22,6%) fékk PARP hemla síðar.
OS = heildarlifun; DCO = lok gagnasöfnunar; CI = öryggisbil; TFST = tími frá slembiröðun fram að seinni meðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli.

Mynd 3 Rannsókn 19: Kaplan Meier graf af heildarlifun hjá heildarþýðinu (79% fullnusta) lok gagnasöfnunar (DCO) 09. maí 2016



Þegar greiningin á lifun án versunar sjúkdóms var gerð var miðgildi meðferðarlengdar 8 mánuðir fyrir olaparib og 4 mánuðir fyrir lyfleysu. Meirihluti sjúklinga hélt áfram á upphafsskammtinum 400 mg af olaparibi tvisvar á dag. Tíðni skammtahlés, skammtaminnkunar og stöðvunar meðferðar vegna aukaverkana var 34,6%, 25,7% og 5,9%, talið í sömu röð. Skammtahlé og skammtaminnkun voru oftast á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtahlés eða skammtaminnkunar voru ógleði, blóðleysi, uppköst, daufkyrningafæð og þreyta. Tíðni blóðleysistengdra aukaverkana var 22,8% (CTCAE stig ≥ 3 7,4%).

PRO (patient-reported outcome) upplýsingar gefa ekki til kynna mun hjá sjúklingum sem fengu olaparib samanborið við lyfleysu, mælt með tíðni framfara eða versunar samkvæmt Trial Outcome Index (TOI) og heildarskori á Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian (FACT-O total).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lynparza hjá öllum undirhópum barna, á krabbameini í eggjastokkum (fyrir utan rákvöðvasarkmein og kímfrumuæxli) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf olaparibs eftir 300 mg töflu einkennast af plasmaúthreinsun ~ 7 l/klst., dreifingarrúmmáli ~ 158 l og lokahelmingunartíma 15 klst. Við marga skammta var AUC uppsöfnunarhlutfall 1,8 og lyfjahvörf virtust vera tímaháð að litlu leyti.

Frásög

Eftir inntöku olaparibs í töflum (2 x 150 mg), er frásög hratt og miðgildi hámarksþéttni í plasma næst yfirleitt 1,5 klst. eftir lyfjagjöf.

Gjöf með fæðu dró úr hraða frásogs (t_{max} tafðist um 2,5 klst. og C_{max} minnkaði um u.þ.b. 21%) en hafði ekki marktæk áhrif á frásogs olaparibs (AUC jókst um 8%). Þess vegna má taka Lynparza óháð fæðu (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding olaparibs *in vitro* í plasma er u.þ.b. 82% við 10 míkróg/ml sem er u.þ.b. C_{max} .

Próteinbinding olaparibs í plasma manna *in vitro* var skammtaháð, hlutfall bundið var u.þ.b. 91% við 1 míkróg/ml, minnkaði í 82% við 10 míkróg/ml og í 70% við 40 míkróg/ml. Í lausnum með hreinsuðum próteinum var hluti olaparibs bundið við albúmín u.þ.b. 56% sem var óháð þéttni olaparibs. Með því að nota sömu mæliaðferð var hlutfall bundið við AAG (alpha-1 acid glycoprotein) 29% við 10 míkróg/ml með tilhneigingu til minni bindingar við hærri þéttni.

Umbrot

In vitro var sýnt fram á að umbrot olaparibs verða aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 ensímanna (sjá kafla 4.5).

Eftir inntöku ^{14}C -olaparibs hjá kvenkyns sjúklingum, var meirihluti af geislavirkni í plasma (70%) af völdum óbreytts olaparibs og óbreytt olaparib var aðalefnið sem greindist í þvagi (15% af skammtinum) og hægðum (6% af skammtinum). Olaparib umbrottnar í miklum mæli. Mestur hluti umbrota verður vegna oxunarhvarfa þar sem fjöldi umbrotsefna undirgengst síðan glucuroníð- eða súlfattengingar. Allt að 20 umbrotsefni greindust í plasma, allt að 37 í þvagi og allt að 20 í hægðum, flest þeirra voru $< 1\%$ af gefnum skammti. Piperazin-3-ol-hluti, sem er opinn hringur, og tvö mono-oxuð umbrotsefni (hvert um sig $\sim 10\%$) voru aðalefni í blóðrás, þar sem annað mono-oxaða umbrotsefnið var einnig aðalumbrotsefnið sem skildist út (6% af geislamerktu í þvagi og 5% af geislamerktu í hægðum).

