

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg olaparib.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.24 mg sodium f'kull pillola ta' 100 mg u 0.35 mg sodium f'kull pillola ta' 150 mg.

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola safra għal safra skura, ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'"OP100" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola ħadra għal ħadra/griża, ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'"OP150" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-ovarji

Lynparza huwa indikat:

- għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat (FIGO stadji III u IV) b'mutazzjoni *BRCA1/2* (tal-linja ġerminali u/jew somatiku) ta' grad għoli tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shih jew parzjali) wara li temmew kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja.
- għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer ta' grad għoli ovariku epiteljali, tat-tubu fallopan, jew peritoneali primarju li hu sensittiv għall-platinu rikadut, li jinsabu f'rispons (shih jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

Lynparza flimkien ma' bevacizumab huwa indikat:

- għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat (FIGO stadji III u IV) ta' grad għoli tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopan jew peritoneali primarju li jinsabu f'rispons (shih jew parzjali) wara li temmew kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja flimkien ma' bevacizumab u li l-kanċer tagħhom huwa assoċjat ma' status pożittiv ta' defiċjenza ta' rikombinazzjoni omologa (HRD), definita b'mutazzjoni *BRCA1/2* u/jew b'instabilità

ġenomika (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tas-sider

Lynparza huwa indikat bħala:

- monoterapija jew flimkien ma' terapija endokrinali għat-trattament aġġuvanti ta' pazjenti adulti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* germline li għandhom kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli, negattiv għall-HER2 u kkurat qabel b'kimoterapija neoaġġuvanti jew aġġuvanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).
- monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* germline, li għandhom kanċer tas-sider lokament avvanzat jew metastatiku negattiv għall-HER2. Il-pazjenti għandhom ikunu ġew ittrattati qabel b' *anthracycline* u *taxane* fl-ambjent neoaġġuvanti jew metastatiku sakemm il-pazjenti ma kinux xierqa għal dawn it-trattamenti (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon (HR) għandhom ikunu wkoll ipprograww fuq jew wara terapija endokrinali minn qabel jew jittqiesu bħala mhux xierqa għal terapija endokrinali.

Adenokarċinoma tal-frixa

Lynparza huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* tal-linja ġerminali li għandhom adenokarċinoma metastatika tal-frixa u li ma pprograww wara tal-inqas 16-il ġimgħa ta' reġimen ta' kimoterapija bbażat fuq il-platinu tal-ewwel linja.

Kanċer tal-prostata

Lynparza huwa indikat:

- bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC) u mutazzjonijiet *BRCA1/2* (germline u/jew somatiku) li avvanzaw wara terapija preċedenti li inkludiet aġent ormonali ġdid.
- flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone għall-kura ta' pazjenti adulti b'mCRPC li fihom il-kimoterapija għadha mhijiex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tal-endometriju

Lynparza flimkien ma' durvalumab huwa indikat għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer primarju tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti li huwa riparazzjoni tad-disadattament profiċjenti (pMMR) li l-marda tagħhom ma aggravatx waqt trattament tal-ewwel linja b' durvalumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Lynparza għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Selezzjoni tal-pazjent

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-ovarji avvanzat b'mutazzjoni BRCA:

Qabel tinbeda kura b'Lynparza għall-kura ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-ovarji epiteljali ta' grad għoli (EOC), kanċer tat-tubu fallopan (FTC) jew kanċer peritoneali primarju (PPC), il-pazjenti għandu jkollhom konferma ta' mutazzjonijiet tal-linja ġerminali jew somatiċi deleterużi jew suspettati deleterużi fil-ġeni ta' suxxetibbiltà ta' kanċer tas-sider (*BRCA*) 1 jew 2 permezz ta' test validat.

Trattament ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikadut sensitiv għall-platinu:

M'hemm l-ebda rekwiżit għal ittestjar tal-*BRCA1/2* qabel jintuża Lynparza b' monoterapija għall-kura ta' manteniment ta' EOC, FTC jew PPC rikadut li jinsabu f'rispons shih jew parzjali għal terapija bbażata fuq il-platinu.

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-ovarji avvanzat pożittiv HRD flimkien ma' bevacizumab:

Qabel tinbeda kura b'Lynparza ma' bevacizumab għall-kura ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-EOC, FTC jew PPC, il-pazjenti għandu jkollhom konferma ta' mutazzjoni *BRCA1/2* deleteruża jew suspettata deleteruża u/jew instabbiltà ġenomika determinata permezz ta' test validat (ara sezzjoni 5.1).

Trattament agġuvanti tal-kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli b'mutazzjoni BRCA germline

Qabel ma jinbeda t-trattament b'Lynparza għal kura agġuvanti ta' kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli negattiv għall-HER2, il-pazjenti għandhom ikollhom konferma ta' mutazzjoni *gBRCA1/2* ta' hsara jew suspettata li tagħmel hsara permezz ta' test validat (ara sezzjoni 5.1).

Trattament b'monoterapija għal kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 b'mutazzjoni gBRCA1/2:

Għal ġeni suxxettibbli għal kanċer tas-sider germline (*gBRCA1/2*) mutat ta' fattur ta' tkabbir epidermali tal-bniedem, kanċer tas-sider lokalment avvanzat jew metastatiku negattiv għar-riċettur 2 (HER2), il-pazjenti għandhom jkollhom konferma ta' mutazzjoni *gBRCA1/2* deleteruża jew suspettata bħala deleteruża qabel tinbeda trattament b'Lynparza. L-istatus tal-mutazzjoni *gBRCA1/2* għandu jiġi ddeterminat minn laboratorju esperjenzat permezz ta' metodu tat-test validat. Attwalment, data li turi l-validazzjoni klinika ta' testijiet tat-tumur *BRCA1/2* f'kanċer tas-sider mhijiex disponibbli.

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' adenokarċinoma metastatika b'mutazzjoni gBRCA tal-frixa:

Għat-trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' adenokarċinoma metastatika b'mutazzjoni *BRCA1/2* tal-linja ġerminali tal-frixa, il-pazjenti għandu jkollhom konferma ta' mutazzjoni *gBRCA1/2* deleteruża jew suspettata deleteruża qabel jinbeda t-trattament ta' Lynparza. L-istatus tal-mutazzjoni *gBRCA1/2* għandu jiġi ddeterminat minn laboratorju esperjenzat permezz ta' metodu tat-test validat. Data li turi validazzjoni klinika tat-testijiet ta' *BRCA1/2* tat-tumur fl-adenokarċinoma tal-frixa mhix disponibbli bhalissa.

Trattament b'monoterapija għal kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni metastatiku b'mutazzjoni BRCA1/2:

Għal kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni metastatiku mutat (mCRPC) *BRCA1/2*, il-pazjenti għandu jkollhom konferma ta' mutazzjoni *BRCA1/2* deleteruża jew suspettata deleteruża (bl-użu ta' kampjun tat-tumur jew tad-demm) qabel tinbeda l-kura b'Lynparza (ara sezzjoni 5.1). L-istatus ta' mutazzjoni *BRCA1/2* għandu jiġi stabbilit minn laboratorju b'esperjenza bl-użu ta' metodu ta' ttestjar validat.

Trattament ta' mCRPC flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone:

L-ebda ttestjar ġenomiku ma huwa meħtieġ qabel ma tuża Lynparza flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone għat-trattament ta' pazjenti b'mCRPC.

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti MMR-Profiċjenti (pMMR) flimkien ma' durvalumab:

Qabel ma jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandu jkollhom konferma tal-istat tat-tumur ta' riparazzjoni tad-disadattament profiċjenti (pMMR) permezz ta' test validat (ara sezzjoni 5.1).

Konsulenza ġenetika għal pazjenti ttestjati għal mutazzjonijiet fil-ġeni *BRCA1/2* għandha ssir skont ir-regolamenti lokali.

Požoloġija

Lynparza jiġi bħala pilloli ta' 100 mg u 150 mg.

Id-doża rakkomandata ta' Lynparza b' monoterapija jew flimkien ma' agenti oħrajn hija ta' 300 mg (żewġ pilloli ta' 150 mg) li jittiehdu darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 600 mg. Il-pillola ta' 100 mg tiġi għal tnaqqis fid-doża.

Monoterapija b' Lynparza

Pazjenti b' kanċer ta' grad għoli tal-ovarju epiteljali, tat-tubu falloppjan jew peritoneali primarju li hu sensittiv għall-platinu rikadut (PSR), li jinsabu f' rispons (shiġh jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu għandhom jibdew it-trattament b' Lynparza mhux aktar tard minn 8 ġimgħat wara t-tlestija tad-doża finali tagħhom tar-reġimen li fih il-platinu.

Lynparza flimkien ma' bevacizumab

Meta Lynparza jintuża flimkien ma' bevacizumab għat-trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer ta' grad għoli tal-ovarji epiteljali, tat-tubu falloppjan jew ta' kanċer peritoneali primarju wara li tkun tlestiet it-terapija primarja bbażata fuq il-platinu flimkien ma' bevacizumab, id-doża ta' bevacizumab hija ta' 15 mg/kg darba kull 3 ġimgħat. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiġha dwar dan il-prodott għal bevacizumab (ara sezzjoni 5.1).

Lynparza flimkien ma' terapija endokrinali

Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiġha tal-prodott tal-imsieheb/imsieħba flimkien ma' terapija endokrinali (impeditur aromatase/aġent kontra l-estrogenu u/jew l-LHRH) għall-pożoloġija rakkomandata.

Lynparza flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone

Meta Lynparza jintuża flimkien ma' abiraterone għat-trattament ta' pazjenti b' mCRPC, id-doża ta' abiraterone hija ta' 1000 mg oralment darba kuljum (ara sezzjoni 5.1). Abiraterone għandu jingħata ma' prednisone jew prednisolone 5 mg oralment darbtejn kuljum. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiġha tal-prodott għal abiraterone.

Lynparza flimkien ma' durvalumab

Meta Lynparza jintuża flimkien ma' durvalumab għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti b' kanċer primarju tal-endometriju avanzat jew rikorrenti MMR-Profiċjenti (pMMR) li l-marda tagħhom ma tkunx avanzat wara li jkun sar trattament tal-ewwel linja b' durvalumab flimkien ma' carboplatin u paclitaxel, id-doża ta' durvalumab hija 1 500 mg kull 4 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1). Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiġha dwar il-prodott għal durvalumab.

Durata tal-kura

Kura ta' manteniment tal-ewwel linja għal kanċer tal-ovarji avanzat b' mutazzjoni BRCA:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu l-kura sa progressjoni tal-marda radjoloġika, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa sentejn jekk ma jkun hemm l-ebda evidenza radjoloġika tal-marda wara sentejn ta' kura. Pazjenti b' evidenza tal-marda wara sentejn, li fl-opinjoni tat-tabib li jkun qed jikkurahom jistgħu jibbenifikaw aktar minn kura kontinwa, jistgħu jiġu kkurati aktar minn sentejn.

Kura ta' manteniment għal kanċer tal-ovarji rikadut sensittiv għall-platinu:

Għal pazjenti b' kanċer ta' grad għoli ovariku epiteljali, tat-tubu falloppjan, jew peritoneali primarju li hu sensittiv għall-platinu rikadut, huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-ovarji avanzat pożittiv HRD flimkien ma' bevacizumab:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu l-kura b' Lynparza sal-progressjoni radjoloġika tal-marda, sa tossiċità mhux aċċettabbli jew sa sentejn, jekk ma jkun hemm l-ebda evidenza radjoloġika tal-marda wara sentejn ta' kura. Pazjenti b' evidenza tal-marda wara sentejn, li fl-opinjoni tat-tabib li jkun qed jikkurahom jistgħu jibbenifikaw aktar minn trattament kontinwu b' Lynparza, jistgħu jiġu ttrattati lil hinn mis-sentejn. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott għal bevacizumab għat-tul totali ta' kura

rakkomandat ta' massimu ta' 15-il xahar inkluż il-perjodi f'kombinazzjoni mal-kimoterapija u b'hala manteniment (ara sezzjoni 5.1).

Trattament agġuvanti tal-kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli b'mutazzjoni BRCA germline
Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu kkurati sa sena, jew sakemm terġa' tirrikorri l-marda, jew tossiċità inaċċettabbli, skont liema sseħħ l-ewwel.

Trattament b'monoterapija għal kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 b'mutazzjoni gBRCA1/2:
Huwa rakkomandat li l-kura titkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew tossiċità mhux aċċettabbli.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-trattament mill-ġdid tal-manutenzjoni b'Lynparza wara l-ewwel rikaduta jew dik sussegwenti f'pazjenti bil-kanċer tal-ovarji ma ġewx stabbili. M'hemm l-ebda data tal-effikaċja jew tas-sigurtà dwar it-trattament mill-ġdid ta' pazjenti bil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' adenokarċinoma metastatika b'mutazzjoni gBRCA tal-frixa:
Huwa rakkomandat li t-trattament ikompli sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Trattament b'monoterapija għal kanċer tal-prostata reżistenti għal kastrazzjoni metastatiku b'mutazzjoni BRCA1/2:
Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda bażi jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Kastrazzjoni medika b'analogu tal-ormon li jerġi l-ormon lutejnizzanti (LHRH) għandha titkompla waqt il-kura f'pazjenti mhux ikkastrati b'mod kirurġiku.

Trattament ta' mCRPC flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone:
Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sa tossiċità inaċċettabbli meta Lynparza jintuża flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone. It-trattament b'analogu tal-ormon li jirrilaxxa l-gonadotropin (GnRH) għandu jitkompla waqt it-trattament fil-pazjenti kollha, jew il-pazjenti kien jehtieg li jkollhom orkiektomija bilaterali minn qabel. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott għal abiraterone.

M'hemm l-ebda data dwar l-effikaċja jew is-sigurtà dwar it-trattament mill-ġdid b'Lynparza f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata (ara sezzjoni 5.1).

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-endometriju avanzat jew rikorrenti MMR-Profiċjenti (pMMR) flimkien ma' durvalumab:
Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla sal-progressjoni tal-marda sottostanti jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott għal durvalumab.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbez doża ta' Lynparza, dan għandu jiehu d-doża li jmiss normali tiegħu fil-ħin skedat tagħha.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-kura tista' tiġi interrotta biex jiġu mmanigġjati reazzjonijiet avversi bħal nawsja, remettar, dijarea u anemija u jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża (ara s-sezzjoni 4.8).

It-tnaqqis fid-doża rakkomandat huwa għal 250 mg (pillola waħda ta' 150 mg u pillola waħda ta' 100 g) darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 500 mg).

Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża ulterjuri, imbagħad huwa rakkomandat tnaqqis għal 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg) darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 400 mg).

Aġġustamenti fid-doża għall-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat u għandhom jiġu kkunsidrati sustanzi alternattivi. Jekk ikun jeħtieġ li jingħata flimkien inibitur qawwi ta' CYP3A, it-tnaqqis fid-doża rakkomandat ta' Lynparza huwa għal 100 mg (pillola waħda ta' 100 mg) li tittiehed darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 200 mg). Jekk ikun jeħtieġ li jingħata flimkien inibitur moderat ta' CYP3A, it-tnaqqis fid-doża rakkomandat ta' Lynparza huwa għal 150 mg (pillola waħda ta' 150 mg) li tittiehed darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 300 mg) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat (tneħħija tal-kreatinina 31 sa 50 ml/min) id-doża rakkomandata ta' Lynparza hija ta' 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg) darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 400 mg) (ara sezzjoni 5.2).

Lynparza jista' jingħata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina 51 sa 80 ml/min) bl-ebda aġġustament fid-doża.

Lynparza mhuwiex rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-kreatinina ≤ 30 ml/min), peress li s-sigurtà u l-farmakokinetika ma ġewx studjati f'dawn il-pazjenti. Lynparza jista' jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju potenzjali, u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat bl-attenzjoni għall-funzjoni tal-kliwi u għal avvenimenti avversi.

Indeboliment tal-fwied

Lynparza jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (klassifikazzjoni Child-Pugh A jew B) bl-ebda aġġustament fid-doża (ara s-sezzjoni 5.2). Lynparza mhuwiex rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (klassifikazzjoni Child-Pugh C), peress li s-sigurtà u l-farmakokinetika ma ġewx studjati f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti mhux Bojod

Hemm data klinika limitata disponibbli f'pazjenti mhux Bojod. Madankollu, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-etniċità (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Lynparza fit-tfal u fl-adolesxenti ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lynparza huwa għal użu orali.

Il-pilloli Lynparza għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jitkissru, jinħallu jew jinqasmu. Il-pilloli Lynparza jistgħu jittiehdu mingħajr ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-treddigh huwa kontraindikat waqt il-kura u għal xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċità ematoloġika

Ġiet irrappurtata tossiċità ematoloġika f'pazjenti kkurati b'Lynparza, inkluż dijanjozi klinika u/jew sejbiet tal-laboratorju ta' ġeneralment anemija, newtropenja, tromboċitopenja u limfopenja ħafifa jew moderata (CTCAE grad 1 jew 2). Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA) (ara Sezzjoni 4.8) u/jew anemija emolitika awtoimmuni (AIHA) ġew irrappurtati meta Lynparza intuża flimkien ma' durvalumab.

Il-pazjenti m'għandhomx jibdw kura b'Lynparza sakemm ikunu rkupraw mit-tossiċità ematoloġika kkawżata minn terapija kontra l-kanċer preċedenti (il-livelli tal-emoglobina, tal-pjastrini u tan-newtrofili għandhom ikunu $\leq$ CTCAE grad 1). Huwa rakkomandat l-ittestjar fil-linja bażi, segwit minn monitoraġġ kull xahar, tal-għadd tad-demmi sħiħ għall-ewwel 12-il xahar ta' kura u perjodikament wara dan iż-żmien sabiex isir monitoraġġ għal tibdil klinikament sinifikanti fi kwalunkwe parametru ematoloġiku waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Jekk pazjent jiżviluppa tossiċità ematoloġika severa jew dipendenza fuq it-trasfużjoni tad-demmi, il-kura b'Lynparza għandha tiġi interrotta u għandu jinbada ttestjar ematoloġiku xieraq. Jekk il-parametri tad-demmi jibqgħu klinikament anormali wara 4 ġimgħat ta' interruzzjoni fid-doża ta' Lynparza, huma rakkomandati analiżi tal-mudullun u/jew analiżi ċitogenika tad-demmi. Jekk PRCA jew AIHA jiġu kkonfermati, it-trattament b'Lynparza u durvalumab għandu jitwaqqaf.

Sindrome majelodisplastiku/Lewkimja majelojda akuta

L-inċidenza totali ta' sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojda akuta (MDS/AML) f'pazjenti kkurati fil-provi kliniċi b'monoterapija b'Lynparza, inkluż segwitu ta' sopravivenza fit-tul, kienet ta' <1.5%, b'inċidenza oghla f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji rikadut sensittiv għall-platinu b'mutazzjoni *BRCAm* li rċievew mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' kimoterapija bil-platinu u ġew segwiti għal 5 snin (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kellhom riżultat fatali. It-tul tat-terapija b'olaparib f'pazjenti li żviluppaw MDS/AML varjat minn <6 xhur sa >4 snin.

Jekk tiġi suspettata MDS/AML, il-pazjent għandu jiġi riferit għal ematoloġista għal aktar investigazzjonijiet, inkluż analiżi tal-mudullun u kampjunar tad-demmi għal ċitogenetika. Jekk, wara investigazzjoni għal tossiċità ematoloġika fit-tul, tiġi kkonfermata MDS/AML, Lynparza għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi kkurat kif xieraq.

Avvenimenti Tromboemboliċi fil-Vini

Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, prinċipalment avvenimenti ta' emboliżmu pulmonari, sehhew f'pazjenti ttrattati b'Lynparza u ma kellhom l-ebda mudell kliniku konsistenti. Kienet osservata inċidenza oghla f'pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku rezistenti għall-kastrazzjoni, li rċievew ukoll terapija ta' privazzjoni ta' androgeni, meta mqabbla ma' indikazzjonijiet approvati ohra (ara sezzjoni 4.8). Issorvelja l-pazjenti għal sinjali u sintomi kliniċi ta' trombożi fil-vini u emboliżmu

pulmonari u ttratta kif xieraq medikament. Pazjenti bi storja preċedenti ta' VTE jistgħu jkunu aktar f'riskju ta' okkorrenza oħra u għandhom jiġu ssorveljati b'mod xieraq.

Pulmonite

Il-pulmonite, inkluż avvenimenti b'riżultat fatali, ġiet irrappurtata f'<1.0 % ta' pazjenti kkurati b'Lynparza fl-istudji kliniċi. Ir-rapporti tal-pulmonite ma kellhom l-ebda tendenza klinika konsistenti u kienu kkonfonduti b'numru ta' fatturi ta' predispożizzjoni (kanċer u/jew metastazi fil-pulmun, marda pulmonarja sottostanti, storja ta' tipjip u/jew kimoterapija u radjoterapija preċedenti). Jekk il-pazjenti juru sintomi respiratorji ġodda jew li jiġgravaw b'hal qiegħ ta' nifs, sogħla u deni, jew jekk tiġi osservata sejba radjoloġika tas-sider anormali, il-kura b'Lynparza għandha tiġi interrotta u għandha tinbeda investigazzjoni minnufih. Jekk tiġi kkonfermata l-pulmonite, il-kura b'Lynparza għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi kkurat kif xieraq.

Epatotossicità

Każijiet ta' epatotossicità kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'olaparib (ara sezzjoni 4.8). Jekk jiżviluppaw sintomi jew sinjali kliniċi li jissuġġerixxu epatotossicità, għandha ssir evalwazzjoni klinika fil-pront tal-pazjent u l-kejl tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied. F'każ ta' ħsara suspettata fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI), it-trattament għandu jiġi interrott. F'każ ta' twaqqif sever tat-trattament DILI, it-twaqqif għandu jitqies b'hal klinikament xieraq.

Tossicità embrijo-fetali

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu (inibizzjoni tal-PARP), Lynparza jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji mhux kliniċi fil-firien urew li olaparib jikkawża effetti avversi fuq is-sopravivenza embrijofetali u jinduċi malformazzjonijiet fetali maġġuri f'esponimenti inqas minn dawg mistennija bid-doża tal-bniedem rakkomandata ta' 300 mg darbtejn kuljum.

Tqala/kontraċezzjoni

Lynparza m'għandux jingħata waqt it-tqala. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw żewġ forom kontraċettivi affidabbli qabel jibdew trattament b'Lynparza, waqt it-trattament u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza. Huma rakkomandati żewġ forom ta' kontraċettivi effettivi ħafna u kumplimentari. Pazjenti rġiel u s-sħab tagħhom nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi affidabbli waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza (ara sezzjoni 4.6).

Interazzjonijiet

L-għoti flimkien ta' Lynparza ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara s-sezzjoni 4.5). Jekk jehtieg li jingħata inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A, id-doża ta' Lynparza għandha titnaqqas (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-għoti flimkien ta' Lynparza ma' indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat. F'każ li pazjent li diġà jkun qed jirċievi Lynparza jkun jehtieg kura b'induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A, il-preskrivent għandu jkun konxju li l-effikaċja ta' Lynparza tista' titnaqqas b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.5).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 100 mg jew 150 mg, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Studji kliniċi ta' olaparib flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-kanċer, inkluż agenti li jagħmlu ħsara lid-DNA, jindikaw potenzjalizzazzjoni u titwil tat-tossicità majelosoppressiva. Id-doża

rakkomandata ta' monoterapija b' Lynparza mhijiex xierqa għall-kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kontra l-kanċer majelosoppressivi.

Il-kombinazzjoni ta' olaparib ma' vaċċini jew aġenti immunosoppressanti ma gietx studjata. Għalhekk, għandha tingħata kawtela jekk dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' Lynparza u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq olaparib

CYP3A4/5 huma l-isoenzimi li b'mod predominanti huma responsabbli għat-tneħħija metabolika ta' olaparib.

Studju kliniku biex jevalwa l-impatt ta' itraconazole, inibitur magħruf ta' CYP3A, wera li l-għoti flimkien ma' olaparib zieda is- C_{max} medja ta' olaparib b'42 % (90% CI: 33-52%) u l-AUC medja b'170 % (90% CI: 144-197%). Għalhekk, inibituri magħrufa qawwija (eż. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, inibituri tal-protease msahha b'ritonavir jew cobicistat, boceprevir, telaprevir) jew moderati (eż. erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil) ta' din l-isoenzima mhumiekk rakkomandati ma' Lynparza (ara sezzjoni 4.4). Jekk jeħtieġ li jingħataw inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A, id-doża ta' Lynparza għandha titnaqqas. It-tnaqqis rakkomandat fid-doża ta' Lynparza huwa għal 100 mg li jittiehed darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 200 mg) ma' inibitur qawwi ta' CYP3A jew 150 mg li jittiehed darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 300 mg) ma' inibitur moderat ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Mhuwix ukoll rakkomandat li jiġi kkunsidrat meraq tal-grejpfrut waqt it-terapija b' Lynparza peress li dan huwa inibitur ta' CYP3A.

Studju kliniku biex jevalwa l-impatt ta' itraconazole, inibitur magħruf ta' CYP3A, wera li l-għoti flimkien ma' olaparib zied is- C_{max} medja ta' olaparib b'71 % (90% CI: 76-67%) u l-AUC medja b'87 % (90% CI: 89-84%). Għalhekk, inibituri magħrufa qawwija ta' din l-isoenzima (eż. phenytoin, rifampicin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, phenobarbital u St John's Wort) mhumiekk rakkomandati ma' Lynparza, peress li huwa possibbli li l-effikaċja ta' Lynparza tista' titnaqqas b'mod sostanzjali. Id-daqs tal-effett ta' indutturi moderati sa qawwija (eż. efavirenz, rifabutin) fuq l-esponiment ta' olaparib mhuwix determinat, għalhekk l-għoti flimkien ta' Lynparza ma' dawn il-prodotti mediċinali wkoll mhuwix rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' olaparib fuq prodotti mediċinali oħrajn

Olaparib jinibixxi CYP3A4 *in vitro* u huwa mbassar li huwa inibitur ħafif ta' CYP3A *in vivo*. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta substrati sensittivi ta' CYP3A jew substrati b'marġni terapewtika dejqa (eż. simvastatin, cisapride, cyclosporine, alkaloidi tal-ergotina, fentanyl, pimozone, sirolimus, tacrolimus u quetiapine) jiġu kkombinati ma' olaparib. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku xieraq għal pazjenti li jirċievu substrati ta' CYP3A b'marġni terapewtika dejqa b'mod konkomitanti ma' olaparib.

L-induzzjoni ta' CYP1A2, 2B6 u 3A4 intweriet *in vitro* b'CYP2B6 li aktarx huwa l-iktar probabbli li jiġi indott għal limitu klinikament relevanti. Il-potenzjal biex olaparib jinduċi CYP2C9, CYP2C19 u P-gp ukoll ma jistax jiġi eskluż. Għalhekk, mal-għoti flimkien, olaparib jista' jnaqqas l-esponiment għal substrati ta' dawn l-enzimi metabolici u l-proteina tat-trasport. L-effikaċja ta' xi kontraċettivi ormonali tista' titnaqqas jekk jingħataw flimkien ma' olaparib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

In vitro, olaparib jinibixxi t-trasportatur tal-effluss P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$), għaldaqstant, ma jistax jiġi eskluż li olaparib jista' jikkawża interazzjonijiet tal-mediċina klinikament relevanti ma' substrati ta' P-gp (eż. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin u kolkiċina). Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku xieraq għal pazjenti li jkun qad jirċievu dan it-tip ta' prodott mediċinali b'mod konkomitanti.

In vitro, olaparib intwera li huwa inibitur ta' BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 u MATE2K. Ma jistax jiġi eskluż li olaparib jista' jżid l-esponiment ta' substrati ta' BCRP (eż.

methotrexate, rosuvastatin), OATP1B1 (eż. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statins u valsartan), OCT1 (eż. metformin), OCT2 (eż. serum creatinine), OAT3 (eż. furosemide u methotrexate), MATE1 (eż. metformin) u MATE2K (eż. metformin). B'mod partikolari, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk olaparib jingħata flimkien ma' kwaunkwe statina.

Kombinazzjoni ma' anastrozole, letrozole u tamoxifen

Sar studju kliniku biex jivvaluta l-kombinazzjoni ta' olaparib ma' anastrozole, letrozole u tamoxifen. Ma għew osservati l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx joħorġu tqal waqt li jkunu qegħdin fuq Lynparza u m'għandhomx ikunu tqal fil-bidu tal-kura. Għandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jistgħu joħorġu tqal qabel il-kura u għandu jiġi kkunsidrat regolament matul it-trattament.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw żewġ forum ta' kontraċettiv affidabbli qabel jibdew trattament b'Lynparza, waqt it-trattament u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza, hlief jekk l-astinenza tkun l-metodu ta' kontraċezzjoni magħżul (ara sezzjoni 4.4). Huma rakkomandati żewġ forum ta' kontraċettiv effettivi ħafna u kumplimentari.

Peress li ma jistax jiġi eskluż li olaparib jista' jnaqqas l-esponiment għal substrati ta' CYP2C9 permezz ta' induzzjoni tal-enzima, l-effikaċja ta' xi kontraċettivi ormonali tista' titnaqqas jekk jingħataw flimkien ma' olaparib. Għaldaqstant, għandu jiġi kkunsidrat metodu kontraċettiv mhux ormonali addizzjonali waqt il-kura (ara sezzjoni 4.5). Għal nisa b'kanċer li jiddependi fuq l-ormoni, għandhom jiġi kkunsidrati żewġ metodi kontraċettivi mhux ormonali.

Kontraċezzjoni fl-irġiel

Mhux magħruf jekk olaparib jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fil-fluwidu seminali. Pazjenti rġiel għandhom jużaw kondom waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza meta jkollhom x'jaqsmu sesswalment ma' mara tqila jew ma' mara li tista' toħroġ tqila. Šhab nisa ta' pazjenti rġiel ukoll għandhom jużaw kontraċettiv effettivi ħafna jekk jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu l-isperma waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza.

Tqala

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva inkluż effetti teratoġeniċi serji u effetti fuq is-sopravivenza embrijofetali fil-far b'esponimenti sistemici tal-omm aktar baxxi minn dawk fil-bnedmin bid-doži terapewtiċi (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda data mill-użu ta' olaparib f'nisa tqal, madankollu, abbażi tal-mod ta' azzjoni ta' olaparib, Lynparza m'għandux jingħata waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv affidabbli waqt it-terapija u għal 6 xhur wara li jirċievu l-aħħar doża ta' Lynparza. (Ara l-paragrafu preċedenti: "Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa" għal aktar informazzjoni dwar il-kontroll tat-twelid u l-ittestjar tat-tqala).

Treddigh

M'hemm l-ebda studju f'annimali dwar l-eskrezzjoni ta' olaparib fil-halib tas-sider. Mhux magħruf jekk olaparib il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Lynparza hu kontra-indikat waqt treddigh u għal xahar wara li tiġi riċevuta l-aħħar doża, minhabba l-karatteristika farmakoloġika tal-prodott (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda data klinika dwar il-fertilità. Fl-istudji f'annimali, ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-kontraċezzjoni iżda hemm effetti avversi fuq is-sopravivenza embrijo-fetali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lynparza għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti li jiehdu Lynparza jistgħu jesperjenzaw gheja, astenja jew sturdament. Pazjenti li esperjenzaw dawn is-sintomi għandhom josservaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Lynparza għe assoċjat ma' reazzjonijiet avversi ġeneralment ta' severità ħafifa jew moderata (CTCAE grad 1 jew 2) u ġeneralment li ma jehtigux it-twaqqif tal-kura. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti fil-provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'Lynparza ($\geq 10\%$) kienu nawsja, gheja/astenja, anemija, rimettar, dijarea, tnaqqis fl-aptit, uġiġħ ta' ras, newtropsenja, disgewsja, sogħla, lewkopenja, sturdament, dispnea u dispepsja.

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 li seħħew f' $> 2\%$ tal-pazjenti kienu anemija (14 %), newtropsenja (5 %), gheja/astenja (4 %), lewkopenja (2 %) u tromboċitopenja (2 %).

Ir-reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għal interruzzjonijiet u/jew għal tnaqqis fid-doża tal-monoterapija kienu anemija (16 %), nawsja (7 %), gheja/astenja (6 %), newtropsenja (6%) u rimettar (6 %). Ir-reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għal twaqqif permanenti kienu anemija (1.7 %), nawsja (0.9 %), gheja/astenja (0.8 %), tromboċitopenja (0.7 %), newtropsenja (0.6 %) u rimettar (0.5 %).

Meta Lynparza jintuża flimkien ma' bevacizumab għall-kanċer tal-ovarji, flimkien ma' abiraterone u prednisone jew prednisolone għall-kanċer tal-prostata, jew flimkien ma' durvalumab wara trattament b'durvalumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu għall-kanċer endometrijali, il-profil ta' sigurtà huwa ġeneralment konsistenti ma' dak tat-terapiji individwali.

Meta użat flimkien ma' bevacizumab, avvenimenti avversi wasslu għal interruzzjoni tad-doża u/jew tnaqqis ta' olaparib f'57 % tal-pazjenti u wasslu għal twaqqif permanenti tal-kura b'olaparib u placebo f'21 % u 6 % tal-pazjenti, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għal interruzzjoni u/jew tnaqqis ta' olaparib kienu anemija (21.7 %), dardir (9.5 %), gheja/astenja (5.4%), remettar (3.7 %), newtropsenja (3.6 %), tromboċitopenja (3.0 %) u dijarea (2.6 %). Ir-reazzjonijiet avversi li bl-aktar mod komuni wasslu għal twaqqif permanenti kienu anemija (3.7 %), dardir (3.6 %) u gheja/astenja (1.5 %).

Meta użat flimkien ma' abiraterone, avvenimenti avversi wasslu għal interruzzjoni tad-doża u/jew għal tnaqqis ta' olaparib f'50.7% tal-pazjenti u wasslu għal waqfien permanenti tat-trattament b'olaparib u placebo f'19.0 % u 8.8 % tal-pazjenti, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi li l-aktar li wasslu għal interruzzjoni tad-doża u/jew għal tnaqqis tad-doża ta' olaparib kienu anemija (17.1 %), gheja/l-astenja (5.5 %), id-dardir (4.1 %), newtropsenja (3.4 %), remettar (2.3 %), dijarea (2.1 %) u avvenimenti trombotiċi fil-vini (2.1 %). Ir-reazzjonijiet avversi li l-aktar wasslu għal waqfien permanenti kienu l-anemija (4.5 %) u gheja/l-astenja (1.3 %).

Meta użat flimkien ma' durvalumab wara trattament b'durvalumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, avvenimenti avversi wasslu għal interruzzjoni tad-doża u/jew għal tnaqqis ta' olaparib f'59.9% tal-pazjenti u wasslu għal waqfien permanenti tat-trattament b'olaparib f'10.9% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi li l-aktar komuni wasslu għal interruzzjoni tad-doża u/jew għal tnaqqis ta' olaparib kienu anemija (20.8%), dardir (8.3%), newtropsenja (7.3%), gheja/astenja (5.7%), tromboċitopenja (4.2%), rimettar (4.2%), zieda tal-kreatinina fid-demmi (3.1%), lewkopenja (3.1%), u tnaqqis fl-aptit (2.6%), dijarea (2.1%). Ir-reazzjonijiet avversi li l-aktar komuni wasslu għal twaqqif permanenti ta' olaparib kienu anemija (3.6%) u newtropsenja (1%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq data migbura minn 4,499 pazjent b'tumuri solidi kkurati b'monoterapija b'Lynparza fil-provi kliniċi bid-doża rakkomandata.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati fil-provi kliniċi b'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'Lynparza fejn l-esponiment tal-pazjent mhuwiex magħruf. Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina huma mnizzlin skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class) tal-MedDRA mbagħad skont it-terminu ppreferut tal-MedDRA f'Tabella 1. F'kull SOC, it-termini ppreferuti huma rranġati bil-frekwenza dejjem tonqos imbagħad bis-serjetà dejjem tonqos. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

	Reazzjonijiet avversi	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi tal-MedDRA	Frekwenza tal-Gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-Grad CTCAE 3 u aktar
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni Sindrome majelodisplastika/ Lewkimja tal-majelojde akuta ^a	Mhux komuni Sindrome majelodisplastika/ Lewkimja tal-majelojde akuta
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika ^b	Komuni ħafna Anemija ^a , Newtropsenja ^a , Lewkopenja ^a Komuni Limfopenja ^a , Tromboċitopenja ^a	Komuni ħafna Anemija ^a Komuni Newtropsenja ^a , Tromboċitopenja ^a , Lewkopenja ^a , Limfopenja ^a
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni Sensittività eċċessiva ^a Rari Anġjoedema [*]	Rari Sensittività eċċessiva ^a
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni Żieda fit-transaminażi ^a Mhux magħruf Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina [*]	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna Nuqqas ta' aptit	Mhux komuni Nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna Sturdament, Uġiġh ta' ras, Disġewżja ^a	Mhux komuni Sturdament, Uġiġh ta' ras
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna Sogħla ^a , Qtuġh ta' nifs ^a	Komuni Qtuġh ta' nifs ^a Mhux komuni Sogħla ^a

	Reazzjonijiet avversi	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi tal-MedDRA	Frekwenza tal-Gradi CTCAE kollha	Frekwenza tal-Grad CTCAE 3 u aktar
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Remettar, Dijarea, Nawsja, Dispepsja Komuni Stomatite ^a , Uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-addome	Komuni Remettar, Nawsja Mhux komuni Stomatite ^a , Dijarea Rari Dispepsja, Uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-addome
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni Raxx ^a Mhux komuni Dermatite ^a Rari Eritema nodosum	Mhux komuni Raxx ^a Rari Dermatite ^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Għeja (inkluż astenija)	Komuni Għeja (inkluż astenija)
Investigazzjonijiet ^b	Komuni Żieda fil-kreatinina fid-demm Mhux komuni Żieda fil-volum taċ-ċelloli medju	Rari Żieda fil-kreatinina fid-demm
Disturbi vaskulari	Komuni Tromboemboliżmu fil-vini ^a	Komuni Tromboemboliżmu fil-vini ^a

^a MDS/AML tinkludi termini ppreferuti (PTs) ta' lewkimja majelojda akuta, sindrome mijelodisplastiku u lewkimija majelojda.

Anemija tinkludi PTs ta' anemija, anemija makroċitika, eritropenija, ematokrit imnaqqas, emoglobina mnaqqsa, anemija normoċitika u għadd imnaqqas taċ-ċelloli ħomor tad-demm.

Newtopenija tinkludi PTs ta' newtopenija bid-deni, newtopenija, infezzjoni newtopenika, sepsi newtopenika u għadd imnaqqas tan-newtrofili.

Tromboċitopenija tinkludi PTs ta' għadd imnaqqas tal-plejtlits u tromboċitopenija.

Lewkopenija tinkludi PTs ta' lewkopenija u għadd imnaqqas taċ-ċelloli bojod tad-demm.

Limfopenija tinkludi PTs ta' għadd imnaqqas tal-limfoċiti u limfopenija.

Sensittività eċċessiva tinkludi PTs ta' sensittività eċċessiva għal medicina u sensittività eċċessiva.

Żieda fit-transaminażi tinkludi PTs ta' żieda fl-alanina aminotransferazi, żieda fl-aspartatamminotransferazi, żieda fl-enzimi tal-fwied u ipertransaminasemija.

Disġewsja tinkludi PTs ta' disġewsja u disturb tat-togħma.

Sogħla tinkludi PTs ta' sogħla u sogħla produttiva.

Qtuġ ta' nifs tinkludi PTs ta' qtuġ ta' nifs u qtuġ ta' nifs eżerzjonali.

Stoamtite tinkludi PTs ta' ulċera aftuża, ulċera fil-ħalq u stomatite.

Raxx tinkludi PTs ta' eritema, raxx esfoljattiv, raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari u raxx bil-ħakk.

Dermatite tinkludi PTs ta' dermatite u dermatite allergika.

Tromboemboliżmu fil-vini jinkludi PTs ta' emboliżmu, emboliżmu pulmonari, trombożi, trombożi tal-vini profondi, trombożi tal-vena cava u trombożi tal-vini.

^b Data registrata tal-laboratorju hija pprezentata hawn taht taht *Tossicità Ematologica* u *Sejbiet oħra tal-laboratorju*.

* Kif osservat fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Għal pazjenti li kienu qed jirċievu Lynparza flimkien ma' durvalumab wara trattament b'durvalumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, il-bieċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi seħħew bl-istess frekwenza jew inqas (il-grad kollha u l-Grad CTCAE ≥ 3 AEs) bħal dawk murija fil-lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi għal monoterapija ta' Lynparza hawn fuq. Reazzjonijiet avversi rrappurtati bi frekwenza oghla f'pazjenti li kienu qed jirċievu Lynparza flimkien ma' durvalumab kienu tromboċitopenja u raxx (Komuni Ħafna) u sensittività eċċessiva (Komuni). Giet identifikata wkoll ir-reazzjoni avversa addizzjonali li ġejja:

Tabella 2 Reazzjoni avversa addizzjonali għall-medicina rrappurtata fi prova klinika b'Lynparza flimkien ma' durvalumab

Klassi tal-Organis-Sistema ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Deskrittur CIOMS / Frekwenza ġenerali (il-grad kollha ta' CTCAE)	Frekwenza ta' grad 3 ta' CTCAE u oghla
Disturbi fid-demem u fis-sistema limfatika	Aplasja pura taċċelluli ħomor	Komuni	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Tossicità ematologica

L-anemija u tossicitajiet ematoloġiċi oħra kienu ġeneralment ta' grad baxx (CTCAE grad 1 jew 2), madankollu, kien hemm rapporti ta' CTCAE grad 3 u avvenimenti oghla. L-anemija kienet l-aktar reazzjoni avversa ta' CTCAE grad ≥ 3 irrappurtata fl-istudji kliniċi. Il-hin medjan għall-ewwel feġġa ta' anemija kien madwar 4 ġimghat (madwar 7 ġimghat għal avvenimenti ta' grad CTCAE ≥ 3). L-anemija għet immaniġġjata b'interuzzjonijiet fid-doża u tnaqqis tad-doża (ara sezzjoni 4.2), u fejn xieraq bi trasfużjonijiet tad-demem. Fl-istudji kliniċi bil-formulazzjoni tal-pillola, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi tal-anemija kienet 35.2 % (CTCAE grad ≥ 3 14.8 %) u l-inċidenzi ta' interruzzjonijiet, tnaqqis fid-doża u twaqqif tad-doża għal anemija kienu 16.4 %, 11.1 % u 2.1 %, rispettivament; 15.6 % tal-pazjenti kkurati b'olaparib kienu jehtiegu trasfużjoni tad-demem waħda jew aktar. Intweriet relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons bejn olaparib u tnaqqis fl-emoglobina. Fl-istudji kliniċi b'Lynparza, l-inċidenza ta' bidliet ta' CTCAE grad ≥ 2 (tnaqqis) mil-linja bażi fl-emoglobina kienet ta' 21 %, newtrofili assoluti 17 %, pjastrini 5 %, limfoċiti 26 % u lewkoċiti 19 % (kollha viċin %).

L-inċidenza ta' żidiet fil-volum korpuskolari medju minn baxx jew normali fil-linja bażi għal aktar mill-ULN kienet ta' madwar 51 %. Il-livelli deħru li rritornaw għan-normal wara t-twaqqif tal-kura u ma deħrux li kellhom xi konsegwenzi kliniċi.