Olaparib hafði hverfandi/engin hamlandi áhrif á UGT2B7 eða CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 *in vitro* og ekki er gert ráð að það sé klínískt marktækur tímaháður hemill á þessi CYP ensím. Olaparib hamlaði UGT1A1 *in vitro* en lífeðlisfræðilega byggðar eftirlíkingar lyfjahvarfa benda til þess að það hafi ekki klínískt mikilvægi. *In vitro* er olaparib hvarfefni útflæðisferjunnar P-gp, þó er ólíklegt að þetta hafi klínískt mikilvægi (sjá kafla 4.5).

In vitro sýna niðurstöður einnig að olaparib er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eða MRP2 og hamlar ekki OATP1B3, OAT1 eða MRP2.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt af ^{14}C -olaparibi greindist $\sim 86\%$ af geislamerktum skammti innan 7 daga söfnunartímabils, $\sim 44\%$ í þvagi og $\sim 42\%$ í hægðum. Mestur hluti skildist út sem umbrotsefni.

Sérstakir sjúklingahópar

Í þýðisgreiningum lyfjahvarfa voru aldur sjúklings, líkamsþyngd eða kynþáttur (þ.m.t. hvítir og japanskir sjúklinga) ekki mikilvægar skýribreytur.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) jókst AUC um 24% og C_{max} um 15% borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta Lynparza hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) jókst AUC um 44% og C_{max} um 26% borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ráðlagt er að aðlaga skammta Lynparza hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastig nýrnasjúkdóms (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) jókst AUC um 15% og C_{max} um 13% og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) jókst AUC um 8% og C_{max} minnkaði um 13% samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta Lynparza hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum olaparibs hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á erfðaeefni

Ekki var sýnt fram á stökkbreytandi áhrif olaparibs en það hefur litningasundrandi áhrif í spendýrafrumum *in vitro*. Eftir inntöku hjá rottum framkallaði olaparib smákjarna í beinmerg. Þessi litningasundrandi áhrif eru í samræmi við þekkta lyfjafræði olaparibs og bendir til hugsanlegra eiturverkana á erfðaeefni hjá mönnum.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum þóldust daglegir skammtar olaparibs til inntöku vel. Yfirleitt var beinmergur aðal marklíffæri eiturverkunar hjá báðum tegundunum með tengdum breytingum á blóðgildi. Þessar breytingar gengu til baka innan 4 vikna frá síðasta skammti. Hjá rottum sáust einnig smávægileg hrömunaráhrif á meltingarveg. Þessar niðurstöður komu í ljós við útsetningu sem var lægri en útsetning við klíniska skammta. Rannsóknir með beinmergsfrumur úr mönnum sýndu einnig að bein útsetning fyrir olaparibi getur valdið eiturverkunum á beinmergsfrumur í *ex vivo* rannsóknum.

Eiturverkun á æxlun

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenkynsrottum voru skammtar gefnir fram að hreiðrun, þótt lenging á eggbússtigi hafi komið í ljós hjá nokkrum dýrum komu engin áhrif á æxlunargetu og fjölda meðganga fram. Þó var lítilsháttar minnkuð tíðni lifunar hjá fósturvísu/fóstrum.

Í rannsóknum á fósturvísis/fósturþroska hjá rottum og við skammta sem höfðu ekki marktæka eiturverkun á móðurdýrið, dró olaparib úr afkomu fósturvísa/fóstra, dró úr fósturþyngd og olli frávikum í þroska fósturs, þ.m.t. alvarlegri vansköpun augna (t.d. augnleysi (anophthalmia), smá augu (microphthalmia)), vansköpun á hrygg/rifbeinum og frávikum á innnyflum og beinagrind.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum olaparibs hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Copovidon

Kísilkvoða, vatnsfrí

Mannitól

Natríum stearyl fumarat

Töfluhúð

Hypromellósi

Macrogol 400

Títan tvíoxíð (E171)

Járnoxíð gult (E172)

Járnoxíð svart (E172) (150 mg töflur eingöngu)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál órifgataðar þynnur með 8 filmuhúðuðum töflum.