Huwa rakkomandat l-ittestjar fil-linja bażi, segwit minn monitoraġġ kull xahar, tal-għadd tad-demem shiħ għall-ewwel 12-il xahar ta' kura u perjodikament wara dan iż-żmien sabiex isir monitoraġġ għal tibdil klinikament sinifikanti fi kwalunkwe parametru waqt il-kura li jista' jehtieg interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża u/jew aktar kura (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sindrome majelodisplastika/Lewkimja tal-majeloidje akuta

MDS/AML huma reazzjonijiet avversi serji li seħħew b'mod mhux komuni fi studji kliniċi ta' monoterapija bid-doża terapewtika, fl-indikazzjonijiet kollha (0.9 %). L-inċidenza kienet ta' 0.5 % li kienet tinkludi avvenimenti rrappurtati matul is-segwitu tas-sigurtà fit-tul (ir-rata hija kkalkulata abbażi tal-popolazzjoni tas-sigurtà globali ta' 18576 pazjenti esposti għal mill-inqas doża waħda ta'

olaparib orali fl-istudji kliniċi). Il-pazjenti kollha kellhom fatturi potenzjali li jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' MDS/AML, wara li rċiew kimoterapija preċedenti b'aġenti tal-platinu. Hafna rċiew ukoll aġenti oħra li għamlu l-ħsara lid-DNA u radjuterapija. Il-maġġoranza tar-rapporti kienu fi trasportaturi ta' mutazzjoni ta' gene suxxettibbli għal kanċer tas-sider 1 jew 2 fil-linja ġerminali (*gBRCA1/2*). L-inċidenza ta' każijiet ta' MDS/AML kienet simili fost pazjenti *gBRCA1m* u *gBRCA2m* (1.6 % u 1.2 %, rispettivament). Ftit mill-pazjenti kellhom storja ta' kanċer preċedenti jew ta' displasja tal-mudullun.

F'pazjenti b'kanċer tal-ovarji rikadut sensittiv għall-platinu tal-mutazzjoni *BRCAm* li kienu rċiew tal-inqas żewġ linji preċedenti ta' kimoterapija bil-platinu u rċiew kura tal-istudju sal-progressjoni tal-marda (l-istudju SOLO2, b'kura b'olaparib $\geq$ sentejn f'45 % tal-pazjenti), l-inċidenza ta' MDS/AML kienet ta' 8 % f'pazjenti li rċiew olaparib u ta' 4 % f'pazjenti li rċiew placebo f'segwitu sa 5 snin. Fil-fergħa ta' olaparib, 9 minn 16-il każ ta' MDS/AML sehhew wara t-twaqqif ta' olaparib waqt is-segwitu tas-sopravivenza. L-inċidenza ta' MDS/AML kienet osservata fil-kuntest ta' sopravivenza globali estiża fil-fergħa ta' olaparib u bidu tard ta' MDS/AML. Ir-riskju ta' MDS/AML jibqa' baxx fl-isfond tal-ewwel linja meta nġhatat kura ta' manteniment b'olaparib wara linja waħda ta' kimoterapija bil-platinu għal durata ta' sentejn (1.5%) fl-istudju SOLO1 f'follow-up ta' 7 snin u 1.1% fl-istudju PAOLA-1 f'follow-up ta' 5 snin. Għal mitigazzjoni u mmaniġġjar tar-riskju (ara sezzjoni 4.4).

Aplasja Pura taċ-Ċelluli Ħomor

Aplasja Pura taċ-Ċelluli Ħomor (PRCA) ġiet irrappurtata meta Lynparza intuża flimkien ma' durvalumab. Fi studju kliniku ta' pazjenti b'kanċer endometrijali trattati b'Lynparza flimkien ma' durvalumab, l-inċidenza ta' PRCA kienet ta' 1.6%. L-avvenimenti kollha kienu CTCAE Grad 3 jew 4. L-avvenimenti kienu maniġġevoli wara li twaqqfu kemm Lynparza kif ukoll durvalumab. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ġew immaniġġati bi trasfużjoni tad-demem u b'immunosoppressjoni u kien hemm irkupru; ma kienx hemm avvenimenti fatali. Għall-mitigazzjoni u l-ġestjoni tar-riskju ara s-sezzjoni 4.4.

Avvenimenti Tromboemboliċi fil-Vini

Fl-irġiel li rċew olaparib flimkien ma' abiraterone bħala terapija tal-ewwel linja għal mCRPC (studju PROpel), l-inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini kienet ta' 8 % fil-fergħa ta' olaparib flimkien ma' abiraterone, u 3.3 % fil-fergħa ta' placebo flimkien ma' abiraterone. Iż-żmien medjan għall-bidu f'dan l-istudju kien ta' 170 jum (medda: 12 sa 906 jum). Il-maġġoranza tal-pazjenti rkupraw mill-avveniment u setgħu jkomplu olaparib bi trattament mediku standard.

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti ġew esklużi. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott għal abiraterone għal kriterji ta' esklużjoni kardjovaskulari (sezzjoni 4.4).

Sejbiet tal-laboratorju oħra

Fl-istudji kliniċi b'Lynparza, l-inċidenza ta' bidliet ta' CTCAE grad ≥ 2 (żidiet) mil-linja bażi fil-kreatinina fid-demem kienet ta' madwar 11 %. Data minn studju double-blind ikkontrollat bil-placebo wriet żieda medjana sa 23 % mil-linja bażi li baqgħet konsistenti maż-żmien u li rritornat għal-linja bażi wara t-twaqqif tal-kura, bl-ebda sintomu kliniku apparenti. 90 % tal-pazjenti kellhom valuri tal-kreatinina ta' CTCAE grad 0 fil-linja bażi u 10 % kienu CTCAE grad 1 fil-linja bażi.

Tossiċitajiet gastrointestinali

In-nawsja ġiet ġeneralment irrappurtata kmieni hafna, bl-ewwel bidu fl-ewwel xahar ta' kura b'Lynparza fil-maġġoranza tal-pazjenti. Ir-remettar ġie rrapportat kmieni, bl-ewwel bidu fl-ewwel xahrejn ta' kura b'Lynparza fil-maġġoranza tal-pazjenti. Kemm in-nawsja kif ukoll ir-remettar ġew irrappurtati li kienu intermittenti għall-maġġoranza tal-pazjenti u li jistgħu jiġu mmaniġġjati permezz ta' interruzzjoni fid-doża, tnaqqis fid-doża u/jew terapija antiemetika. Il-profilassi antiemetika ma kinitx meħtieġa.

Fil-kura ta' manteniment tal-ewwel linja għal kanċer tal-ovarji, il-pazjenti esperjenzaw avvenimenti ta' nawsja (77% fuq olaparib, 38% fuq placebo), rimettar (40% fuq olaparib, 15% fuq placebo),

dijarea (34% fuq olaparib, 25% fuq placebo) u dispepsja (17% fuq olaparib, 12% fuq placebo). Avvenimenti ta' nawsja wasslu għal twaqqif fi 2.3% tal-pazjenti kkurati b'olaparib (CTCAE Grad 2) u 0.8% tal-pazjenti kkurati bil-placebo (CTCAE Grad 1); 0.8% u 0.4% tal-pazjenti kkurati b'olaparib-waqqfu l-kura minhabba rimettar u dispepsja ta' grad baxx (CTCAE Grad 2), rispettivament. L-ebda pazjent ikkurat b'olaparib jew placebo ma waqaf minhabba dijarea. L-ebda pazjent kkurat bil-placebo ma waqaf minhabba rimettar jew dispepsja. Avvenimenti ta' nawsja wasslu għal interruzzjoni fid-doża f'14% u 4%, rispettivament, tal-pazjenti kkurati b'olaparib. Avvenimenti ta' rimettar waslu għal interruzzjoni f'10 % tal-pazjenti kkurati b'olaparib; l-ebda pazjent ikkurat b'olaparib ma esperjenza avveniment ta' rimettar li wassal għal tnaqqis fid-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju f'pazjenti pedjatriki.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Hija disponibbli data dwar is-sigurtà limitata f'pazjenti mhux Bojod.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva b'olaparib. Ma giet irrappurtata ebda reazzjoni avversa mhux mistennija f'numru żgħir ta' pazjenti li ħadu doża ta' kuljum sa 900 mg olaparib pilloli matul jumejn. Is-sintomi ta' doża eċċessiva mhumex determinati u m'hemm l-ebda kura speċifika f'każ ta' doża eċċessiva b'Lynparza. F'każ ta' doża eċċessiva b'Lynparza, it-tobba għandhom isegwu l-miżuri ta' sostenn ġenerali u għandhom jikkuraw il-pazjent b'mod sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XK01

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Olaparib huwa inibitur qawwi ta' enzimi tal-poli (ADPribose) polimerazi tal-bniedem (PARP1, PARP2, u PARP3), u ntwerla li jinibixxi t-tkabbir ta' linji ta' ċelluli magħżula *in vitro* u t-tkabbir tat-tumur *in vivo* jew bħala kura awtonoma jew flimkien ma' kimoterapiji stabbiliti jew agenti ormonali godda (NHA).

PARPs huma meħtieġa għat-tiswija effiċjenti ta' tkissir tad-DNA b'filament wieħed u aspett importanti ta' tiswija indotta minn PARP jeħtieġ li wara modifikazzjoni tal-kromatina, PARP jimmodifika lulu nnifsu u jiddissoċja mid-DNA biex jiffaċilita l-aċċess għal enzimi ta' tiswija ta' qtugħ fil-baži (BER, base excision repair). Meta olaparib jintrabat mas-sit attiv ta' PARP assoċjat mad-DNA dan jipprevjeni d-dissoċjazzjoni ta' PARP u jaqbd u fid-DNA, u b'hekk jimblokka t-tiswija. Billi jirreplika ċ-ċelluli dan iwassal ukoll għall-formazzjoni ta' tkissir tad-DNA b'filament doppju (DSBs, double-strand breaks) meta l-frieġet tar-replikazzjoni jiltaqgħu mal-addotti tal-PARPDNA. Fiċ-ċelluli nromali, il-passaġġ tat-tiswija ta' rikombinazzjoni omologa (HRR, homologous recombination repair) huwa effettiv biex isewwi dawn id-DSBs tad-DNA. Fiċ-ċellolital-kanċer li huma neqsin minn komponenti funzjonali kritiċi għal HRR effiċjenti, bħal *BRCA1* jew 2, id-DSBs tad-DNA ma jistgħux jisewwew b'mod eżatt jew effettiv, li jwassal għal defiċjenza ta' rikombinazzjoni omologa (HRD) sostanzjali. Minflok, jiġu attivati passaġġi alternattivi u suxxettibbli għall-iżbalji, bħall-passaġġ bi truf

li jagħqdu mhux omologi (NHEJ, nonhomologous end joining), li jwassal għal livell għoli ta' instabbiltà ġenomika. Wara numru ta' drabi ta' replikazzjoni, l-instabbiltà ġenomika tista' tilhaq livelli insapportabbli u tirriżulta fil-mewt ta' ċelluli tal-kanċer, peress li ċ-ċelluli tal-kanċer diġà għandhom tagħbija ta' ħsara tad-DNA għolja relattiva għaċ-ċelluli normali. Il-passaġġ HRR jista' jiġi kompromess minn mekkaniżmi oħra, għalkemm l-abberranza u l-penetranza kawżattivi mhumiex mifhumin għalkollox. In-nuqqas ta' passaġġ HRR li jiffunzjona bis-sħiħ huwa wieħed mid-determinanti ewlenin ta' sensittività għall-platinu f'kanċers ovarici u possibilmint f'oħrajn.

F'mudelli *in vivo* neqsin mill-*BRCA1/2*, olaparib mogħti wara kura bil-platinu rriżulta f'dewmien fil-progressjoni tat-tumur u f'żieda fis-sopravivenza globali meta mqabbel mal-kura bil-platinu biss li kkorelatat mal-perjodu ta' kura ta' manteniment b'olaparib.

Effett kombinat kontra t-tumur b'NHAs

Studji pre-klinici f'mudelli ta' kanċer tal-prostata rrapportaw effett kombinat kontra t-tumuri meta inibituri PARP u aġenti ormonali tal-ġenerazzjoni li jmiss jingħataw flimkien. PARP huwa involut f'ko-regolamentazzjoni pożittiva tas-sinjalar tar-riċetturi tal-androġeni (AR), li jwassal għal soppressjoni mtejbja tal-ġeni fil-mira AR meta s-sinjalar PARP/AR ikun ko-inibit. Studji pre-klinici oħra rrapportaw li t-trattament b'NHAs jinibixxi t-traskrizzjoni ta' xi ġeni HRR, għalhekk, jinduċi defiċjenza ta' HRR u żieda fis-sensittività għal inibituri PARP permezz ta' mekkaniżmi mhux ġenetiċi.

Detezzjoni ta' mutazzjonijiet *BRCA1/2*

L-ittestjar ġenetiku għandu jsir minn laboratorju esperjenzat permezz ta' test validat. Intuża ttestjar lokali jew ċentrali ta' kampjuni tad-demmi u/jew tat-tumur għal mutazzjonijiet tal-linja ġerminali u/jew somatika *BRCA1/2* fi studji differenti. Id-DNA miksub minn kampjun ta' tessut jew demm ġie ttestjat fil-biċċa l-kbira tal-istudji, bl-ittestjar tal-ctDNA jintuża għal skopijiet esploratorji. Skont it-test użat u l-kunsens ta' klassifikazzjoni internazzjonali, ġew identifikati l-mutazzjonijiet *BRCA1/2* bħala deleterużi/suspettati deleterużi jew patoġeniċi/aktarx patoġeniċi. L-istatus pożittiv ta' defiċjenza omologa tar-rikombinazzjoni (HRD) jista' jiġi ddefinit bl-iskoperta ta' mutazzjoni *BRCA1/2* ikklassifikata bħala deleteruża/suspettata deleteruża jew patoġenika/aktarx patoġenika. Is-sejba ta' dawn il-mutazzjonijiet tista' tiġi kkombinata ma' punteġġ HRD pożittiv (hawn taht) biex jiġi stabbilit l-istatus pożittiv ta' HRD.

Detezzjoni ta' instabbiltà ġenomika

Tibdil ġenomu assoċjat ma' defiċjenza ta' HR li ġie investigat f'Paola-1 jinkludi telf fil-ġenoma kollha ta' eterożigożità, żbilanċ alleliku telomeriku u tranżizzjoni fuq skala kbira, li huma miżuri kontinwi bi kriterji u punteġġ definiti minn qabel. Il-punteġġ tal-instabbiltà ġenomika kompost (GIS, imsejjaħ ukoll punteġġ HRD) jiġi stabbilit meta l-miżuri kkombinati u l-punteġġi rispettivi jintużaw biex jiġi stmat il-livell ta' aberrazzjonijiet ġenomiċi speċifiċi akkumulati fiċ-ċelloli tat-tumur. Punteġġ aktar baxx jiddefinixxi probabbiltà aktar baxxa ta' defiċjenza ta' HR ta' ċelluli tat-tumur u punteġġ oghla jiddetermina probabbiltà oghla ta' defiċjenza ta' HR ta' ċelloli tat-tumur fil-hin tal-ġbir tal-kampjun meta mqabbel mal-espożizzjoni għal sustanzi li jagħmlu ħsara lid-DNA. Għandhom jintużaw cut-offs invalidati biex jiġi ddeterminat l-istatus pożittiv tal-GIS.

L-istatus pożittiv ta' HRD jista' jiġi definit minn punteġġ GIS kompost għal alterazzjonijiet ġenomiċi assoċjati ma' defiċjenza ta' HR ittestjati minn laboratorju esperjenzat bl-użu ta' test validat.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Kura ta' manteniment tal-ewwel linja għal kanċer tal-ovarji avanzat b'mutazzjoni *BRCA** *Studju SOLO1*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib bħala terapija ta' manteniment ġew studjati f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji avanzat (FIGO Stadju III-IV) ta' grad għoli seruż jew tal-endometrijojde b'mutazzjoni *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) li għadu kif jiġi dijanjostikat wara li temmew kimoterapija bbażata fuq il-

platinu tal-ewwel linja fi prova randomizzata, double-blind ta' Fażi III, ikkontrollata bi placebo, multicentrika. F'dan l-istudju 391 pazjent ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu jew Lynparza (300 mg [2 x 150 mg pilloli] darbtejn kuljum) jew placebo. Il-pazjenti ġew stratifikati skont ir-rispons għall-kimoterapija tal-platinu tal-ewwel linja; rispons shih (CR) jew rispons parzjali (PR). Il-kura tkomplet sal-progressjoni radjoloġika tal-marda sottostanti, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa sentejn. Għal pazjenti li baqgħu f'rispons kliniku shih (jiġifieri, l-ebda evidenza radjoloġika tal-marda), id-durata massima tal-kura kienet sentejn; madankollu, il-pazjenti li kellhom evidenza tal-marda li baqgħu stabbli (jiġifieri, l-ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda) setgħu jkomplu jirċievu Lynpaza aktar minn sentejn.

Il-pazjenti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* tal-linja ġerminali jew somatiċi ġew identifikati b'mod prospettiv jew mill-ittestjar tal-linja ġerminali fid-demem permezz ta' test lokali (n=208) jew minn test ċentrali (n=181) jew mill-ittestjar ta' kampjun tat-tumur permezz ta' test lokali (n=2). Permezz ta' ttestjar tal-linja ġerminali ċentrali, ġew identifikati mutazzjonijiet deleterużi jew suspettati deleterużi f'95.3 % (365/383) u 4.7% (18/383) tal-pazjenti, rispettivament. Ġew identifikati riarranġamenti kbar fil-ġeni *BRCA1/2* f'5.5% (21/383) tal-pazjenti randomizzati. L-istatus g*BRCAm* ta' pazjenti rreġistrati permezz ta' ttestjar lokali ġie kkonfermat b'mod retrospektiv permezz ta' ttestjar ċentrali. L-ittestjar retrospektiv tal-pazjenti b'kampjuni tat-tumur disponibbli sar permezz tal-ittestjar ċentrali u gġenera riżultati ta' suċċess fi 341 pazjent, li minnhom 95 % kellhom mutazzjoni elegibbli (magħrufa [n=47] jew aktarx patoġenika [n=277]) u 2 pazjenti b'g*BRCAwt* ġew ikkonfermati li kellhom s*BRCAm* biss. Kien hemm 389 pazjent li kienu *BRCA1/2m* tal-linja ġerminali u 2 li kienu *BRCA1/2m* somatiċi f'SOLO1.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' kura ta' olaparib u placebo. L-età medjana kienet 53 sena fiż-żewġ fergħat. Il-kanċer tal-ovarji kien it-tumur primarju f'85 % tal-pazjenti. L-aktar tip istoloġiku komuni kien seruż (96 %), l-istoloġija endometrijojde giet irrappurtata fi 2 % tal-pazjenti. Hafna mill-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG 0 (78 %), m'hemm l-ebda data f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni 2 sa 4. Tlieta u sittin fil-mija (63%) tal-pazjenti kellhom kirurġija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur bil-quddiem u minn dawn il-magħġoranza (75%) ma kellha l-ebda marda ta' residwi makroskopika. Kirurġija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumur ta' intervall saret f'35% tal-pazjenti u minn dawn 82% ma kellhom l-ebda marda ta' residwi makroskopika rrappurtata. Seba' pazjenti, kollha ta' stadju IV, ma saritilhom l-ebda kirurġija ċitoreduttiva. Il-pazjenti kollha kienu rċiew terapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja. Ma kien hemm l-ebda evidenza tal-marda mad-dhul fl-istudju (CR), definita mill-investigatur bħala l-ebda evidenza radjoloġika tal-marda u antigen 125 tal-kanċer (CA-125) fil-medda normali, fi 73 % u f'77 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' olaparib u placebo, rispettivament. PR, definita bħala l-preżenza ta' kwalunkwe leżjoni li tista' titkejjel jew li ma tistax titkejjel fil-linja bażi jew CA-125 miżjud, giet irrappurtata f'27 % u 23 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' olaparib u placebo, rispettivament.. Tlieta u disghin fil-mija (93%) tal-pazjenti ġew randomizzati fi żmien 8 ġimgħat mill-aħħar doża tagħhom ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-pazjenti li kienu ġew ikkurati b'bevacizumab ġew esklużi mill-istudju, għalhekk m'hemmx data tas-sigurtà u l-effikaċja dwar pazjenti fuq olaparib li preċedement kienu rċiew bevacizumab. Hemm data limitata hafna f'pazjenti b'mutazzjoni *BRCA* somatika.

L-end-point primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) definita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni għall-progressjoni determinata mill-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumur Solidi modifikati (RECIST) 1.1, jew mewt. L-end-points tal-effikaċja sekondarji inkludew żmien mir-randomizzazzjoni għat-tieni progressjoni jew għall-mewt (PFS2), sopravivenza globali (OS), żmien mir-randomizzazzjoni għat-twaqqif tal-kura jew għall-mewt (TDT), żmien mir-randomizzazzjoni għall-ewwel terapija kontra l-kanċer sussegwenti jew għall-mewt (TFST) u kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL). Il-pazjenti kellhom valutazzjonijiet tat-tumur fil-linja bażi u kull 12-il ġimgħa għal 3 snin, imbagħad kull 24 ġimgħa relativ għad-data tar-randomizzazzjoni, sal-progressjoni tal-marda radjoloġika oġġettiva.

L-istudju wera titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fil-PFS ivvalutata mill-investigatur għal olaparib meta mqabbel mal-placebo. Il-valutazzjoni mill-investigatur tal-PFS kienet

appoġġjata minn revizjoni blinded indipendenti ċentrali radjoloġika (BICR) tal-PFS. Analizi deskrittiva mwettqa seba' snin wara li l-aħħar pazjent ġie randomizzat uriet benefiċċju klinikament sinifikanti fl-OS li numerikament iffavorixxa l-fergħa ta' olaparib. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 3 u Figuri 1 u 2.

Tabella 3 Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti li għadhom kif jiġu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji avanzat BRCA1/2m f'SOLO1

	Olaparib 300 mg bd	Plaċebo ^c	
PFS (51% maturità)^a			
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	102:260 (39)	96:131 (73)	
Žmien medjan (xhur)	NR	13.8	
HR (95% CI) ^b	0.30 (0.23-0.41)		
Valur p (miż-żewġ naħat)	p<0.0001		
PFS2 (31% maturità)			
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	69:260 (27)	52:131 (40)	
Žmien medjan (xhur)	NR	41.9	
HR (95% CI) ^c	0.50 (0.35-0.72)		
Valur p (miż-żewġ naħat)	p=0.0002		
OS (38% maturità)^d			
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	84:260 (32)	5:131 (50)	9:260 (27)
Žmien medjan (xhur)	NR	5.2	
HR (95% CI) ^b	0.55 (0.40-0.76)		
TFST (60% maturità)			
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	135:260 (52)	98:131 (75)	
Žmien medjan (xhur)	64.0	15.1	
HR (95% CI) ^c	0.37 (0.28-0.48)		

^a Abbażi ta' stimi ta' Kaplan -Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu mingħajr progressjoni wara 24 u 36 xahar kienu 74 % u 60 % għal olaparib kontra 35 % u 27 % għall-plaċebo; iż-żmien ta' segwitu medjan kien 41 xahar kemm għall-fergħa ta' olaparib kif ukoll tal-plaċebo.

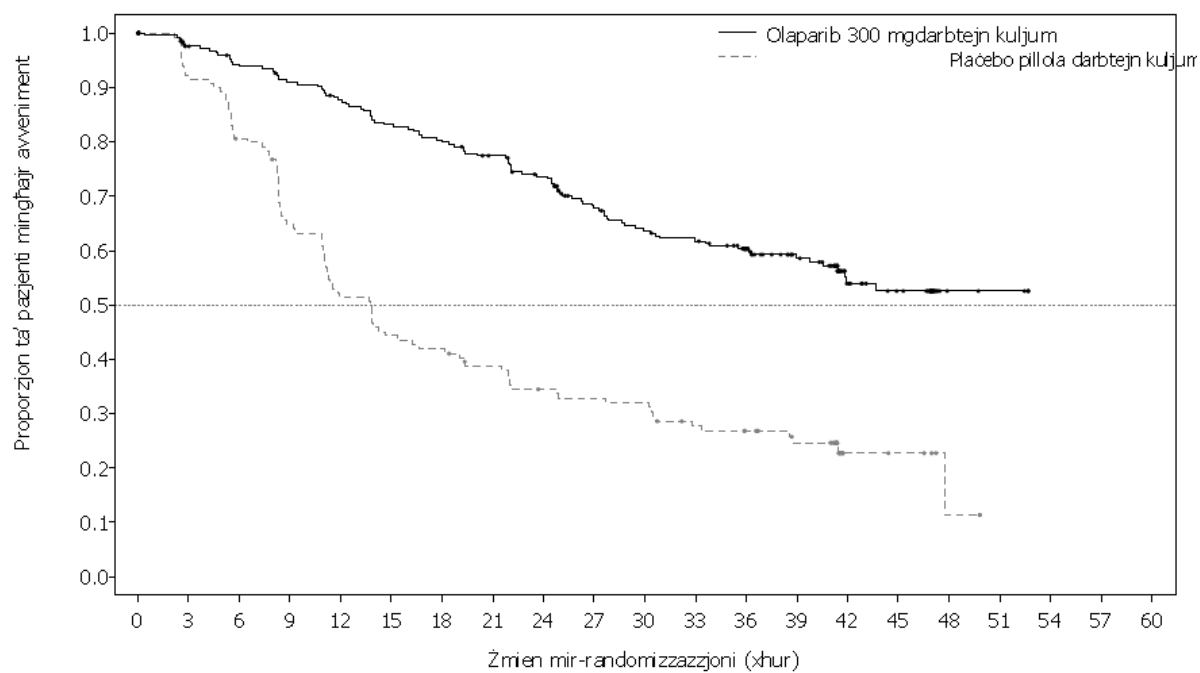
^b Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib. L-analizi saret bl-użu ta' mudell ta' periklu proporzjonali Cox inkluz ir-rispons għal kimoterapija preċedenti bil-platinu (CR jew PR) bħala kovarjat.

^c Mis-97 pazjent fuq il-fergħa tal-plaċebo li rċivew terapija sussegwenti, 58 (60%) irċivew inibitur PARP.

^d Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu ħajjin 84 xahar kien ta' 67% għal olaparib kontra 47% għal placebo.

bd Darbtejn kuljum; NR Ma ntlahaqx; CI Intervall ta' kunfidenza; PFS Sopravivenza mingħajr progressjoni; PFS2 Žmien għat-tieni progressjoni jew għall-mewt; OS Sopravivenza globali; TFST Žmien mir-randomizzazzjoni għall-ewwel terapija sussegwenti kontra l-kanċer jew għall-mewt.

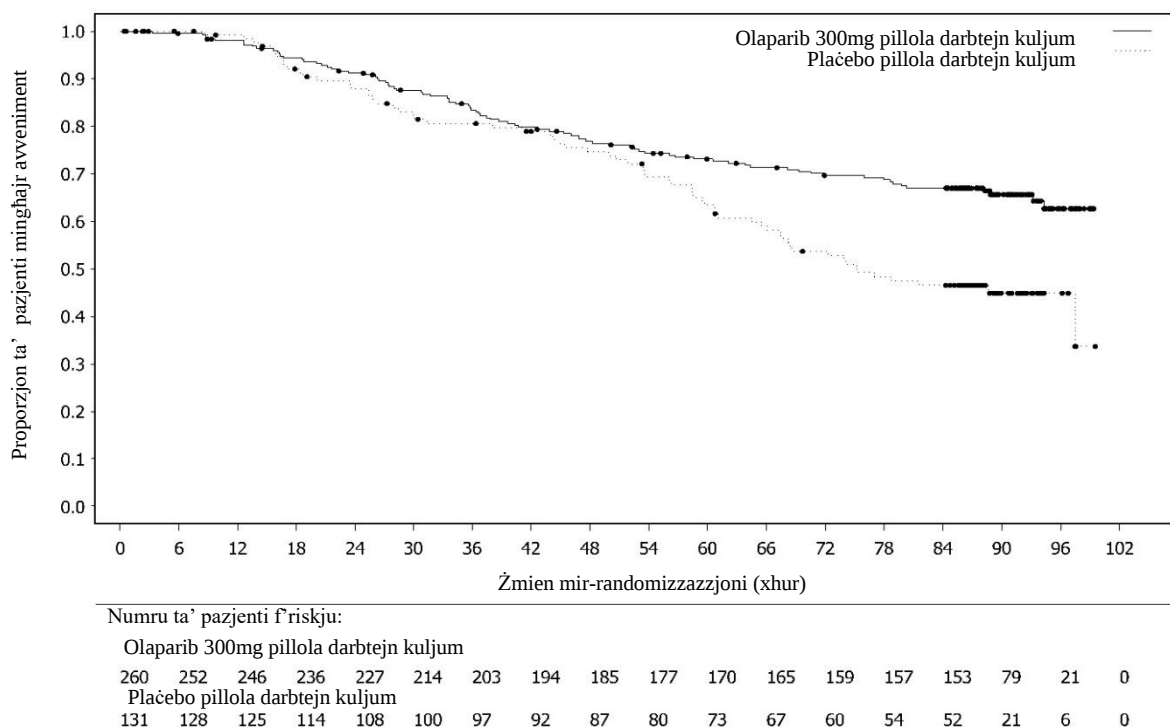
Figura 1 SOLO1: Plott ta' Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti li ghadhom kif jigu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji avanzat *BRCA1/2m* (51% maturità - valutazzjoni mill-investigatur)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

Olaparib 300 mg pillola darbejn kuljum																
260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4
Placebo pillola darbejn kuljum																
131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1

Figura 2 SOLO1: Plott ta' Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti li ghadhom kif jigu dijanjostikati b'kanċer tal-ovarji avvanzat BRCA1/2m (38% maturita)



Gew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi ta' pazjenti permezz ta' evidenza tal-marda mad-dhul fl-istudju. Il-pazjenti b'CR definit mill-investigatur kellhom HR 0.34 (95% CI 0.24-0.47); PFS medjana li ma ntlahqitx fuq olaparib kontra 15.3 xhur fuq placebo. Wara 24 u 36 xahar, rispettivament, 68 % u 45 % tal-pazjenti baqgħu f'CR fil-fergħa ta' olaparib, u 34 % u 22 % tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo. Il-pazjenti b'PR mad-dhul fl-istudju kellhom PFS HR 0.31 (95% CI 0.18, 0.52; PFS medjana 30.9 xhur fuq olaparib kontra 8.4 xhur fuq placebo). Il-pazjenti b'PR mad-dhul fl-istudju jew kisbu CR (15% fil-fergħa ta' olaparib u 4% fil-fergħa tal-placebo wara 24 xahar, baqgħu f'CR wara 36 xahar) jew kellhom PR ulterjuri/marda stabbli (43% fil-fergħa ta' olaparib u 15% fil-fergħa tal-placebo wara 24 xahar; 17% fil-fergħa ta' olaparib u 15% fil-fergħa tal-placebo wara 36 xahar). Il-proporzjon ta' pazjenti li pprogressaw fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kien 3.5 % għal olaparib u 8.4 % għal placebo.

Kura ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikadut sensittiv għall-platinu (PSR) Studju SOLO2

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' olaparib bħala terapija ta' manteniment gew studjati fi prova randomizzata, double-blind ta' Fazi III, ikkontrollata bi placebo f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji, tat-tubu fallopan jew tal-peritonew primarju PSR mutata b'BRCA1/2 germline. L-istudju qabbel l-effikaċja ta' kura ta' manteniment b'Lynparza [300 mg (2 x 150 mg pilloli) darbtejn kuljum] li jittiehdu sakemm ikun hemm progressjoni bil-kura bil-placebo f'295 pazjent b'kanċer ta' grad għoli ovariku PSR seruz jew endometrojde (randomizzazzjoni 2:1). 196 olaparib u 99 placebo li kienu f'rispons (CR jew PR) wara t-tlestija ta' kimoterapija li fiha l-platinu.

Gew irregistrati pazjenti li rċievew żewġ reġimens jew aktar li fihom il-platinu u li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat >6 xhur wara t-tlestija ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu qabel tal-aħħar. Il-pazjenti ma setgħux jirċievu kura b'olaparib jew kura b'inibitur PARP ieħor qabel. Il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab preċedenti, hlief fir-reġimen immedjatament qabel ir-randomizzazzjoni.

Il-pazjenti kollha kellhom evidenza ta' gBRCA1/2m fil-linja bażi. Il-pazjenti b'mutazzjonijiet BRCA1/2 gew identifikati jew mill-ittestjar tal-linja ġerminali fid-demmi permezz ta' test lokali jew

mill-ittestjar ċentrali f'Myriad jew mill-ittestjar ta' kampjun tat-tumur bl-użu ta' test lokali. Ġew identifikati arranġamenti mill-ġdid kbar fil-ġeni *BRCA1/2* f'4.7 % (14/295) tal-pazjenti randomizzati.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu generalment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' olaparib u placebo. L-età medjana kienet 56 sena fiż-żewġ fergħat. Il-kanċer tal-ovarji kien it-tumur primarju f'>80 % tal-pazjenti. L-aktar tip istoloġiku komuni kien seruż (>90%), l-istoloġija endometrijojde giet irrappurtata f'6 % tal-pazjenti. Fil-fergħa ta' olaparib 55 % tal-pazjenti kellhom biss 2 linji ta' kura preċedenti b'45 % li rċiew 3 linji ta' kura preċedenti jew aktar. Fil-fergħa tal-placebo 61 % tal-pazjenti kienu rċiew biss 2 linji preċedenti b'39 % li rċiew 3 linji ta' kura preċedenti jew aktar. Hafna mill-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG 0 (81 %), m'hemmx data f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni 2 sa 4. L-intervall hieles mill-platinum kien >12-il xahar f'60% u >6-12-il xahar f'40% tal-pazjenti. Ir-rispons għal kemoterapija tal-platinum preċedenti kien komplet f'47% u parzjali fi 53% tal-pazjenti. Fil-fergħat ta' olaparib u tal-placebo, 17 % u 20 % tal-pazjenti rċiew bevacizumab preċedenti, rispettivament.

L-end-point primarju kien PFS determinata mill-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.1. L-end-points tal-effikaċja sekondarji inkludew PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; u HRQoL.

L-istudju ssodisfa l-oġġettiv primarju tiegħu biex wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS ivvalutata mill-investigatur għal olaparib meta mqabbel mal-placebo bi HR ta' 0.30 (95% CI 0.22-0.41; $p < 0.0001$; 19.1 xhur medjana olaparib vs 5.5 xhur placebo). Il-valutazzjoni tal-investigatur tal-PFS giet appoġġjata minn reviżjoni radjoloġika ċentrali indipendenti blinded tal-PFS (HR 0.25; 95% CI 0.18-0.35; $p < 0.0001$; 30.2 xhur medjana għal olaparib u 5.5 xhur placebo). Wara sentejn, 43 % tal-pazjenti kkurati b'olaparib baqgħu mingħajr progressjoni meta mqabbel ma' 15 % biss tal-pazjenti kkurati bil-placebo.

Sommarju tal-eżiti tal-oġġettivi primarji għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR g*BRCA1/2m* f'SOLO2 huwa ppreżentat f'Tabella 4 u f'Figura 3.

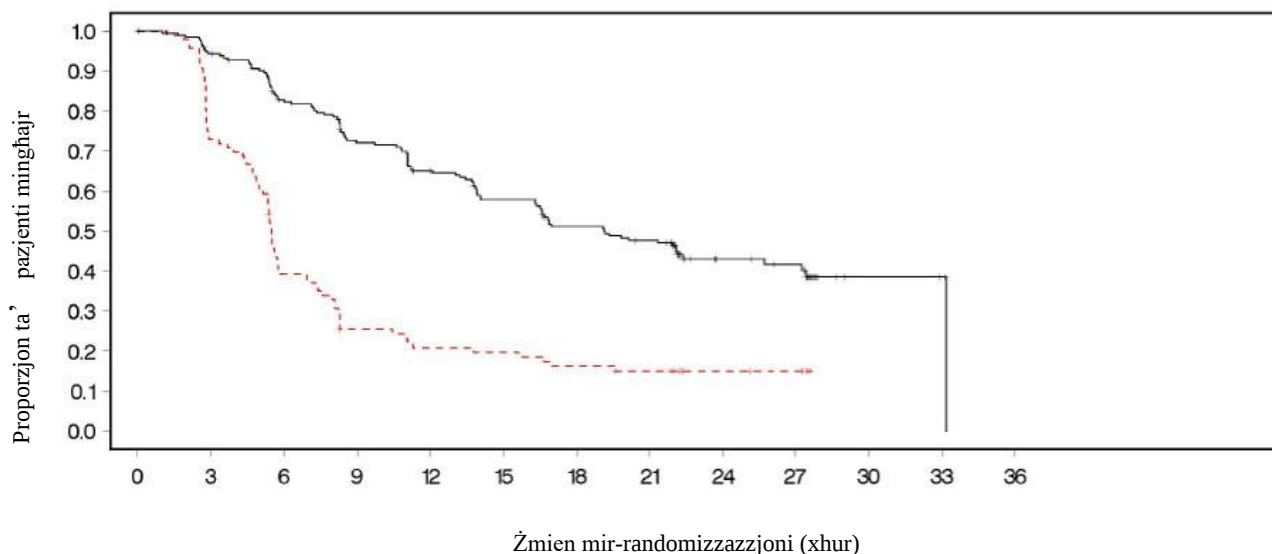
Tabella 4 Sommarju tal-eżiti tal-oġġettivi primarji għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR g*BRCA1/2m* f'SOLO2

	Olaparib 300 mg pillola bd	Placebo
PFS (maturità ta' 63%)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	19.1 (16.3-25.7)	5.5 (5.2-5.8)
HR (95% CI) ^a	0.30 (0.22-0.41)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	$p < 0.0001$	

^a HR= Proporzjon ta' Periklu. Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib. L-analiżi saret bl-użu ta' mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox li jinkludi r-rispons għal kimoterapija preċedenti bil-platinu (CR jew PR), u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda (>6-12-il xahar u >12-il xahar) fil-kimoterapija ta' qabel tal-aħħar ibbażata fuq il-platinu bħala kovarjati.

bd Darbtejn kuljum; PFS sopravivenza mingħajr progressjoni; CI intervall ta' kunfidenza

Figura 3 SOLO2: Plott Kaplan-Meier ta' PFS f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR gBRCA1/2m (maturità ta' 63 - valutazzjoni tal-investigatur)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

bd Darbtejn kuljum; PFS Sopravivenza mingħajr progressjoni

Fl-analiżi finali ta' OS (maturità ta' 61%) l-HR kien ta' (95% CI 0.54-1.00; $p=0.0537$; medjan ta' 51.7 xhur għal olaparib kontra 38.8 xhur għal placebo) li ma laħaqx sinifikanza statistika. L-end-points sekondarji TFST u PFS2 urew titjib persistenti u statistikament sinifikanti għal olaparib meta mqabbel mal-placebo. Ir-riżultati għal OS, TFST u PFS2 huma ppreżentati f'Tabella 5 u Figura 4.

Tabella 5 Sommarju tal-eżiti objettivi sekondarji ewlenin għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR *gBRCA1/2m* f'SOLO2

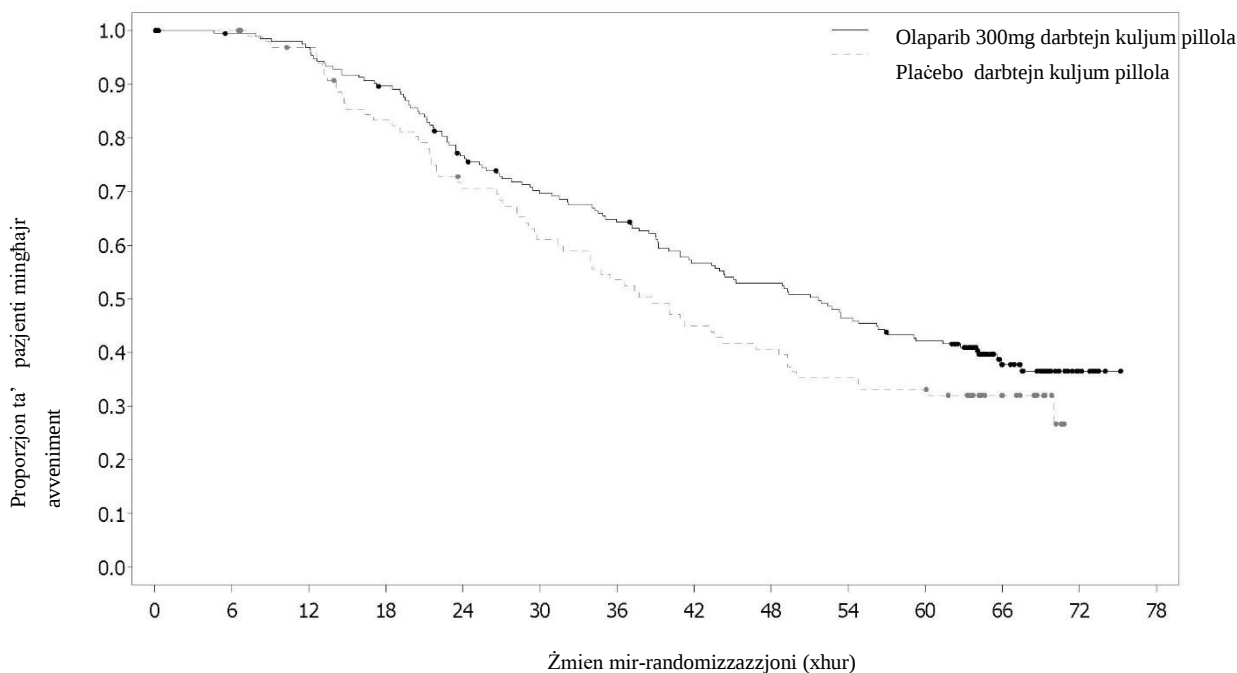
	Olaparib 300 mg pillola bd	Plaċebo
OS (maturità ta' 61%)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	51.7 (41.5, 59.1)	38.8 (31.4, 48.6)
HR (95% CI) ^a	0.74 (0.54-1.00)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	p=0.0537	
TFST (maturità ta' 71%)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	27.4 (22.6-NR)	7.2 (6.3-8.3)
HR (95% CI) ^a	0.37 (0.28-0.48)	
Valur p* (miż-żewġ naħat)	p<0.0001	
PFS2 (maturità ta' 40 %)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	NR (24.1-NR)	18.4 (15.4-22.8)
HR (95% CI) ^a	0.50 (0.34-0.72)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	p=0.0002	

* Mhux ikkontrollat għall-multipliċità.

^a HR= Proporzjon ta' Periklu. Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib. L-analiżi saret bl-użu ta' mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox li jinkludi r-rispons għal kimoterapija preċedenti bil-platinu (CR jew PR), u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda (>6-12-il xahar u >12-il xahar) fil-kimoterapija ta' qabel tal-aħħar ibbażata fuq il-platinu bħala kovarjati.

bd Darbtejn kuljum; NR ma ntlahaqx; CI intervall ta' fiduċja; PFS2 żmien mir-randomizzazzjoni għat-tieni progressjoni jew mewt; TFST Żmien mir-randomizzazzjoni għall-bidu tal-ewwel terapija sussegwenti jew mewt.

Figura 4 SOLO2: Plott Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR b'mutazzjoni *gBRCA1/2m* PSR (maturità ta' 61%)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

Olaparib 300mg darbtejn kuljum pillola

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Plaċebo darbtejn kuljum pillola

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

Fi żmien l-analiżi tal-PFS id-durata medjana tal-kura kienet 19.4 xhur għal olaparib u 5.6 xhur għall-placebo. Il-maġġoranza tal-pazjenti baqgħu fuq id-doża tal-bidu ta' 300 mg ta' olaparib darbtejn kuljum. L-inċidenza tal-interruzzjonijiet, tat-tnaqqis, tat-twaqqif tad-doża minhabba avveniment avvers kienet 45.1%, 25.1% u 10.8%, rispettivament. L-interruzzjonijiet fid-doża seħħew bl-aktar mod frekwenti fl-ewwel 3 xhur u tnaqqis fid-doża fl-ewwel 3-6 xhur tal-kura. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li wasslu għal interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża kienu anemija, nawsja u rimettar.