Pakkningastærðir:

56 filmuhúðaðar töflur (7 þynnur).

Fjölpakkning sem inniheldur 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Bretland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Skiladagur
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að staðfesta frekar verkun olaparibs hjá sjúklingum með plátínunæmt krabbamein með stökkbreytt <i>BRC A</i> af hárrí gráðu í eggjastokkum, sem tekur sig upp aftur, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn D0816C00002, sem er III. stígs slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu.	
Senda skal klínísku rannsóknaskýrsluna fyrir:	Júní 2020
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina nánar langtímaverkun olaparibs hjá sjúklingum með plátínunæmt krabbamein með stökkbreytt <i>BRC A</i> af hárrí gráðu í eggjastokkum, sem tekur sig upp aftur, skal	

<p>markaðsleyfishafi stýra og leggja fram niðurstöður úr opinni, einarma, óslembaðri, fjölsetra IV. stigs rannsókn hjá sjúklingum með platínunæmt eggjastokkakrabbamein, sem hefur tekið sig upp aftur, sem hafa svarað algjörlega eða að hluta til krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu og eru með BRCA stökkbreytingu/-ar í kímlínu eða líkamsfrumu sem valda því að virkni tapast.</p>	<p>September 2018</p>
<p>Senda skal klínísku rannsóknaskýrsluna fyrir:</p>	
<p>Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina nánar langtímaverkun olaparibs hjá sjúklingum með platínunæmt krabbamein með stökkbreytt <i>BRCA</i> af hárrí gráðu í eggjastokkum, ekki í kímlínu, sem tekur sig upp aftur, í viðhaldsmeðferð og rannsaka lífbætti með forspárgildi innan þessa sjúklingahóps, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn D0816C00020 (OPINION), sem er IIIb. stigs einarma, opin, fjölsetra rannsókn á viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með platínunæmt krabbamein með stökkbreytt <i>BRCA</i> í eggjastokkum, ekki í kímlínu, sem tekur sig upp aftur, sem hafa svara að hluta til eða að fullu eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggir á platínu.</p>	<p>Júní 2021</p>
<p>Senda skal klínísku rannsóknaskýrsluna fyrir:</p>	

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lynparza 50 mg hörð hylki
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af olaparibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
448 hylki (4 glös hvert með 112 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza töflur nema samkvæmt fyrirmælum læknisins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS/MÍÐI

1. HEITI LYFS

Lynparza 50 mg hörð hylki
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af olaparibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki
112 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza töflur nema samkvæmt fyrirmælum læknisins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknsins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknisins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR - með blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 112 (2 þakkingar með 56) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknisins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR - með blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 112 (2 þakkingar með 56) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknisins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/005

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA - án blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknsins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA - án blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki skipta yfir í Lynparza hylki nema samkvæmt fyrirmælum læknsins

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/005

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg töflur
olaparib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg töflur
olaparib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lynparza 50 mg hörð hylki olaparib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lynparza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lynparza
3. Hvernig nota á Lynparza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lynparza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lynparza og við hverju það er notað

Upplýsingar um Lynparza og verkun þess

Lynparza inniheldur virka efnið olaparib. Olaparib er af tegund krabbameinslyfs sem kölluð er PARP hemill (fjöl [adenosine diphosphate-ríbósa] pólýmerasa hemill).

Hjá sjúklingum með stökkbreytingar (breytingar) í ákveðnum genum sem kallast *BRCA* (brjóstakrabbameinsgen), sem eru í hættu að fá ákveðnar tegundir krabbameins, geta PARP hemlar valdið dauða krabbameinsfrumna með því að stöðva ensím sem tekur þátt í DNA-viðgerð.