Data dwar eżiti rrappurtati mill-pazjenti (PRO, Patient-reported outcome) ma tindika l-ebda differenza għall-pazjenti kkurati b'olaparib kif imqabbel mal-placebo kif ivvalutat mill-bidla mil-linja bażi fit-TOI tal-FACT-O.

Studju 19 (D0810C00019)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib bħala terapija ta' manteniment fil-kura ta' pazjenti b'kanċer PSR ovariku, inkluż tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju, wara kura b'żewġ reġimens jew aktar li fihom il-platinu, ġew studjati fi prova kbira ta' Fazi II, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bil-placebo (Studju 19). L-istudju qabbel l-effikaċja tal-kura ta' manteniment ta' Lynparza li ttiehdu sakemm kien hemm progressjoni bil-kura bil-placebo f'265 (136 olaparib u 129 placebo) pazjent b'kanċer tal-ovarji PSR seruz ta' grad għoli li kienu f'rispons (CR jew PR) wara t-tlestija tal-kimoterapija li fiha l-platinu. L-end-point primarju kien il-PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST 1.0. End-points tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu OS, rata tal-kontroll tal-marda (DCR, disease control rate) definita bħala CR/PR ikkonfermat + SD (marda stabbli, stable disease), HRQoL u sintomi relatati mal-marda. Saru wkoll analiżijiet esploratorji ta' TFST u TSST.

Ġew irregistrati pazjenti li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat > 6 xhur wara t-tlestija ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu ta' qabel tal-aħħar. Ir-reġistrazzjoni ma kinitx tehtieg evidenza ta' mutazzjoni *BRCA1/2* (L-istatus ta' mutazzjoni *BRCA* għal xi pazjenti ġie stabbilit retrospettivament). Il-pazjenti ma setgħux jirċievu kura b'olaparib jew kura b'inibitur PARP ieħor qabel. Il-pazjenti setgħu jirċievu bevacizumab preċedenti, hliet fir-reġimen immedjatament qabel ir-randomizzazzjoni. Il-kura mill-ġdid b'olaparib ma kinitx permessa wara progressjoni fuq olaparib.

Il-pazjenti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* ġew identifikati jew mill-ittestjar tal-linja ġerminali fid-demem permezz ta' test lokali jew mill-ittestjar ċentrali f'Myriad jew mill-ittestjar ta' kampjun tat-tumur bl-użu ta' test li sar b'Medicina tal-Fondazzjoni. Ġew identifikati arrangamenti mill-ġdid kbar f'7.4 % (10/136) tal-pazjenti randomizzati.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu generalment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' olaparib u placebo. L-età medjana kienet 59 sena fiż-żewġ fergħat. Il-kanċer tal-ovarji kien it-tumur primarju f'86 % tal-pazjenti. Fil-fergħa ta' olaparib 44 % tal-pazjenti kellhom biss 2 linji ta' kura preċedenti b'56 % li rċievu 3 linji ta' kura preċedenti jew aktar. Fil-fergħa tal-placebo 49 % tal-pazjenti rċievu biss 2 linji ta' kura preċedenti b'51 % li rċievu 3 linji ta' kura preċedenti jew aktar. Hafna mill-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG 0 (77 %), m'hemmx data f'pazjenti bi status tal-prestazzjoni 2 sa 4. L-intervall hieles mill-platinum kien >12-il xahar f'60% u 6-12-il xahar f'40% tal-pazjenti. Ir-rispons għal kemoterapija tal-platinum preċedenti kien komplet f'45% u parzjali f'55% tal-pazjenti. Fil-fergħat ta' olaparib u tal-placebo, 6 % u 5 % tal-pazjenti rċievu bevacizumab, rispettivament.

L-istudju ssodisfa l-oġettiv primarju tiegħu billi wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal olaparib meta mqabbel mal-placebo fil-popolazzjoni globali b'HR ta' 0.35 (95% CI 0.25-0.49; $p < 0.00001$; medjan 8.4 xhur olaparib vs 4.8 xhur placebo). Fl-analiżi finali ta' OS (cut off tad-data (DCO, data cut off) 9 ta' Mejju 2016), għal OS b'maturità ta' 79 % il-proporzjon ta' periklu li jqabbel olaparib mal-placebo kien 0.73 (95% CI 0.55-0.95; $p = 0.02138$ (ma ssodisfax il-livell ta' sinifikanza speċifikat minn qabel ta' <0.0095); medjan 29.8 xhur olaparib kontra 27.8 xhur placebo). Fil-grupp ikkurat b'olaparib, 23.5 % ($n = 32/136$) tal-pazjenti baqgħu fuq il-kura għal $\geq$ sentejn kif imqabbel ma'

3.9 % (n=5/128) tal-pazjenti fuq il-placebo. Għalkemm in-numri tal-pazjenti kienu limitati, 13.2 % (n=18/136) tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'olaparib baqgħu fuq il-kura għal ≥ 5 snin kif imqabbel ma' 0.8 % (n=1/128) fil-grupp tal-placebo.

Analizi tas-sottogrupp ippjanata minn qabel identifikat pazjenti b'kanċer tal-ovarji mutat b'*BRCA1/2* (n=136, 51.3%; inkluż 20 pazjent identifikati b'tumur somatiku mutazzjoni *BRCA1/2*) bħala s-sottogrupp li dderiva l-akbar benefiċċju kliniku mill-monoterapija ta' manteniment b'olaparib. Għe osservat ukoll benefiċċju f'pazjenti b'tip selvaġġ/varjanti ta' *BRCA1/2* ta' sinifikat incert (*BRCA1/2 wt/VUS*), għalkemm sa daqs inqas. Ma kien hemm l-ebda strateġija għal ittestjar multiplu fis-sehħ għall-analizi tas-sottogrupp, għalhekk il-valuri p kollha huma nominali.

Sommarju tas-sejbiet tal-effikaċja ewlenin għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR mutat b'*BRCA1/2* u *BRCA1/2 wt/VUS* fi Studju 19 huwa ppreżentat f'Tabella 6 u għall-pazjenti kollha fi Studju 19 f'Tabella 6 u f'Figura 5.

Tabella 6 Sommarju tas-sejbiet tal-effikaċja ewlenin għall-pazjenti kollha u għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR mutat b'*BRCA1/2* u *BRCA1/2 wt/VUS* fi Studju 19

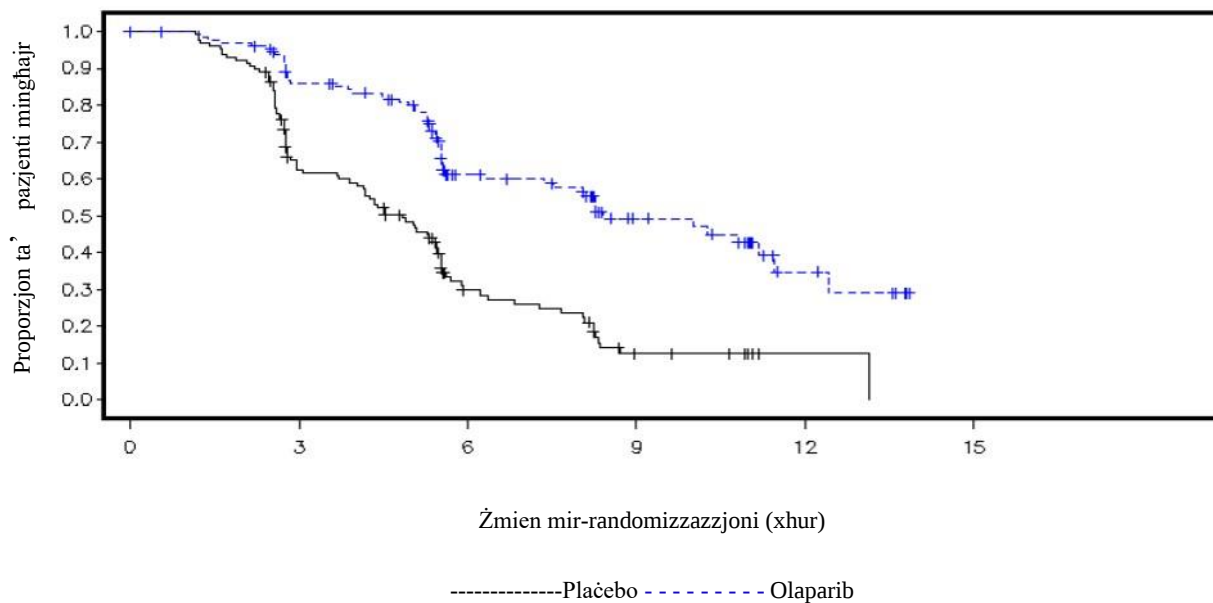
	Il-pazjenti kollha ^a		Mutat b' <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
PFS – DCO 30 ta' Ġunju 2010						
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Żmien medjan (xhur) (95% 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)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00745	

^a Il-pazjenti kollha jinkludu s-sottogruppi li ġejjin: mutat b'*BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* u status ta' *BRCA1/2* mhux magħruf (11-il pazjent bi status mhux magħruf, mhux murija bħala sottogrupp separat fit-tabella).

^b HR= Proporzjon ta' Periklu. Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib. L-analizi saret bl-użu ta' mudell ta' perikli proporzjonati b'fatturi għall-kura, id-dixxendent etniku, is-sensittività għall-platinu u r-rispons għat-terapija finali bil-platinu.

NR ma ntlahaqx; PFS sopravivenza mingħajr progressjoni; DCO cut-off tad-data; CI intervall ta' kunfidenza.

Figura 5 Studju 19: Plott Kaplan-Meier tal-PFS fil-FAS (maturità ta' 58% - valutazzjoni tal-investigatur) DCO 30 ta' Ġunju 2010



Numru ta' pazjenti f'riskju:

136	106	53	24	7	0	Olaparib
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO Cut-off tad-data; FAS Sett ta' analizi shiha; PFS sopravivenza mingħajr progressjoni

Sommarju tal-eżiti objettivi sekondarji ewlenin għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR mutata b'*BRCA1/2* u *BRCA1/2* wt/VUS fi Studju 19 huwa ppreżentat f'Tabella 7 u għall-pazjenti kollha fi Studju 19 f'Tabella 7 u f'Figura 6.

Tabella 7 Sommarju tal-eżiti objettivi sekondarji ewlenin għall-pazjenti kollha u għall-pazjenti b'kanċer tal-ovarji PSR mutat b'*BRCA1/2* u *BRCA1/2 wt/VUS* fi Studju 19

Il-pazjenti kollha ^a			Mutat b’ <i>BRCA1/2</i>		Mutat b’ <i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
Olaparib	Plaċebo		Olaparib	Plaċebo	Olaparib	Plaċebo
OS - DCO 09 ta’ Mejju 2016						
Numru ta’ avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Žmien medjan (xhur) (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)	
Valur p* (miż- żewġ naħat)	p=0.02138		p=0.02140		p=0.39749	
TFST – DCO 09 ta’ Mejju 2016						
Numru ta’ avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Žmien medjan (xhur) (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)	
Valur p* (miż- żewġ naħat)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00006	

* Ma kien hemm l-ebda strateġija għal ittestjar multiplu fis-seħh għall-analiżi tas-sotto grupp jew għall-pazjenti TFST u TSST, għalhekk il-valuri p kollha huma nominali.

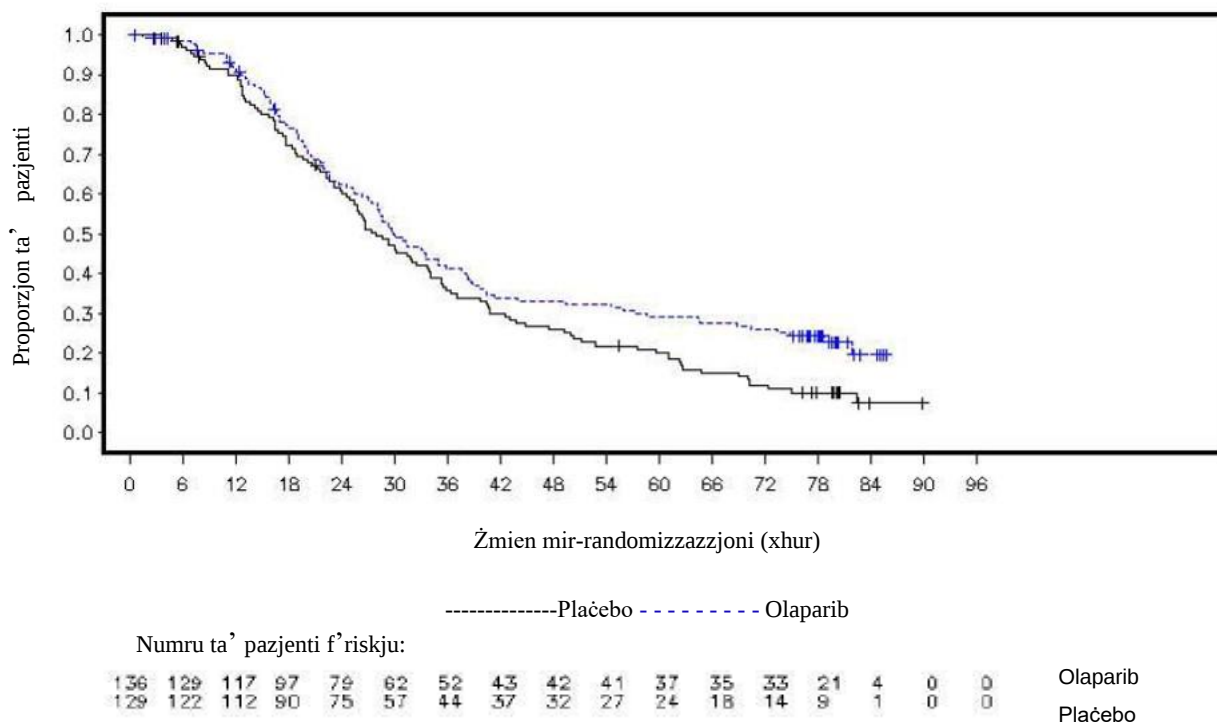
^a Il-pazjenti kollha tinkludi s-sottogruppi li ġejjin: mutat b'*BRCA1/2*, *BRCA1/2 wt/VUS* u status ta' *BRCA1/2* mhux magħruf (11-il pazjent bi status mhux magħruf, mhux murija bħala sottogrupp separat fit-tabella).

^b HR= Proporzjon ta' Periklu. Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib. L-analiżi saret bl-użu ta' mudell ta' perikli proporzjonati b'fatturi għall-kura, id-dixxendent etniku, is-sensittività għall-platinu u r-rispons għat-terapija finali bil-platinu.

^c Madwar kwart tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo fis-sottogrupp mutat b'*BRCA* (14/62; 22.6%) irċivew inibitur PARP sussegwenti.

OS sopravivenza globali; DCO cut-off tad-data; CI intervall ta' kunfidenza; TFST Żmien mir-randomizzazzjoni għall-bidu tal-ewwel terapija sussegwenti jew mewt.

Figura 6 Studju 19: Plott Kaplan-Meier tal-PFS fil-FAS (maturità ta' 79% - valutazzjoni tal-investigatur) DCO 09 ta' Mejju 2016



DCO Cut-off tad-data; FAS Sett ta' analiżi shiħa; OS Sopravivenza globali

Fi żmien l-analiżi tal-PFS, id-durata medja tal-kura kienet 8 xhur għal olaparib u 4 xhur għall-placebo. Il-magħġoranza tal-pazjenti baqgħu fuq id-doża tal-bidu ta' olaparib darbtejn kuljum. L-inċidenza tal-interruzzjonijiet, tat-tnaqqis u tat-twaqqif tad-doża minhabba avveniment avvers kienet 34.6%, 25.7% u 5.9%, rispettivament. L-interruzzjonijiet u t-tnaqqis fid-doża seħħew bl-aktar mod frekwenti fl-ewwel 3 xhur tal-kura. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li wasslu għal interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża kienu nawsjia, anemija, rimettar, newtropa u għeja. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi għall-anemija kienet 22.8 % (grad CTCAE ≥ 3 7.4%).

Data dwar eżiti rappurtati mill-pazjenti (PRO, Patient-reported outcome) ma tindika l-ebda differenza għall-pazjenti kkurati b'olaparib kif imqabbel mal-placebo kif imkejla bħala rati ta' titjib jew ta' ggravar fit-TOI u fil-FACT-O totali.

L-Istudju OPINION

OPINION, studju multicentru, b'fergħa waħda ta' fażi IIb, investiga olaparib bħala trattament ta' manteniment f'pazjenti b'kanċer PSR tal-ovarji, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju wara 2 linji jew aktar ta' kemoterapija bbażata fuq il-platinu u li ma kellhomx mutazzjoni gBRCA deleterjuża magħrufa jew deleterjuża suspettata. Il-pazjenti li l-marda tagħhom irrispondiet (CR jew PR) wara t-tlestija ta' kemoterapija bbażata fuq il-platinu ġew irreklutati. Total ta' 279 pazjent ġew irreklutati u rċewew trattament b'olaparib f'dan l-istudju sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli. Abbażi ta' ttestjar ċentrali, 90.7% ġew ikkonfermati bi status mhux gBRCA, u barra minn hekk, 9.7% ġew identifikati bħala sBRCA.

Il-punt ta' tmiem primarju kien PFS ivvalutat minn investigatur skont RECIST v1.1 modifikat. Punti ta' tmiem sekondarji inkludew OS.

Olaparib, meta użat bħala terapija ta' manteniment, wera attività klinika f'pazjenti b'kanċer PSR tal-ovarji mhux gBRCA. Fl-analiżi finali tas-sopravivenza globali (DCO 17 ta' Settembru 2021), id-data tal-OS kienet 52.3% matura.

Sommarju tar-riżultat tal-objettiv sekondarju tal-OS u tal-PFS primarju għal pazjenti b'kanċer PSR tal-ovarji mhux gBRCAM f'OPINION huwa ppreżentat fit-Tabella 8.

Tabella 8 Sommarju tal-eżitu ewlieni tal-objettiv għal pazjenti mhux gBRCAM b'kanċer PSR tal-ovarji f'OPINION

	Olaparib pilloli 300 mg bd
PFS (maturità ta' 75%) (DCO 2 ta' Ottubru 2020)	
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	210: 279 (75.3)
PFS medjana (95% CI), xhur ^a	9.2 (7.6, 10.9)
OS (maturità ta' 52.3%) (DCO 17 ta' Settembru 2021)	
Numru ta' avvenimenti: numru totali ta' pazjenti (%)	146: 279 (52.3)
OS medjana (95 % CI), xhur ^a	32.7 (29.5, 35.3)

^a Ikkalkulata bl-użu tat-teknika ta' Kaplan-Meier.

Intervalli ta' kunfidenza għal PFS u OS medjana nkisbu abbażi tal-metodu Brookmeyer Crowley.

bd Darbtejn kuljum; PFS Sopravivenza mingħajr progressjoni; OS Sopravivenza globali; DCO Cut off tad-data; CI Intervall ta' kunfidenza.

Trattament ta' manteniment tal-ewwel linja ta' kanċer tal-ovarji avanzat pożittiv HRD

Studju PAOLA-1

PAOLA-1 kienet prova ta' Fażi III, randomizzat, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, multiċentrika li qabblat l-effikaċja u s-sigurtà ta' Lynparza (300 mg [2 x 150 mg pilloli] darbtejn kuljum) flimkien ma' bevacizumab (15 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħti darba kull 3 ġimgħat bħala infużjoni ġol-vini) kontra plaċebo flimkien ma' bevacizumab għat-trattament ta' manteniment ta' kanċer avanzat (FIGO Stadju III-IV) ta' grad għoli tal-ovarji epiteljali, tat-tubu fallopjan jew peritoneali primarju wara l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja flimkien ma' bevacizumab. Trattament b'bevacizumab kien għal total ta' 15-il xahar/22 ċiklu, inkluz il-perijodu mogħti bil-kimoterapija u mogħti bħala manteniment.

L-istudju rrandomizza 806 pazjenti (2:1 randomizzazzjoni: 537 olaparib/bevacizumab: 269 plaċebo/bevacizumab) li ma kellhom l-ebda evidenza tal-marda (NED) minhabba tneħħija kirurġika kompleta, jew li kienu f'rispons shih (CR, complete response), jew f'rispons parzjali (PR, partial response) wara t-tlestija ta' kimoterapija primarja li fiha l-platinu u bevacizumab. Il-pazjenti kienu temmew minimu ta' 4 u massimu ta' 9 ċikli, bil-maġġoranza (63 %) li rċevew 6 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq platinu-tassani primarja, inkluz minimu ta' 2 ċikli ta' bevacizumab flimkien mal-aħħar 3 ċikli ta' kimoterapija. In-numru medjan ta' ċikli ta' bevacizumab qabel ir-randomizzazzjoni kien 5.

Il-pazjenti ġew stratifikati skont ir-riżultat tal-kura primarja (stima u riżultat ta' kirurġija ċitoreduttiva u rispons għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu) u l-istatus ta' tBRCAM, iddeterminat minn ittestjar lokali prospettiv. Il-pazjenti komplew bevacizumab fl-ambjent ta' manteniment u bdew il-kura b'Lynparza wara minimu ta' 3 ġimgħat u sa massimu ta' 9 ġimgħat wara li temmew l-aħħar doża ta' kimoterapija tagħhom. Il-kura b'Lynparza tkomplet sal-progressjoni tal-marda eżistenti, tossiċità inaċċettabbli jew sa sentejn. Pazjenti li fl-opinjoni tat-tabib kuranti setgħu jiksbu aktar benefiċċju minn kura kontinwa setgħu jiġu kkurati għal aktar minn sentejn.

Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ ferġat fil-popolazzjoni intenzjonata li tiġi trattata (ITT) u fis-sottogruppi definiti mill-bijomarkatur minn tBRCAM (definit b'mod prospettiv u retrospektiv), l-istatus GIS u HRD (definit f'dan l-istudju minn kombinazzjoni taż-żewġ bijomarkaturi). L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 61 sena b'mod ġenerali. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fiż-żewġ ferġat kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (70 %). Il-kanċer tal-ovarji kien

it-tumuri primarju f'86 % tal-pazjenti. L-aktar tip istoloġiku komuni kien seruz (96 %) u istoloġija endometrijojde kienet irrappurtata fi 2% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu dijanjostikati fl-istadju IIIC ta' FIGO (63 %). Il-pazjenti kollha kienu rċewew terapija primarja bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja u bevacizumab. Il-pazjenti ma kinux ristretti mir-riżultat kirurġiku b'63% li kellhom ċitoriduzzjoni sħiħa fil-kirurġija tat-tnaqqis tal-volum tat-tumuri inizjali jew ta' intervall u 37% kellhom mard makroskopiku residwu. Tletin fil-mija (30 %) tal-pazjenti fiż-żewġ ferġat kellhom tBRCAm fl-iskrinjar. Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi fis-sottogruppi tal-bijomarkatur kienu konsistenti ma' daww fil-popolazzjoni ITT. Fis-sottogrupp pożittiv għall-HRD, 65 % tal-pazjenti ċitoriduzzjoni sħiħa u 35 % tal-pazjenti kellhom mard makroskopiku residwu. Fil-popolazzjoni globali tal-pazjenti rreġistrata, 30% tal-pazjenti fiż-żewġ ferġat kellhom tBRCAm (mutazzjoni deleteruża/patogenika) fl-iskrinjar permezz ta' ttestjar lokali u għal 4% tal-pazjenti l-istatus ta' BRCAm ma kienx magħruf. Analizi retrospettiva ta' kampjuni kliniċi disponibbli twettqet f'97% tal-pazjenti biex jiġi kkonfermat l-istatus ta' tBRCAm u jiġi investigat il-punteġġ ta' instabbiltà ġenomika kif deskritt hawn fuq. Fost il-pazjenti li ma kellhomx tBRCAm, 29 % (19 % tal-popolazzjoni globali) kellhom GIS pożittiv predefinit f'dan l-istudju bħala punteġġ kompost ta' ≥ 42 . Meta l-istatus ta' tBRCAm u GIS pożittiv ġew ikkombinati, pazjenti bi status pożittiv għal HRD, negattiv għal HRD u b'HRD mhux magħruf fit-tumuri tagħhom kienu jirrappreżentaw 48 %, 34 % u 18 % tal-popolazzjoni globali tal-pazjenti.

Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), definita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni stabbilita mill-valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons modifikati f'Tumuri Solidi (RECIST) 1.1, jew mewt. Il-punti finali tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu ż-żmien mir-randomizzazzjoni sat-tieni progressjoni jew mewt (PFS2), is-sopravivenza globali (OS), iż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-ewwel terapija sussegwenti kontra l-kanċer jew mewt (TFST) u l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL). Il-pazjenti sarulhom valutazzjonijiet tat-tumuri ta' RECIST 1.1 fil-linja bażi u kull 24 ġimgha (CT/MRI wara 12-il ġimgha jekk progressjoni klinika jew ta' CA 125) sa 42 xahar jew sa progressjoni oġġettiva tal-marda radjoloġika.

L-istudju laħaq il-punt finali primarju tiegħu fil-popolazzjoni ITT u wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS ivvalutata mill-investigatur għal olaparib/bevacizumab meta mqabbel ma' placebo/bevacizumab (HR 0.59, 95 % CI 0.49-0.72, $p < 0.0001$ b'medjan ta' 22.1 xhur għal olaparib/bevacizumab vs 16.6 xhur għal placebo/bevacizumab). Dan kien konsistenti ma' analizi tal-BICR ta' PFS. Madankollu, pazjenti definiti bħala pożittivi għall-bijomarkatur (tBRCAm, GIS, status pożittiv ta' HRD definit bħala pożittiv għal tBRCAm u/jew GIS) kisbu l-biċċa l-kbira tal-benefiċċju.

L-analizi finali tal-PFS2 (DCO 22 ta' Marzu 2020, maturità ta' 53%) fil-popolazzjoni globali kienet statistikament sinifikanti (HR 0.78, 95% CI 0.64-0.95, $p = 0.0125$ b'medjan ta' 36.5 xhur għal olaparib/bevacizumab kontra 32.6 xhur għal placebo/bevacizumab).

Fl-aħħar analizi tal-OS (DCO 22 ta' Marzu 2022) fil-pazjenti bi status pożittiv għall-HRD (tBRCAm u/jew GIS), kien hemm titjib numeriku fl-OS bil-ferġha ta' olaparib/bevacizumab kontra l-ferġha tal-placebo/bevacizumab (ara Tabella 9).

Fit-tBRCAm bħala sottogrupp randomizzat (241/806 pazjenti) il-PFS medjana għall-ferġha ta' olaparib/bevacizumab kienet ta' 37.2 xhur vs. 22.0 xhur għall-ferġha ta' placebo/bevacizumab (HR=0.34, 95 % CI 0.23, 0.51). Fl-analizi finali tas-sopravivenza ġenerali (DCO 22 ta' Marzu 2022), it-tBRCAm bħala sottogrupp randomizzat juri tnaqqis numeriku fir-riskju ta' mewt għal olaparib/bevacizumab meta mqabbel ma' placebo/bevacizumab (HR 0.63; 95% CI 0.41, 0.97).

Ir-riżultati tal-effikaċja f'analizi ta' sottogruppi oħra tal-bijomarkaturi bbażata fuq kampjuni ta' tumuri analizzati retrospettivament huma ppreżentati f'Tabella 9.

Tabella 9

Sommarju tas-sejbiet ewlenin tal-effikaċja għal pazjenti bi status pożittiv għal defiċjenza ta' rikombinazzjoni omologa (HRD) iddefinit jew minn tBRCAm u/jew GIS f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji avanzat f'PAOLA-1

	tBRCAm ^{*, c} (n=235)		pożittiv għal GIS (pożittiv għall-HRD bl-eskluzjoni ta' tBRCAm) ^{*, d} (n=152)		pożittiv għal HRD [*] (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Plaċebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Plaċebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Plaċebo/ bevacizumab
PFS, valutazzjoni tal-investigatur (maturità ta' 46 %) DCO 22 ta' Marzu 2019 ^a						
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Żmien mejdan (xhur)	37.2	18.8	28.1	16.6	37.2	17.7
HR (CI ta' 95 %) ^b	0.28 (0.19, 0.42)		0.43 (0.28, 0.66)		0.33 (0.25, 0.45)	
PFS2, valutazzjoni tal-investigatur (maturità ta' 40%) DCO 22 ta' Marzu 2020						
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Żmien mejdan (xhur)	NR	42.2	50.3	30.1	50.3	35.4
HR (CI ta' 95 %) ^b	0.53 (0.34, 0.82)		0.60 (0.38, 0.96)		0.56 (0.41, 0.77)	
OS finali (maturità ta' 42 %) DCO 22 ta' Marzu 2022						
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	49:158 (31.0)	37:77 (48.1)	44:97 (45.4)	32:55 (58.2)	93:255 (36.5)	69:132 (52.3)
Żmien mejdan (xhur)	75.2	66.9	NR	52.0	75.2	57.3
HR (CI ta' 95 %) ^b	0.57 (0.37, 0.88)		0.71 (0.45, 1.13)		0.62 (0.45, 0.85)	

* Sottogrupp ippjanat minn qabel

^a Abbażi tal-istimi Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx progressjoni wara 12 u 24 xahar kienu ta' 89 % u 66 % għal olaparib/bevacizumab kontra 71 % u 29 % għal placebo/bevacizumab.

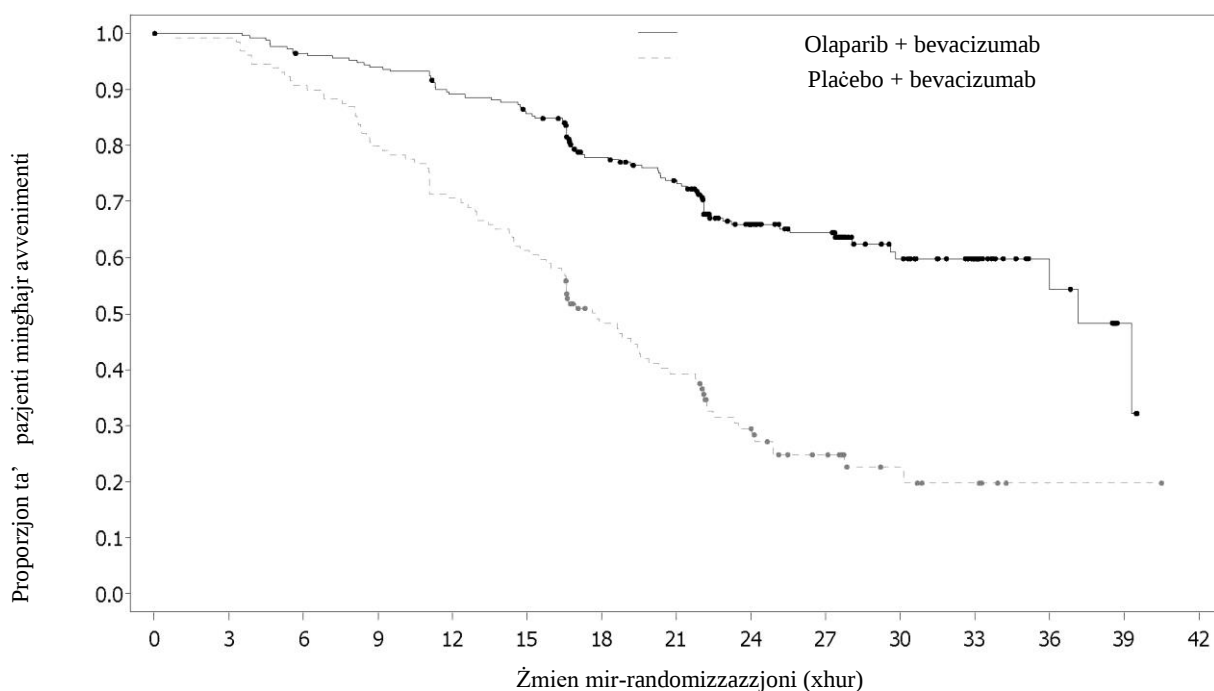
^b Valur <1 jiffavorixxi olaparib. L-analiżi tweekt bl-użu ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat skont ir-riżultat tal-kura tal-ewwel linja waqt l-iskrinjar u l-istatus ta' tBRCA tal-laboratorju tal-iskrinjar.

^c Status ta' tBRCA skont Myriad

^d Pożittiv għall-HRD bl-esklużjoni ta' tBRCA għe definit bħala puntegg ta' instabbiltà ġenomika (GIS) skont Myriad ≥ 42 (cut-off speċifikat minn qabel)

^{CI} Intervall ta' kunfidenza; HR Proporzjon ta' periklu; NR ma ntlahaqx

Figura 7 PAOLA-1: Plott Kaplan-Meier ta' PFS għal pazjenti b'kanċer avanzat tal-ovarji definit bħal pożittiv għal HRD f'PAOLA-1 (maturità ta' 46 % – valutazzjoni tal-investigatur)



Numru ta' pazjenti f'riskju

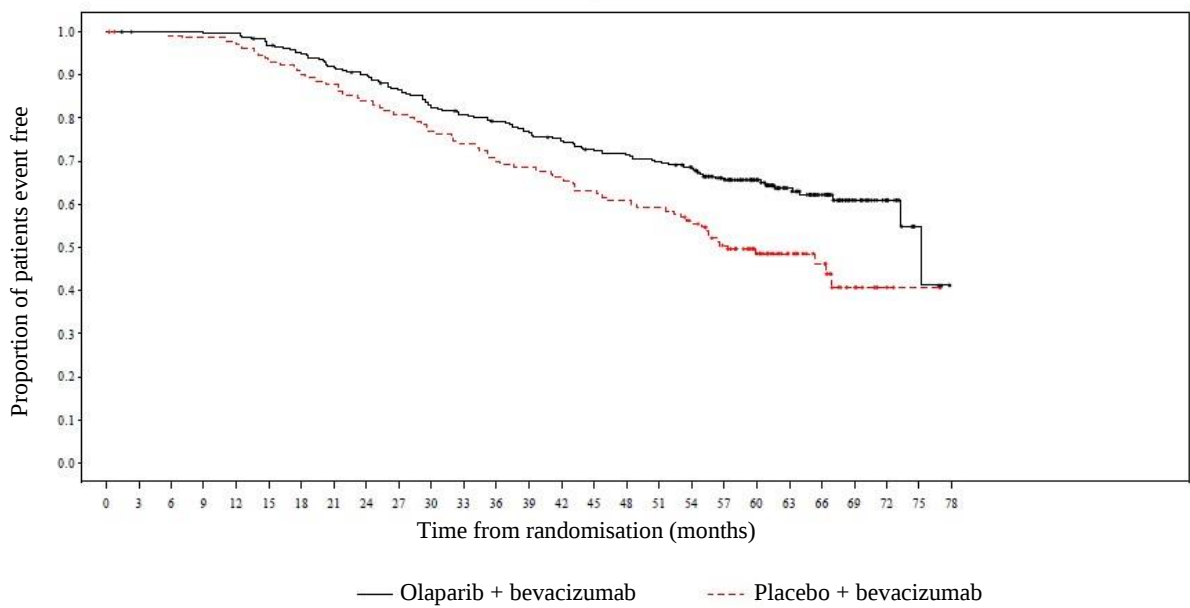
Olaparib + bevacizumab

255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Placebo + bevacizumab

132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0

Figura 8 PAOLA-1: Plott Kaplan-Meier, Sopravivenza Ġenerali Finali bi Status Pożittiv għall-HRD (inkluż tBRCAm) (DCO 22 ta' Marzu 2022)



Number of patients at risk:

255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0	Olaparib + bevacizumab
132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0	Placebo + bevacizumab

Trattament aġġuvanti tal-kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli b'mutazzjoni BRCA germline OlympiA

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib bħala trattament aġġuvanti f'pazjenti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* germline u kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli negattiv għal HER2 li kienu lestew trattament lokali definitiv u kimoterapija neoagġuvanti jew aġġuvanti kienet studjata f'Fażi III randomised, double-blind, grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, studju multicentriku (OlympiA). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu lestew mill-inqas 6 ċikli ta' kimoterapija neoagġuvanti jew aġġuvanti li jkun fiha anthracyclines, taxanes jew it-tnejn. Il-platinu minn qabel għal kanċer preċedenti (eż. tal-ovarji) jew bħala trattament aġġuvanti jew neoagġuvanti għall-kanċer tas-sider kien permess. Pazjenti b'riskju għoli tal-kanċer tas-sider bikri ġew definiti kif ġej:

- pazjenti li rċevew kimoterapija neoagġuvanti minn qabel: pazjenti jew b'kanċer tas-sider negattiv triplu (TNBC) jew b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormoni kellhom kanċer invażiv residwu fis-sider u/jew in-nodi limfatiċi imneħħijin (rispons shiħ mhux patoloġiku) fiż-żmien tal-kirurgija. Barra minn hekk, pazjenti b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormoni kellhom punteġġ CPS&EG ta' ≥ 3 ibbażat fuq stadju patoloġiku ta' qabel it-trattament u ta' wara t-trattament (CPS), status tar-riċettur tal-estrogenu (ER) u grad istoloġiku kif muri fit-Tabella 10.

Tabella 10 **Stadju Bikri tal-Kanċer tas-Sider, Status tar-Riċettur u Rekwiżiti ta' Punteġġ tal-Grad għall-Iskrizzjoni fl-Istudju***

Stadju/fattur		Punti
Stadju Klinik (qabel it-trattament)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Stadju Patoloġiku (wara t-trattament)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Status tar-Riċettur	ER pożittiv	0
	ER negattiv	1
Grad nukleari	Grad nukleari 1-2	0
	Grad nukleari 3	1

* Punteġġ totali ta' ≥ 3 mehtieg għal pazjenti b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormoni.

- pazjenti li jkunu rċewew kimoterapija aġġuvanti minn qabel: pazjenti bil-kanċer tas-sider triplu negattiv (TNBC) kellhom marda pożittiva għan-nodi jew marda negattiva għan-nodi b'tumur primarju ta' ≥ 2 cm; Pazjenti HR pożittivi, HER2-negattivi kellhom ≥ 4 nodi limfatiċi pożittivi ikkonfermati patoloġikament.

Il-pazjenti ġew randomised (1:1) għal jew olaparib 300 mg (2 x 150 mg pilloli) darbtejn kuljum (n=921) jew placebo (n=915). Ir-randomisation kienet stratifikata skont l-istatus tar-riċettur tal-ormoni (HR pożittiv/ HER2 negattiv kontra TNBC), minn kimoterapija neoagġuvanti versus aġġuvanti preċedenti, u bl-użu preċedenti tal-platinu għall-kanċer tas-sider attwali (iva versus le). It-trattament kompli sa sena, jew sa rikorrenza tal-marda, jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti b'tumuri HR pożittivi rċewew ukoll terapija endokrinali.

L-aħħar punt primarju kien is-sopravivenza hielsa mill-mard invażiv (IDFS), iddefinit bħala l-hin minn randomisation sad-data tal-ewwel rikorrenza, fejn ir-rikorrenza hija definita bħala rikorrenza invażiva loko reġjonali mill-bogħod, kanċer tas-sider invażiv kontralaterali, kanċer ġdid jew mewt minn kwalunkwe kawża. Għanijiet sekondarji kienu jinkludu OS, sopravivenza mingħajr mard mill-bogħod (DDFS, definit bħala ż-żmien minn randomisation sal-evidenza tal-ewwel rikorrenza mill-bogħod tal-kanċer tas-sider), l-inċidenza ta' kanċer tas-sider kontralaterali ġodda (invażivi u mhux invażivi), kanċer primarju tal-ovarji ġdid, kanċer primarju tat-tubu fallopjan ġdid u kanċer peritoneali primarju ġdid, u riżultati rappurtati mill-pazjent (PRO) bl-użu tal-kwestjonarji FACIT-Fatigue u EORTC QLQ-C30.

Ittestjar ċentrali f'Myriad jew ttestjar *gBRCA* lokali, jekk disponibbli, intuża biex tiġi stabbilita l-eligibilità għall-istudju. Pazjenti rreġistrati abbażi tar-riżultati tat-test *gBRCA* lokali pprovdew kampjun għal testijiet konfirmatorji retrospettivi. Minn 1836 pazjent irreġistrati f'OlympiA, 1623 ġew ikkonfermati bħala *gBRCA*m permezz ta' testjar ċentrali, jew prospettiv jew retrospettiv.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ ferġhat tat-trattament. L-età medjana kienet 42 sena. Sebġha u sittin fil-mija (67 %) tal-pazjenti kienu Bojod, 29 % Azjatiċi u 2.6 % ta' Karnagġjon Skur. Żewġ pazjenti (0.2 %) fil-ferġha ta' olaparib u erba' pazjenti (0.4 %) fil-ferġha tal-placebo kienu irġiel. Wieħed u sittin fil-mija (61%) tal-pazjenti kienu qabel il-menopawża. Disġha u tmenin fil-mija (89 %) tal-pazjenti kienu fi status performattiv ECOG 0 u 11 % ECOG PS 1. Tnejn u tmenin fil-mija (82 %) tal-pazjenti kellhom TNBC u 18 % kellhom mard HR pożittiv. Hamsin fil-mija (50 %) tal-pazjenti kienu rċewew neoagġuvanti minn qabel u 50 % irċewew kimoterapija aġġuvanti minn qabel. Erbgħa u disġhin fil-mija (94 %) tal-pazjenti rċewew anthracycline u taxane. Sitta u għoxrin fil-mija (26 %) tal-pazjenti b'mod ġenerali kienu rċewew platinu minn qabel għall-kanċer tas-sider. Fil-ferġhat olaparib u placebo, 87 % u 92 % tal-pazjenti b'mard HR pożittiv kienu qed jirċievu terapija endokrinali konkomitanti, rispettivament. B'mod ġenerali, 89.5 % tal-pazjenti b'mard HR pożittiv irċewew terapija endokrinali, li kienet tinkludi letrozole (23.7 %), tamoxifen (40.9 %), anastrozole (17.2 %), jew exemestane (14.8 %).

L-istudju lahaq l-aħħar punt primarju tiegħu li juri titjib statistikament sinifikanti fl-IDFS fil-fergħa olaparib meta mqabbla mal-fergħa placebo. Mitejn u erbgha u tmenin (284) pazjent kellhom avvenimenti IDFS, dan irrappreżenta 12 % tal-pazjenti fil-fergħa olaparib (distanti 8 %, lokali/reġjonali 1.4 %, kanċer tas-sider invażiv kontralaterali 0.9 %, tumuri malinni primarji mhux tas-sider 1.2 %, mewt 0.2 %) u 20 % tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo (distanti 13 %, lokali/reġjonali 2.7 %, kanċer tas-sider invażiv kontralaterali 1.3 %, tumuri malinni primarji mhux tas-sider 2.3 %, mewt 0%). Ġie osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fid-DDFS fil-fergħa ta' olaparib meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo. Fl-analiżi tal-OS ippjanata li jmiss, ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fl-OS fil-fergħa ta' olaparib meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo. Ir-riżultati tal-effikaċja fil-FAS huma ppreżentati fit-Tabella 11 u l-Figuri 9 u 10.