Notkun Lynparza

Lynparza er notað til meðferðar á ákveðinni tegund krabbameins í eggjastokkum sem kallað er „krabbamein í eggjastokkum með *BRCA* stökkbreytingu“. Það er notað þegar krabbameinið hefur svarað hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu. Gert er próf til þess að ákvarða hvort um krabbamein með *BRCA* stökkbreytingu sé að ræða.

2. Áður en byrjað er að nota Lynparza

Ekki má nota Lynparza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir olaparibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá frekari upplýsingar í kafla 2).

Ekki nota Lynparza ef eitthvað af ofangreindu á við þig. Ræddu við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Lynparza ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða á meðan Lynparza er notað:

- ef komið hefur í ljós í blóðprufum að þú ert með of fá blóðkorn. Þetta getur verið fækkun rauðra eða hvítra blóðfrumna eða fækkun blóðflagna. Sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir, þ.m.t. teikn og einkenni sem þarf að vera vakandi fyrir (t.d. hiti eða sýking, mar eða blæðingar). Mjög sjaldan geta þetta verið teikn um alvarlegri vandamál tengd beinmerg t.d. mergrangvaxtarheilkenni eða brátt mergfrumuhvítblæði.
- ef fram koma ný eða versnandi einkenni mæði, hósta eða hvæsandi öndunar. Hjá örfáum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Lynparza hefur verið greint frá bólgu í lungum (millivefslungnabólgu). Millivefslungnabólga er alvarlegur sjúkdómur sem oft krefst meðhöndlunar á sjúkrahúsi.

Ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig skaltu leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en meðferð með Lynparza hefst eða meðan á henni stendur.

Próf og rannsóknir

Læknirinn athugar blóðið áður en meðferð með Lynparza hefst og meðan á henni stendur.

Blóðpróf eru tekin:

- fyrir meðferð
- á mánaðarfresti fyrsta ár meðferðarinnar
- með reglulegu millibili samkvæmt ákvörðun læknisins að loknu fyrsta ári meðferðarinnar.

Ef fækkun blóðkorna verður mjög mikil getur þú hugsanlega þurft á blóðgjöf að halda (getur verið blóð eða blóðhlutar frá blóðgjafa).

Notkun annarra lyfja samhliða Lynparza

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils eða náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Lynparza getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Lynparza.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eða fyrirhugar að taka einhver af eftirtöldum lyfjum:

- önnur krabbameinslyf
- bóluefni eða lyf sem bæla ónæmiskerfið, því þá gæti þurft að fylgjast náið með þér
- itraconazol, fluconazol – notuð við sveppasýkingum
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin – notuð við bakteríusýkingum
- próteasahemla, örvaða með ritonaviri eða cobicistati, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - notuð við veirusýkingum, þar á meðal HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - notuð við bakteríusýkingum, þar á meðal berklum
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – notuð sem róandi lyf eða við krömpum og flogaveiki
- náttúrulyf sem innhalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – aðallega notað við þunglyndi
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – notuð við hjartakvillum eða háum blóðþrýstingi
- bosentan – notað við lungnaháþrýstingi
- statín, til dæmis simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – notuð til að lækka kólesteról í blóði
- dabigatran – notað til að þynna blóðið
- glibenclamid, metformin, repaglinid – notuð til að meðhöndla sykursýki
- ergot alkalóíða – notaðir til að meðhöndla mígreni og höfuðverk
- fentanyl – notað við verkjum tengdum krabbameini
- pimozid, quetiapin – notuð til að meðhöndla geðsjúkdóma
- cisaprid – notað til að meðhöndla vandamál í maga
- colchicin – notað til að meðhöndla þvagsýrugigt

- ciclosporin, sirolimus, tacrolimus – notuð til að bæla ónæmiskerfið
- methotrexat – notað til að meðhöndla krabbamein, liðagigt og sóra (psoriasis).

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver af ofangreindum lyfjum eða einhver önnur lyf. Ekki er víst að lyfin sem talin eru upp hér séu einu lyfin sem gætu haft áhrif á Lynparza.

Notkun Lynparza með drykk

Ekki drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Lynparza stendur. Hann getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf

- Þú átt ekki að nota Lynparza á meðgöngu eða ef þungun er fyrirhuguð. Það er vegna þess að lyfið gæti skaðað fóstrið.
- Þú átt ekki að verða þunguð meðan á meðferð stendur. Þú átt að nota örugga getnaðarvörn meðan lyfið er notað og í einn mánuð eftir að þú færð síðasta skammtinn af Lynparza. Ekki er vitað hvort Lynparza geti haft áhrif á verkun sumra hormónagetnaðarvarna. Segðu læknum ef þú notar hormónagetnaðarvarnir þar sem hann gæti ráðlagt þér að bæta við getnaðarvörn án hormóna.
- Gera á þungunarpróf áður en meðferð með Lynparza hefst og reglulega meðan á henni stendur og 1 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Ef þú verður þunguð á þessu tímabili áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn.
- Ekki er vitað hvort Lynparza skilst út í brjóstamjólk. Ekki má vera með barn á brjósti meðan Lynparza er notað og í einn mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Segðu læknum ef þú ráðgerir að vera með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lynparza getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sundl, máttleysi eða þreyta kemur fram meðan á notkun Lynparza stendur á hvorki að aka né nota tæki og vélar.

3. Hvernig nota á Lynparza

Læknirinn hefur ávísað Lynparza **hylkjum** fyrir þig. Athugaðu að Lynparza er einnig fáanlegt sem 100 mg og 150 mg **tafla**.

- Skammtar Lynparza hylkja og taflna eru ekki þeir sömu.
- Inntaka á röngum skammti eða töflu í stað hylkis getur leitt til þess að Lynparza verki ekki sem skyldi eða aukaverkanir verði meiri.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hvernig á að taka

- Taktu einn skammt (8 hylki) af Lynparza með vatni, einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi.
- Taktu Lynparza að minnsta kosti einni klst. eftir máltíð. Þú mátt helst ekki borða í allt að 2 klst. eftir töku Lynparza.

Hve mikið á að taka

- Læknirinn mun segja þér hve mörg Lynparza hylki á að taka. Mikilvægt er að þú takir allan ráðlagða skammtinn á hverjum degi. Haltu því áfram á meðan læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa fyrirmæli um það.
- Venjulegur ráðlagður skammtur er 8 hylki (400 mg) tvisvar á dag til inntöku (alls 16 hylki á dag).

Læknirinn gæti ávísað öðrum skammti ef:

- þú ert með nýrnakvilla. Þér verður sagt að taka 6 hylki (300 mg) tvisvar á dag - alls 12 hylki á hverjum degi.

- þú ert að taka ákveðin lyf sem geta haft áhrif á Lynparza (sjá kafla 2).
- þú ert með ákveðnar aukaverkanir á meðan þú ert að taka Lynparza (sjá kafla 4). Læknirinn gæti minnkað skammtinn þinn eða stöðvað meðferð, annaðhvort í skamman tíma eða endanlega.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af Lynparza hefur verið tekinn á tafarlaust að hafa samband við lækninn eða næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Lynparza

Ef skammtur af Lynparza gleymist á að taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mæði, mikil þreytutilfinning, fólvi eða hraður hjartsláttur - þetta geta verið merki um of fá rauð blóðkorn (blóðleysi).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, sundl sem eru einkenni ofnæmisviðbragða).

Aðrar aukaverkanir eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- uppköst
- þreytu- eða máttleysistilfinning
- meltingartruflanir eða brjóstsviði
- lystarleysi
- höfuðverkur
- breytt bragðskyn
- sundl
- hósti
- niðurgangur - láttu lækninn tafarlaust vita ef hann verður svæsinn.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot eða kláðaútbrot á bólginni, rauðri húð (húðbólga)
- eymsli í munni (munnbólga)
- verkur í kvið, undir rifbeinum (verkur ofarlega í kvið).