Tabella 11 Riżultati ta' effikaċja għal trattament aġġuvanti ta' pazjenti b'kanċer tas-sider bikri b'mutazzjoni *BRCA* germline f'OlympiA

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15 % maturità) – DCO 27 ta' Marzu 2020		
Numru ta' avvenimenti:Numru totali ta' pazjenti (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (99.5 % CI) ^a	0.58 (0.41, 0.82)	
valur p (2-sided) ^b	0.0000073	
Perċentwal (95 % CI) ta' pazjenti ħielsa minn mard invażiv fi 3 snin	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13 % maturità) – DCO 27 ta' Marzu 2020		
Numru ta' avvenimenti:Numru totali ta' pazjenti (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (99.5% CI) ^a	0.57 (0.39, 0.83)	
valur p (2-sided) ^b	0.0000257	
Perċentwal (95 % CI) ta' pazjenti ħielsa minn mard invażiv fi 3 snin	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10 % maturità) – DCO 12 ta' Lulju 2021		
Numru ta' avvenimenti:Numru totali ta' pazjenti (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (98.5% CI) ^a	0.68 (0.47, 0.97)	
valur p (2-sided) ^b	0.0091	
Perċentwal (95% CI) ta' pazjenti ħajjin fi 3 snin	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Perċentwal (95% CI) ta' pazjenti ħajjin f'4 snin	90 (87, 92)	86 (84, 89)

^a Ibbażat fuq il-mudell stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox, < 1 jindika riskju aktar baxx b'olaparib meta mqabbel mal-fergħa placebo.

^b Valur P minn test stratifikat log-rank.

^c Il-perċentwali huma kkalkulati bl-użu ta' stimi KM.

bd =darbtejn kuljum; CI = intervall ta' kunfidenza; DDFS = sopravivenza ħielsa mill-mard mill-bogħod; IDFS =sopravivenza ħielsa mill-mard invażiv; KM = Kaplan-Meier; OS =sopravivenza ġenerali.

Figura 9 Plott Kaplan-Meier ta' IDFS ghal trattament aġġuvanti ta' pazjenti b'kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli b'mutazzjoni *BRCA* germline f'OlympiA

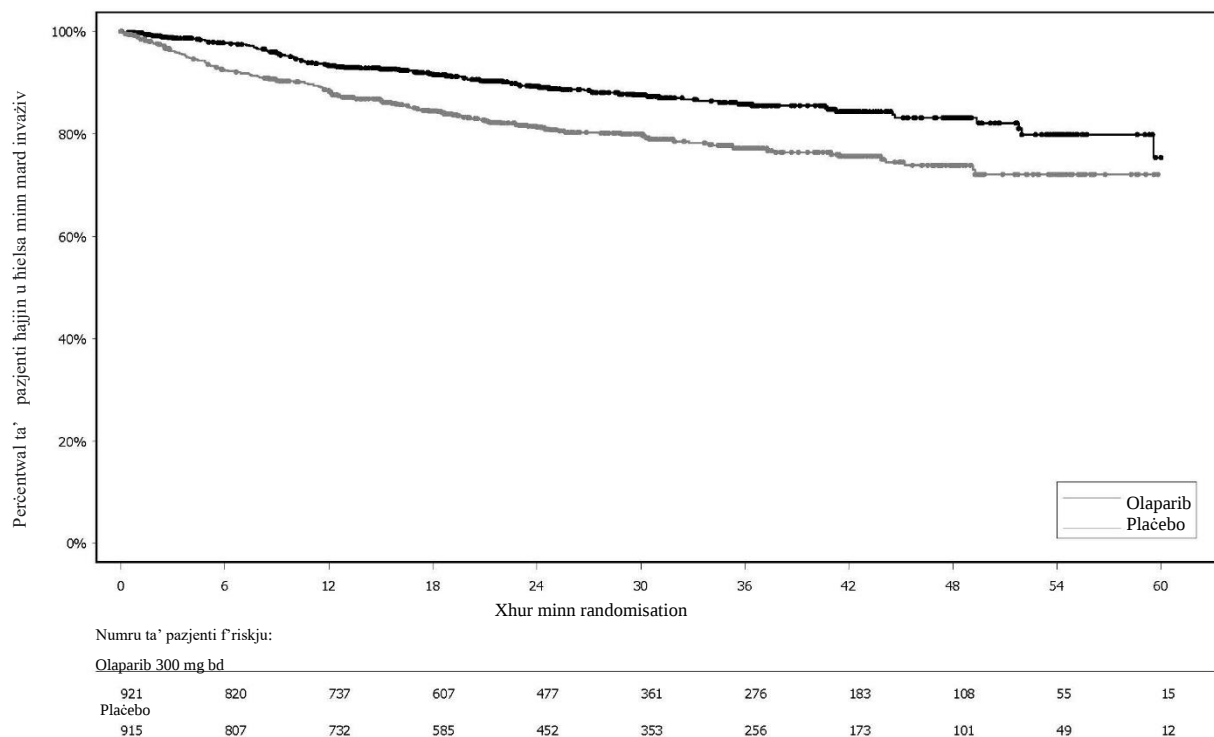
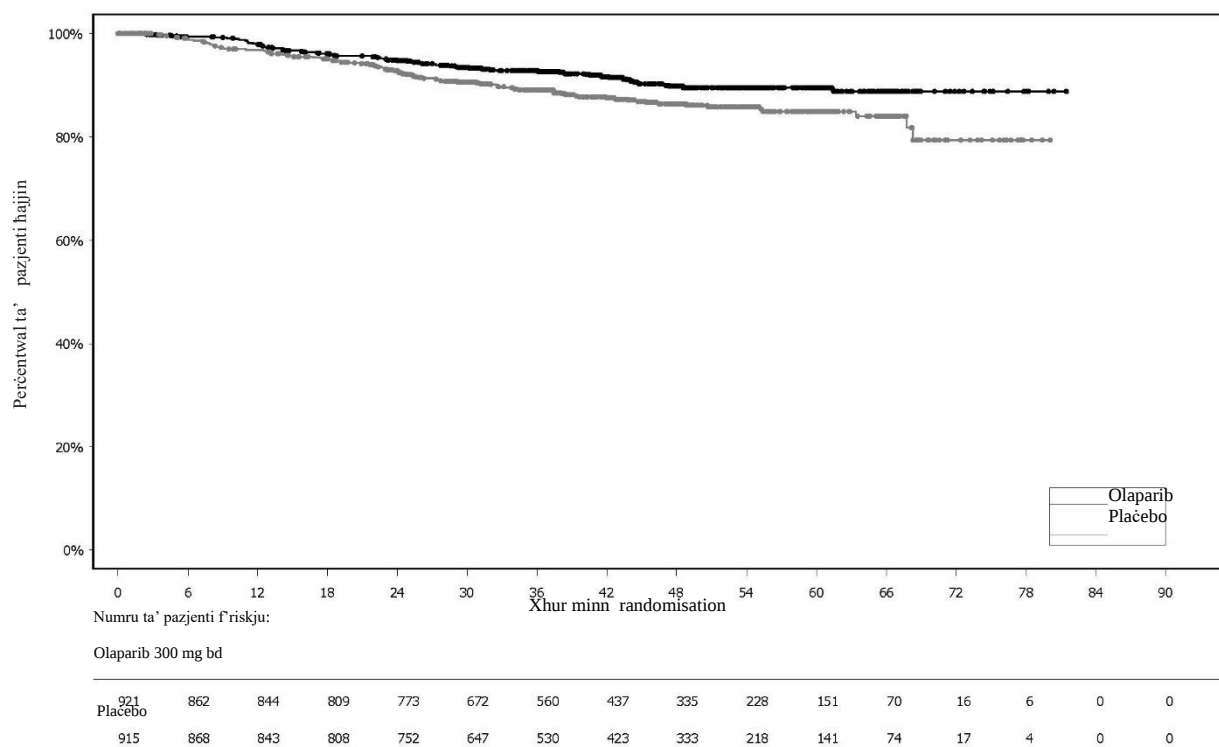


Figura 10 Plott Kaplan-Meier ta' OS ghal trattament aġġuvanti ta' pazjenti b'kanċer tas-sider bikri b'riskju għoli b'mutazzjoni *BRCA* germline



Kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 mutat gBRCA1/2
OlympiAD (Studju D0819C00003)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib f'pazjenti b' mutazzjonijiet gBRCA1/2 li kellhom kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 ġew studjati fi prova ta' Fazi III, *randomised*, open-label, ikkontrollata (OlympiAD). F'dan l-istudju 302 pazjenti b' mutazzjoni dokumentata gBRCA li tikkawża dann jew suspett ta' dann ġew *randomised* 2:1 biex jirċievu jew Lynparza (300 mg [2 x 150 mg pilloli] darbtejn kuljum) jew kimoterapija tal-għażla tat-tabib (capecitabine 42%, eribulin 35%, jew vinorelbine 17%) sal-progressjoni jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti b' mutazzjonijiet BRCA1/2 ġew identifikati minn ittestjar germline fid-demem permezz ta' test lokali jew b' ittestjar ċentrali f'Myriad. Il-pazjenti ġew stratifikati abbażi ta': riċeviment ta' korsijiet ta' kimoterapija preċedenti għal kanċer tas-sider metastatiku (iva/le), pożittiv għar-riċettur tal-ormon (HR) kontra negattiv triplu (TNBC), trattament bil-platinu minn qabel għall-kanċer tas-sider (iva/le). L-end-point primarju kien il-PFS ivvalutata minn revizzjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR) permezz ta' RECIST 1.1. L-end-points sekondarji inkludew PFS2, OS, rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u HRQoL.

Il-pazjenti għandhom ikunu rċievew trattament b' *anthracycline* sakemm ma tiġix kontraindikata u *taxane* f'jew ambjent neoagġuvanti jew metastatiku. Pazjenti b' tumuri HR+ (pożittivi għal ER u/jew PgR) riedu jkunu rċievew u pprogressaw fuq tal-inqas terapija endokrinali waħda (agġuvanti jew metastatika) jew kellhom marda li t-tabib li kien qed jikkurahom qiesha bħala mhux xierqa għal terapija endokrinali. Terapija preċedenti bil-platinu giet permessa fl-ambjent metastatiku diment li ma kien hemm l-ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda waqt trattament bil-platinu u fl-ambjent neoagġuvanti diment li l-aħħar doża giet riċevuta tal-inqas 12-il xahar qabel ir-*randomisation*. Ma kinitx permessa trattament preċedenti b' inibitur PARP, inkluż olaparib.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu generalment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' olaparib u l-komparatur (ara Tabella 12).

Tabella 12 Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-pazjent f'OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Kimoterapija n=97
Età - sena (medjana)	44	45
Sess (%)		
Mara	200 (98)	95 (98)
Raġel	5 (2)	2 (2)
Razza (%)		
Bojod	134 (65)	63 (65)
Asjatiċi	66 (32)	28 (29)
Oħrajn	5 (2)	6 (6)
Status tal-prestazzjoni ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Klassifikazzjoni tal-marda globali		
Metastatika	205 (100)	97 (100)
Lokalmment avvanzata	0	0
Kanċer tas-sider metastatiku ġdid (%)	26 (13)	12 (12)
Status tar-riċettur tal-ormon (%)		

HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Tip ta' mutazzjoni gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 u gBRCA2	4 (2)	0
≥2 Siti metastatiċi (%)	159 (78)	72 (74)
Post tal-metastasi (%)		
Għadam biss	16 (8)	6 (6)
Oħrajn	189 (92)	91 (94)
Marda li tista' titkejjel bil-BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Marda progressiva meta saret ir-randomisation(%)	159 (78)	73 (75)
Grad tat-tumur fid-dijanjozi		
Iddifferenzjat sew (G1)	5 (2)	2 (2)
Iddifferenzjat b'mod moderat (G2)	52 (25)	23 (24)
Iddifferenzjat b'mod ħazin (G3)	108 (53)	55 (57)
Mhux iddifferenzjat (G4)	4 (2)	0
Ma jistax jiġi vvalutat (GX)	27 (13)	15 (16)
Nieqes	9 (4)	2 (2)
Numru ta' linji preċedenti ta' kimoterapija għal kanċer tas-sider metastatiku (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Terapija preċedenti bbazzata fuq il-platinu (%)	55 (27)	21 (22)
fl-ambjent neoagġuvanti biss	12 (6)	6 (6)
ambjent metastatiku biss	40 (20)	14 (14)
fl-ambjent neoagġuvanti u metastatiku	3 (1)	1 (1)
Trattament preċedenti banthracycline u taxane		
fl-ambjent neoagġuvanti	169 (82)	76 (78)
ambjent metastatiku	41 (20)	16 (17)
Trattament preċedenti b'taxane		
fl-ambjent neoagġuvanti	146 (71)	66 (68)
ambjent metastatiku	107 (52)	41 (42)
Trattament preċedenti b'anthracycline u taxane	204 (99.5)	96 (99)

Bħala terapija sussegwenti, 0.5 % u 8 % tal-pazjenti rċiew inibitur PARP fil-fergħat tat-trattament u l-komparatur, rispettivament; 29 % u 42 % tal-pazjenti, rispettivament, irċiew terapija sussegwenti bi platinu.

Intwera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS, l-eżitu tal-effikaċja primarja, għal pazjenti ttrattati b'olaparib meta mqabbel ma' daww fil-fergħa tal-komparatur (ara Tabella 13 u Figura 11).

Tabella 13 Sommarju tas-sejbiet ewlenin tal-effikaċja ghal pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 mutut *gBRCA1/2* f'OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	Kimoterapija
PFS (maturità ta' 77%) – DCO 09 ta' Diċembru 2016		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	163:205 (80)	163:205 (80)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	7.0 (5.7-8.3)	7.0 (5.7-8.3)
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)	
Valur p (miż-żewġ naħat) ^a	p=0.0009	
PFS2 (maturità ta' 65%) - DCO 25 ta' Settembru 2017^b		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	12.8 (10.9-14.3)	9.4 (7.4-10.3)
HR (95% CI)	0.55 (0.39-0.77)	
Valur p (miż-żewġ naħat) ^a	p=0.0005	
OS (maturità ta' 64%) – DCO 25 ta' Settembru 2017		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	19.3 (17.2-21.6) ^c	17.1 (13.9-21.9)
HR (95% CI)	0.90 (0.66-1.23)	
Valur p (miż-żewġ naħat) ^a	p=0.5131	
ORR ikkonfermata – DCO 09 ta' Diċembru 2016		
Numru ta' risponenti oġġettivi: Numru totali ta' pazjenti b'marda li titkejjel(%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23) ^d
95% CI	44.2-59.9	13.3-35.7
DOR – DCO 09 ta' Diċembru 2016		
Medjana, xhur (95% CI)	6.9 (4.2, 10.2)	7.9 (4.5, 12.2)

^a Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

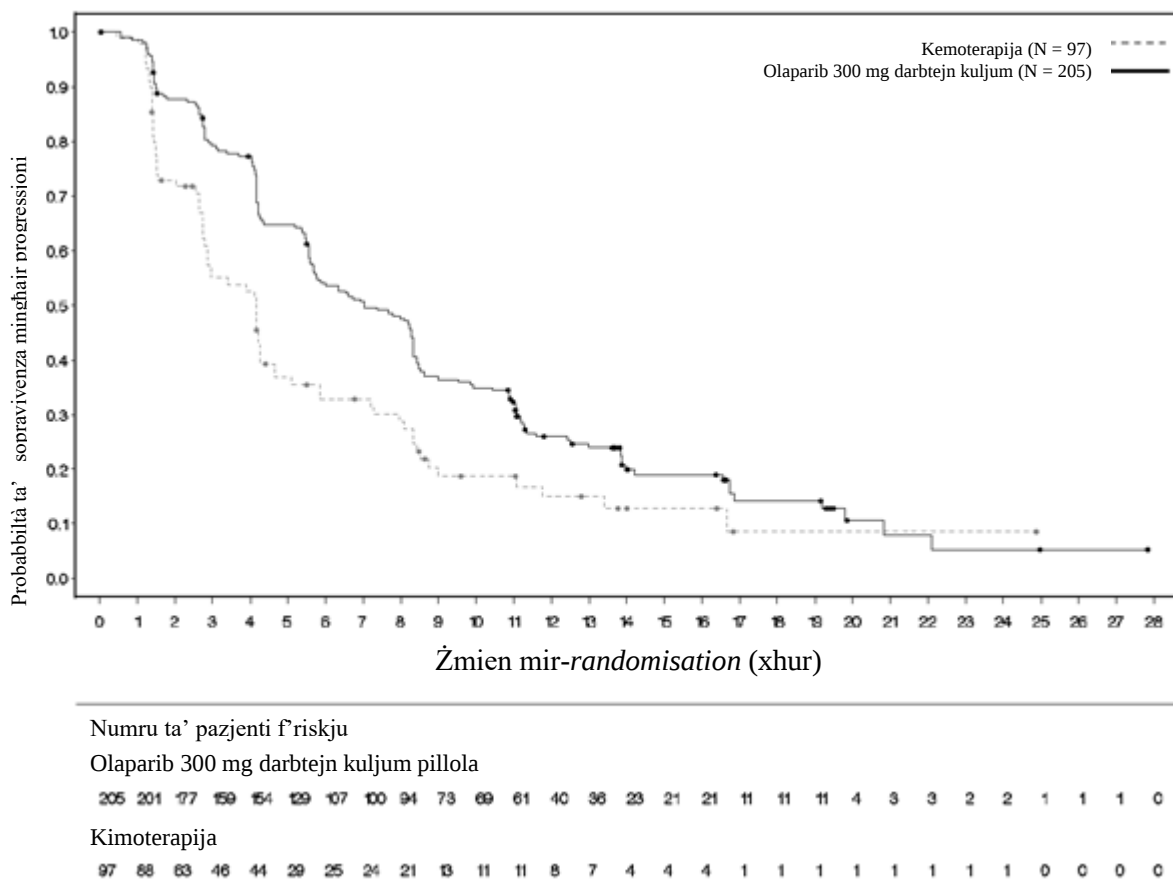
^b Analizi post-hoc.

^c Iż-żmien ta' segwitu medjan f'pazjenti ċċensurati kien 25.3 xhur għal olaparib kontra 26.3 xhur għall-komparatur.

^d Ir-risponsi kkonfermati (mill-BICR) ġew definiti bħala rispons irreġistrat ta' jew CR/PR, ikkonfermat minn immaġni ripetuta mhux inqas minn 4 ġimghat wara l-vista meta ġie osservat l-ewwel darba r-rispons. Fil-fergħa ta' olaparib 8 % b'marda li tista' titkejjel kellhom rispons shih kontra 1.5% tal-pazjenti fil-fergħa tal-komparatur; 74/167 (44%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib kellhom rispons parzjali kontra 14/66 (21%) fil-fergħa tal-kimoterapija. Fis-sottogrupp tal-pazjent ta' TNBC, l-ORR ikkonfermata kienet 48 % (41/86) fil-fergħa ta' olaparib u 12 % (4/33) fil-fergħa tal-komparatur. Fis-sottogrupp tal-pazjent HR+ l-ORR ikkonfermata kienet 57 % (46/81) fil-fergħa ta' olaparib u 33 % (11/33) fil-fergħa tal-komparatur.

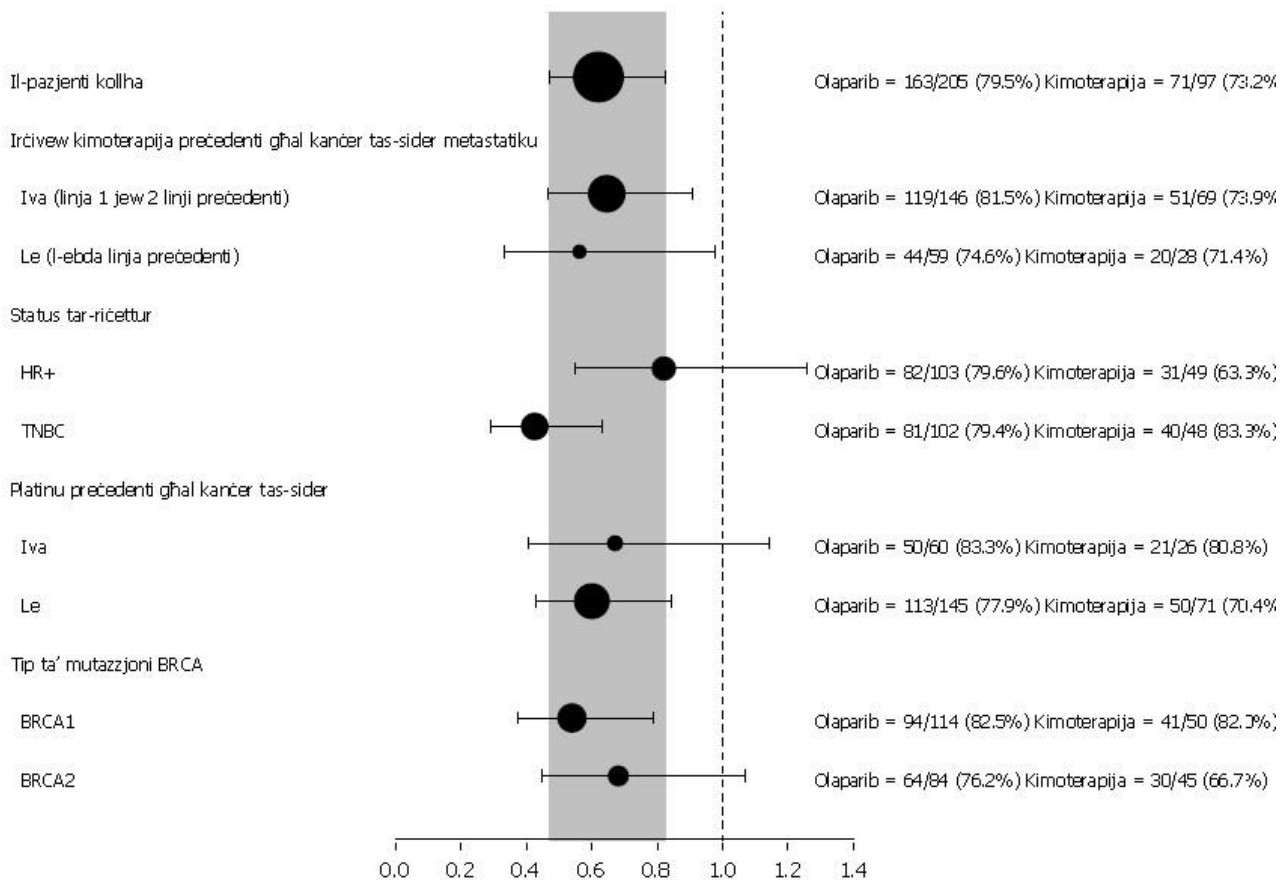
bd Darbtejn kuljum; CI Intervall ta' kunfidenza; DOR Durata ta' rispons; DCO Cut off tad-data; HR Proporzjon ta' periklu; HR+ Pożittiv għar-riċettur tal-ormon, ORR Rata ta' rispons oġġettiv; OS sopravivenza globali; PFS sopravivenza mingħajr progressjoni; PFS2 Żmien għat-tieni progressjoni jew għall-mewt, TNBC kanċer tas-sider negattiv triplu

Figura 11 OlympiAD: Plott Kaplan-Meier ta' BICR PFS f' pazjenti b' kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 mutatt *gBRCA1/2* (maturità ta' 77%) DCO 09 ta' Diċembru 2016



Ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha definiti minn qabel (ara Figura 12). Analizi tas-sottogruppi indikat l-benefiċċju fil-PFS ta' olaparib kontra l-komparatur f' sottogruppi ta' pazjenti ta' TNBC (HR 0.43; 95% CI: 0.29-0.63, n=152) u HR+ (HR 0.82; 95% CI: 0.55-1.26, n=150).