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknum:

- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) – þú gætir fengið eftirfarandi einkenni:
 - mar eða blæðingu sem varir lengur en venjulega ef þú meiðir þig
- fáar hvítar blóðfrumur (hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð) sem getur minnkað hæfni þína til að berjast við sýkingu og getur tengst hita
- aukið kreatínín í blóði – þessi rannsókn gefur til kynna hversu vel nýrun starfa.

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum:

- aukin stærð rauðra blóðfrumna (ekki tengd öðrum einkennum).

Læknirinn mun láta gera blóðrannsókn mánaðarlega á fyrsta ári meðferðar og með reglulegu millibili eftir það. Læknirinn mun segja þér ef breytingar koma fram í blóðrannsóknnum sem gæti þurft að meðhöndla.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef fram koma aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lynparza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa. Farga skal öllum þeim Lynparza hylkjum sem hafa frosið.

Sé þess óskað, má geyma Lynparza hylkin utan kaelis (undir 30°C) í allt að 3 mánuði. Eftir þetta tímabil verður að farga öllum þeim hylkjum sem ekki hafa verið notuð. Mælt er með að þú skráir niður dagsetninguna þegar hylkin eru fjarlægð úr kæli og dagsetninguna þegar farga á hylkjum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lynparza inniheldur

Virka innihaldsefnið er olaparib. Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af olaparibi.

Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:

- Hylkið inniheldur: lauroyl macrogol-32 glýseríð.
- Hylkisskel: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gellangúmmí (E418), kalíumasetat.
- Blek: shellakk, svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Lynparza og pakkningastærðir

Lynparza er hvítt ógegnsætt, hart hylki merkt „OLAPARIB 50 mg“ og kennimerki AstraZeneca með svörtu bleki.

Lynparza er í HDPE plastglösum með 112 hörðum hylkjum. Ein pakkning inniheldur 448 hylki (4 glös hvert með 112 hylkjum).

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lynparza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lynparza
3. Hvernig nota á Lynparza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lynparza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lynparza og við hverju það er notað

Upplýsingar um Lynparza og verkun þess

Lynparza inniheldur virka efnið olaparib. Olaparib er af tegund krabbameinslyfs sem kölluð er PARP hemill (fjöl [adenosine diphosphate-ríbósa] pólýmerasa hemill).

PARP hemlar geta eyðilagt krabbameinsfrumur sem ekki eru góðar í að gera við DNA skemmdir. Þessar sérstöku krabbameinsfrumur er hægt að greina með:

- svörun við krabbameinslyfjameðferð með platínu, eða
- að leita að gölluðum DNA viðgerðargenum, eins og *BRCA* (brjóstakrabbameins-) genum.

Notkun Lynparza

Lynparza er notað til meðferðar á krabbameini í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju (endurkoma). Það má nota þegar krabbameinið hefur svarað fyrri meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu.

2. Áður en byrjað er að nota Lynparza

Ekki má nota Lynparza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir olaparibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá frekari upplýsingar í kafla 2).

Ekki nota Lynparza ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Lynparza ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða á meðan Lynparza er notað:

- ef komið hefur í ljós í blóðprufum að þú ert með of fá blóðkorn. Þetta getur verið fækkun rauðra eða hvítra blóðfrumna eða fækkun blóðflagna. Sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir, þ.m.t. teikn og einkenni sem þarf að vera vakandi fyrir (t.d. hiti eða sýking, mar eða blæðingar). Mjög sjaldan geta þetta verið teikn um alvarlegri vandamál tengd beinmerg t.d. mergrangvaxtarheilkenni eða brátt mergfrumuhvítblæði.
- ef fram koma ný eða versnandi einkenni mæði, hósta eða hvæsandi öndunar. Hjá örfáum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Lynparza hefur verið greint frá bólgu í lungum (millivefslungnabólgu). Millivefslungnabólga er alvarlegur sjúkdómur sem oft krefst meðhöndlunar á sjúkrahúsi.

Ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig skaltu leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en meðferð með Lynparza hefst eða meðan á henni stendur.

Próf og rannsóknir

Læknirinn athugar blóðið áður en meðferð með Lynparza hefst og meðan á henni stendur.

Blóðpróf eru tekin:

- fyrir meðferð
- á mánaðarfresti fyrsta ár meðferðarinnar
- með reglulegu millibili samkvæmt ákvörðun læknisins að loknu fyrsta ári meðferðarinnar.

Ef fækkun blóðkorna verður mjög mikil getur þú hugsanlega þurft á blóðgjöf að halda (getur verið blóð eða blóðhlutar frá blóðgjafa).

Notkun annarra lyfja samhliða Lynparza

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þar á meðal lyf sem fengin eru án lyfseðils eða náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Lynparza getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Lynparza.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eða fyrirhugar að taka einhver af eftirtöldum lyfjum:

- önnur krabbameinslyf
- bóluefni eða lyf sem bæla ónæmiskerfið, því þá gæti þurft að fylgjast náið með þér
- itraconazol, fluconazol – notuð við sveppasýkingum
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin – notuð við bakteríusýkingum
- próteasahemla, örvaða með ritonaviri eða cobicistati, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - notuð við veirusýkingum, þar á meðal HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - notuð við bakteríusýkingum, þar á meðal berklum
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – notuð sem róandi lyf eða við krömpum og flogaveiki
- náttúrulyf sem innhalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – aðallega notað við þunglyndi
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – notuð við hjartakvillum eða háum blóðþrýstingi
- bosentan – notað við lungnaháþrýstingi
- statín, til dæmis simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – notuð til að lækka kólesteról í blóði
- dabigatran – notað til að þynna blóðið
- glibenclamid, metformin, repaglinid – notuð til að meðhöndla sykursýki
- ergot alkalóíða – notaðir til að meðhöndla mígreni og höfuðverk
- fentanyl – notað við verkjum tengdum krabbameini

- pimozid, quetiapín – notuð til að meðhöndla geðsjúkdóma
- cisaprid – notað til að meðhöndla vandamál í maga
- colchicin – notað til að meðhöndla þvagsýrugigt
- ciclosporin, sirolimus, tacrolimus – notuð til að bæla ónæmiskerfið
- methotrexat – notað til að meðhöndla krabbamein, liðagigt og sóra (psoriasis).

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver af ofangreindum lyfjum eða einhver önnur lyf. Ekki er víst að lyfin sem talin eru upp hér séu einu lyfin sem gætu haft áhrif á Lynparza.

Notkun Lynparza með drykk

Ekki drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Lynparza stendur. Hann getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf

- Þú átt ekki að nota Lynparza á meðgöngu eða ef þungun er fyrirhuguð. Það er vegna þess að lyfið gæti skaðað fóstrið.
- Þú átt ekki að verða þunguð meðan á meðferð stendur. Þú átt að nota örugga getnaðarvörn meðan lyfið er notað og í 1 mánuð eftir að þú færð síðasta skammtinn af Lynparza. Ekki er vitað hvort Lynparza geti haft áhrif á verkun sumra hormónagetnaðarvarna. Segðu læknum ef þú notar hormónagetnaðarvarnir þar sem hann gæti ráðlagt þér að bæta við getnaðarvörn án hormóna.
- Gera á þungunarpróf áður en meðferð með Lynparza hefst og reglulega meðan á henni stendur og 1 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Ef þú verður þunguð á þessu tímabili áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn.
- Ekki er vitað hvort Lynparza skilst út í brjóstamjólki. Ekki má vera með barn á brjósti meðan Lynparza er notað og í 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Segðu læknum ef þú ráðgerir að vera með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Lynparza getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sundl, máttleysi eða þreyta kemur fram meðan á notkun Lynparza stendur á hvorki að aka né nota tæki og vélar.

3. Hvernig nota á Lynparza

Læknirinn hefur ávísað Lynparza **filmuhúðuðum töflum** fyrir þig. Athugið að Lynparza er einnig fáanlegt sem 50 mg **hylki**.

- Skammtar Lynparza taflna og hylkja eru ekki þeir sömu.
- Inntaka á röngum skammti eða hylkis í stað töflu getur leitt til þess að Lynparza verki ekki nægjanlega eða aukaverkanir verði meiri.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hvernig á að taka

- Gleypu Lynparza töflur í heilu lagi, með eða án fæðu.
- Taktu Lynparza einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi.
- Þú mátt ekki tyggja, mylja, leysa upp eða skipta töflunum vegna þess að það getur haft áhrif á hve fljótt lyfið kemst út í líkamann.

Hve mikið á að taka

- Læknirinn mun segja þér hve margar Lynparza töflur á að taka. Mikilvægt er að þú takir allan ráðlagða skammtinn á hverjum degi. Haltu því áfram á meðan læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa fyrirmæli um það.

- Venjulegur ráðlagður skammtur er 300 mg (2 x 150 mg töflur) tvisvar á dag - alls 4 töflur á hverjum degi.

Læknirinn gæti ávísað öðrum skammti ef:

- þú ert með nýrnakvilla. Þér verður sagt að taka 200 mg (2 x 100 mg töflur) tvisvar á dag - alls 4 töflur á hverjum degi.
- þú ert að taka ákveðin lyf sem geta haft áhrif á Lynparza (sjá kafla 2).
- þú ert með ákveðnar aukaverkanir á meðan þú ert að taka Lynparza (sjá kafla 4). Læknirinn gæti minnkað skammtinn þinn eða stöðvað meðferð, annaðhvort í skamman tíma eða endanlega.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af Lynparza hefur verið tekinn á tafarlaust að hafa samband við lækinn eða næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Lynparza

Ef skammtur af Lynparza gleymist á að taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mæði, mikil þreytutilfinning, fólvi eða hraður hjartsláttur - þetta geta verið merki um of fá rauð blóðkorn (blóðleysi).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, sundl sem eru einkenni ofnæmisviðbragða).

Aðrar aukaverkanir eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- uppköst
- þreytu- eða máttleysistilfinning
- meltingartruflanir eða brjóstsviði
- lystarleysi
- höfuðverkur
- breytt bragðskyn
- sundl
- hósti
- niðurgangur - láttu lækinn tafarlaust vita ef hann verður svæsinn.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot eða kláðaútbrot á bóginni, rauðri húð (húðbólga)
- eymsli í munni (munnbólga)
- verkur í kvið, undir rifbeinum (verkur ofarlega í kvið).

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum:

- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) – þú gætir fengið eftirfarandi einkenni:
 - mar eða blæðingu sem varir lengur en venjulega ef þú meiðir þig
- fáar hvítar blóðfrumur (hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð eða eítílfrumnafæð) sem getur minnkað hæfni þína til að berjast gegn sýkingu og getur tengst hita
- aukið kreatínín í blóði – þessi rannsókn gefur til kynna hversu vel nýrun starfa.

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknum:

- aukin stærð rauðra blóðfrumna (ekki tengd öðrum einkennum).

Læknirinn mun láta gera blóðrannsókn mánaðarlega á fyrsta ári meðferðar og með reglulegu millibili eftir það. Læknirinn mun segja þér ef breytingar koma fram í blóðrannsóknum sem gæti þurft að meðhöndla.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef fram koma aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lynparza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lynparza inniheldur

Virka innihaldsefnið er olaparib.

- Hver Lynparza 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.
- Hver Lynparza 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: copovidon, vatnsfrí kísilkvoða, mannítól, natríum stearyl fumarat.
- Töfluhúð: hypromelósi, macrogol 400, títan tvíoxíð (E171), járnnoxíð gult (E172), járnnoxíð svart (E172) (150 mg töflur eingöngu).

Lýsing á útliti Lynparza og pakkningastærðir

Lynparza 100 mg töflur eru gular til dökkular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með „OP100“ áletruðu á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Lynparza 150 mg töflur eru grænar til græn/gráar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með „OP150“ áletruðu á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Lynparza er fánlegt í pakkningum sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur (7 þynnur með 8 töflum hver), eða fjölpakkningum sem innihalda 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.