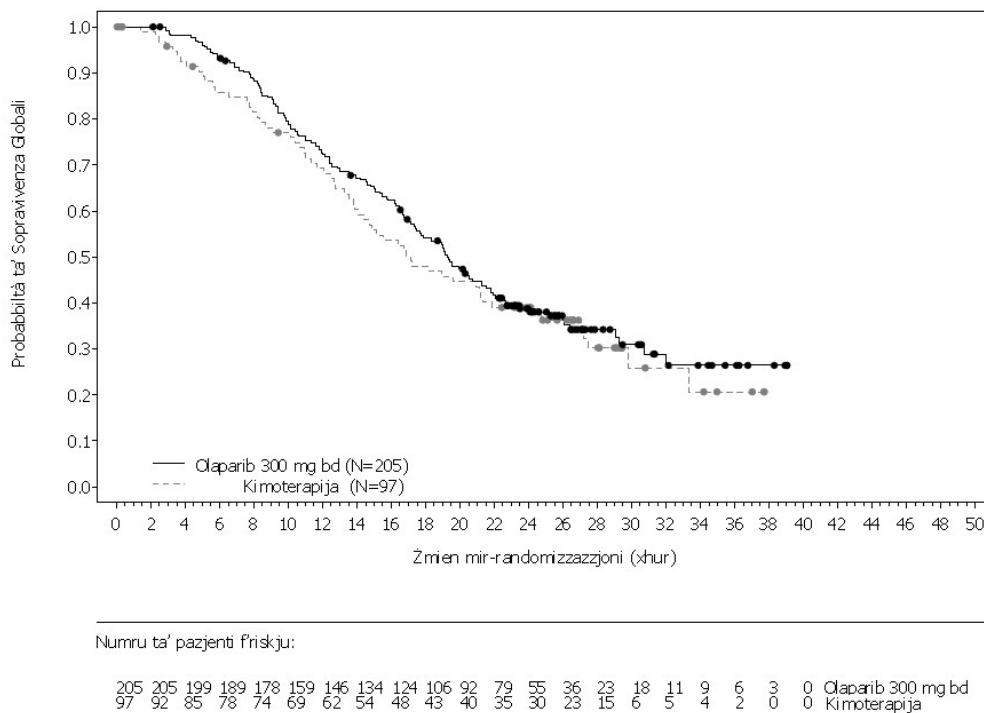
Figura 12 PFS (BICR), Plot Forest, skont sottogrupp speċifikat minn qabel



F'analisi post-hoc tas-sottogrupp ta' pazjenti li ma kinux ipprogrressaw fuq il-kimoterapija minbarra l-platinu, il-PFS medjana fil-fergħa ta' olaparib (n=22) kienet 8.3 xhur (95% CI 3.1-16.7) u 2.8 xhur (95% CI 1.4-4.2) fil-fergħa tal-kimoterapija (n=16) b'HR ta' 0.54 (95% CI 0.24-1.23). Madankollu, in-numru ta' pazjenti kien limitat wisq biex isiru konklużjonijiet sinifikanti dwar l-effikaċja f'dan is-sottogrupp.

Gew *randomised* seba' pazjenti rġiel (5 olaparib u 2 komparatur). Meta saret l-analiżi tal-PFS, pazjent 1 kellu rispons parzjali kkonfermat b'durata tar-rispons ta' 9.7 xhur fil-fergħa ta' olaparib. Ma kien hemm l-ebda rispons ikkonfermat fil-fergħa tal-komparatur.

Figura 13 **OlympiAD: Plot Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku negattiv għall-HER2 mutatt *gBRCA1/2* (maturità ta' 64%)**
DCO 25 ta' Settembru 2017



Analizi tal-OS f'pazjenti bl-ebda kimoterapija preċedenti għal kanċer tas-sider metastatiku indikat benefiċċju f'dawn il-pazjenti b'HR ta' 0.45 (95% CI 0.27-0.77), filwaqt għal linji ulterjuri ta' terapija, l-HR qabeż 1.

Manteniment wara trattament tal-ewwel linja ta' adenokarcinoma metastatika b'mutazzjoni *BRCA* tal-linja ġerminali tal-frixa:

Studju POLO

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib bħala terapija ta' manteniment ġew studjati fi prova randomizzata (3:2), double-blind, ikkontrollata bi placebo u multicentrika f'154 pazjent b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* tal-linja ġerminali li kellhom adenokarcinoma metastatika tal-frixa. Il-pazjenti rċievew jew Lynparza 300 mg (2 x 150 mg pilloli) darbtejn kuljum (n=92) jew placebo (n=62) sa progressjoni tal-marda radjoloġika jew tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti riedu jkunu li ma pprogressawx matul il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja u kellhom jirċievu minimu ta' 16-il ġimgħa ta' trattament ibbażat fuq il-platinu kontinwu, li seta' jitwaqqaf fi kwalunkwe ħin wara għal tossiċità inaċċettabbli filwaqt li l-aġenti li jifdal ikunu tkomplew skont ir-regimen ippjanat jew tossiċità inaċċettabbli għal komponent(i) ieħor (oħra). Il-pazjenti li setgħu jittolleraw regimen shiħ tal-kimoterapija li fiha l-platinu sal-progressjoni ma ġewx ikkunsidrati għal dan l-istudju. It-terapija ta' manteniment inbdiet 4 sa 8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' komponent(i) tal-kimoterapija tal-ewwel linja fin-nuqqas ta' progressjoni u jekk it-tossiċitajiet kollha minn terapija kontra l-kanċer preċedenti kienu ġew riżolti għal CTCAE grad 1, ħlif alopeċja, newropatija periferali ta' grad 3 u Hgb ≥ 9 g/dL.

Wiehed u tletin fil-mija (31 %) tal-pazjenti b' mutazzjonijiet *BRCA1/2* tal-linja ġerminali ġew identifikati minn riżultati ta' ttestjar lokali preċedenti u 69 % tal-pazjenti bi ttestjar ċentrali. Fil-fergħa ta' olaparib, 32 % tal-pazjenti kellhom mutazzjoni *BRCA1* tal-linja ġerminali, 64 % mutazzjoni *BRCA2* tal-linja ġerminali u 1 % kellhom kemm mutazzjoni *BRCA1* tal-linja ġerminali kif ukoll mutazzjoni *BRCA2* tal-linja ġerminali. Fil-fergħa tal-placebo, 26 % tal-pazjenti kellhom mutazzjoni *BRCA1* tal-linja ġerminali, 73 % kellhom mutazzjoni *BRCA2* tal-linja ġerminali u l-ebda pazjent ma kellu kemm mutazzjoni *BRCA1* tal-linja ġerminali kif ukoll *BRCA2* tal-linja ġerminali. Ġie kkonfermat l-istatus *BRCAm* tal-pazjenti kollha identifikati qabel ir-riżultati tal-ittestjar lokali, fejn intbagħat, bi ttestjar ċentrali. Tmienja u disghin fil-mija (98%) tal-pazjenti kellhom mutazzjoni deleteruża u 2 % kellhom mutazzjoni deleteruża suspettata. Ġew identifikati riarrangamenti kbar fil-ġeni *BRCA1/2* f' 5.2 % (8/154) tal-pazjenti randomizzati.

Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' olaparib u placebo. L-età medjana kienet 57 sena fiż-żewġ fergħat; 30 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib kellhom ≥ 65 sena meta mqabbel ma' 20 % fil-fergħa tal-placebo. Tmienja u ħamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u 50 % tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo kienu rġiel. Fil-fergħa ta' olaparib, 89 % tal-pazjenti kienu Bojod u 11 % ma kinux Bojod; fil-fergħa tal-placebo 95 % tal-pazjenti kienu Bojod u 5 % ma kinux Bojod. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (71 % fil-fergħa ta' olaparib u 61 % fil-fergħa tal-placebo). B'mod ġenerali, is-siti tal-metastasi qabel il-kimoterapija kienu l-fwied 72 %, il-pulmun 10 % u siti oħra 50 %. Iż-żmien medjan mid-dijanjożi oriġinali sar-randomizzazzjoni fiż-żewġ fergħat kien 6.9 xhur (medda 3.6 sa 38.4 xhur).

B'mod ġenerali, 75 % tal-pazjenti rċewew FOLFIRINOX b' medjan ta' 9 ċikli (medda 4-61), 8 % irċewew FOLFOX jew XELOX, 4 % irċewew GEMOX, u 3 % irċewew gemcitabine u cisplatin; l-10 % li jifdal tal-pazjenti rċewew regimens oħra tal-kimoterapija. Id-durata tal-kimoterapija tal-ewwel linja għal marda metastatika kienet 4 sa 6 xhur, >6 sa <12 -il xahar u ≥ 12 -il xahar, rispettivament, f' 77 %, 19 % u 4 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u fi 80 %, 17 % u 3 % fil-fergħa tal-placebo, b'madwar xahar mit-tmiem tal-aħħar doża tal-komponent(i) tal-kimoterapija tal-ewwel linja għall-bidu tat-trattament tal-istudju fiż-żewġ fergħat. Bħala l-aħjar rispons fuq il-kimoterapija tal-ewwel linja, 7 % tal-pazjenti ta' olaparib u 5 % tal-pazjenti tal-placebo kellhom rispons shiħ, 44 % tal-pazjenti ta' olaparib u 44 % tal-pazjenti tal-placebo kellhom rispons parzjali u 49 % tal-pazjenti ta' olaparib u 50 % tal-placebo kellhom marda stabbli. Fir-randomizzazzjoni, il-marda li titkejjel giet irrappurtata f' 85 % u 84 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' olaparib jew tal-placebo, rispettivament. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja sar-randomizzazzjoni kien 5.7 xhur (medda 3.4 sa 33.4 xhur).

Fi żmien l-analiżi tal-PFS, 33 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u 13 % fil-fergħa tal-placebo baqgħu fuq it-trattament tal-istudju. Disgħa u erbghin fil-mija tal-pazjenti (49%) fil-fergħa ta' olaparib u 74 % fil-fergħa tal-placebo rċewew terapija sussegwenti. Tnejn u erbghin fil-mija (42%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u 55 % fil-fergħa tal-placebo rċewew il-platinu bħala terapija sussegwenti. Wiehed fil-mija (1%) tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u 15 % fil-fergħa tal-placebo rċewew inibitur PARP bħala terapija sussegwenti. Mit-33 (36%) u 28 (45%) tal-pazjenti li rċewew l-ewwel terapija sussegwenti li kien fiha l-platinu, fil-fergħat ta' olaparib u tal-placebo, il-marda stabbli giet irrappurtata fi 8 kontra 6 pazjenti, filwaqt li 1 kontra 2 pazjenti kellhom rispons, rispettivament.

Il-punt tat-tmiem primarju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), definita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni ddeterminat minn BICR permezz ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST) 1.1 modifikat biex jivvaluta l-pazjenti bl-ebda evidenza ta' marda, jew mewt. Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS), iż-żmien mir-randomizzazzjoni sat-tieni progressjoni jew mewt (PFS2), iż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-ewwel terapija kontra l-kanċer sussegwenti jew mewt (TFST), ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR), id-durata tar-rispons (DoR), ir-rata tar-rispons, iż-żmien għar-rispons u s-saħħa relatata mal-kwalità tal-ħajja (HRQoL).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal olaparib meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 14). Il-valutazzjoni tal-BICR tal-PFS kienet konsistenti ma' valutazzjoni tal-investigatur.

Fl-analiżi finali tal-OS, il-perċentwal ta' pazjenti li kienu ħajjin u f'segwitu kien ta' 28% fil-fergħa ta' olaparib u ta' 18% fil-fergħa tal-plaċebo.

Tabella 14 Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'adenokarċinoma metastatika gBRCAm tal-frixa f'POLO

	Olaparib 300 mg bd	Plaċebo
PFS (maturità ta' 68%) ^{a,b} (BICR, DCO 15 ta' Jannar 2019)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Żmien medjan, xhur (95 % CI)	7.4 (4.14-11.01)	3.8 (3.52-4.86)
HR (95 % CI) ^{c,d}	0.53 (0.35-0.82)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	p=0.0038	
OS (maturità ta' 70%) ^e (DCO 21 ta' Lulju 2020)		
Numru ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Żmien medjan (xhur) (95% CI)	19.0 (15.28-26.32)	19.2 (14.32-26.12)
HR (95% CI) ^d	0.83 (0.56-1.22)	
Valur p (miż-żewġ naħat)	p=0.3487	
^a	Ibbażata fuq stimi ta' Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu ħajjin u mingħajr progressjoni wara 12 u 24 xahar kienu 34 % u 22 % għal olaparib kontra 15 % u 10 % għal plaċebo.	
^b	Għal PFS, iż-żmien ta' segwitu medjan kien 9.1 xhur fil-fergħa ta' olaparib u 3.8 xhur fil-fergħa tal-plaċebo.	
^c	Valur ta' <1 jiffavorixxi olaparib.	
^d	L-analiżi saret b'test log-rank.	
^e	Għal OS, iż-żmien ta' segwitu medjan għal persuni ċċensurati kien 31.3 xhur fil-fergħa ta' olaparib u 23.9 xhur fil-fergħa tal-plaċebo.	
bd	Darbtejn kuljum; CI Intervall ta' kunfidenza; HR Proporzjon ta' Periklu; OS Sopravivenza Ġenerali; PFS Sopravivenza mingħajr progressjoni.	

Figura 14 **POLO: Plott Kaplan-Meier ta' PFS ghal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika gBRCAm tal-frixa (maturità ta' 68 % maturity – BICR, DCO 15 ta' Jannar 2019)**

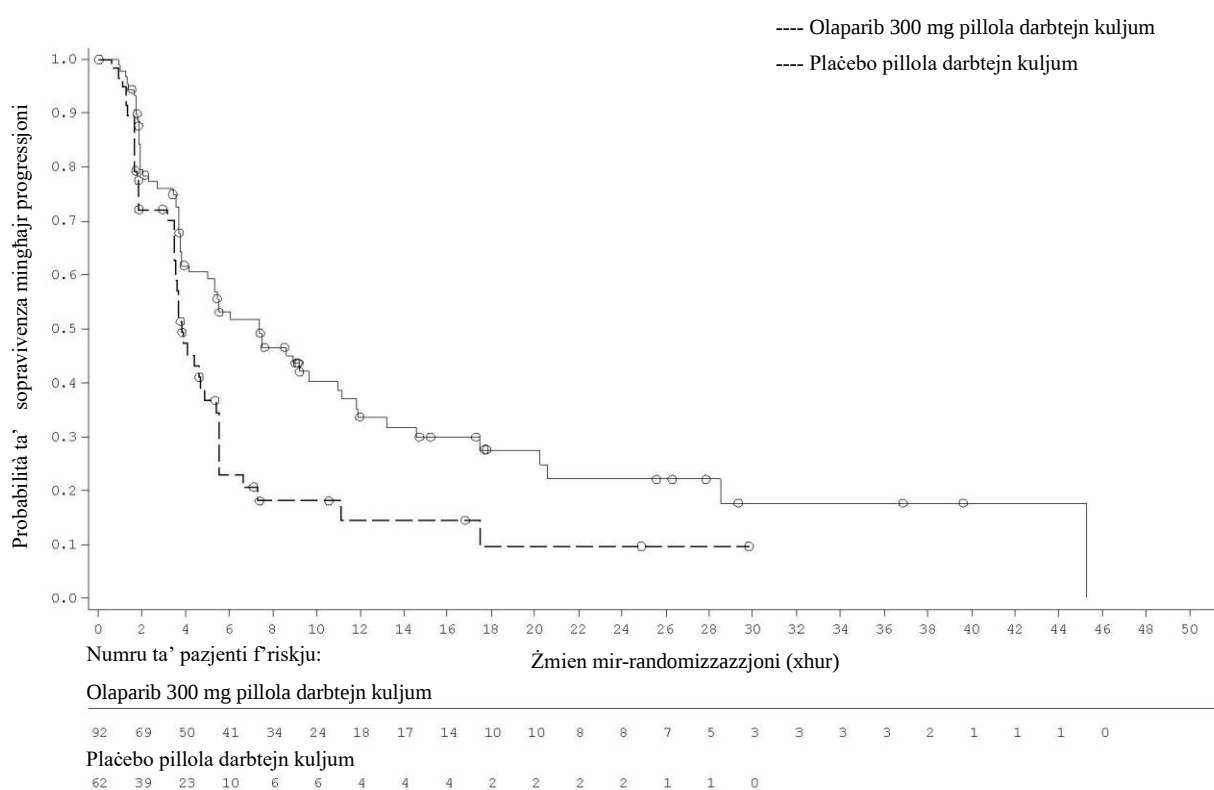
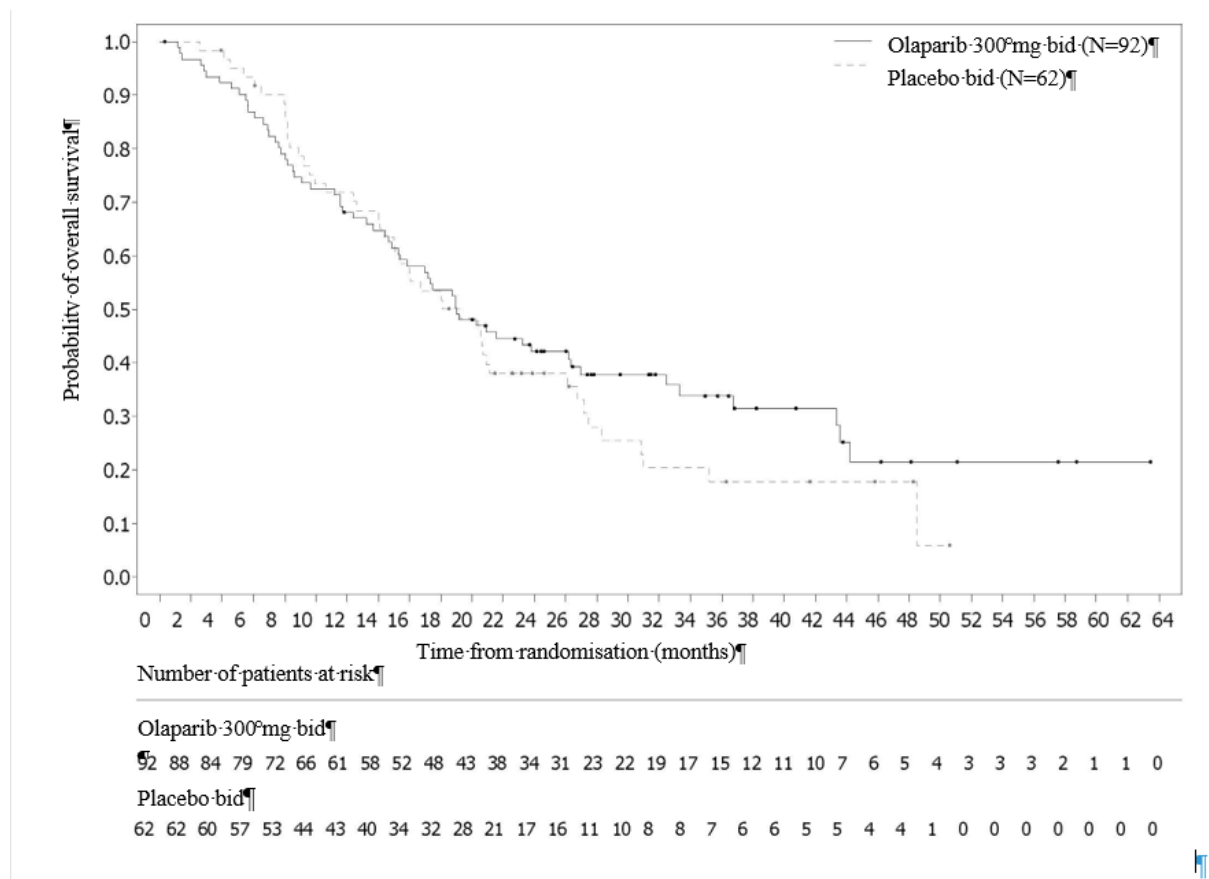


Figura 15 POLO: Plott Kaplan-Meier tal-OS ghal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika *gBRCAm* tal-frixa (maturità ta' 70%, DCO 21 ta' Lulju 2020)



EN	MT
Placebo bid (N=62)	Placebo bid (N=62)
Probability of overall survival	Probabilità ta' sopravivenza ġenerali
Time from randomisation (months)	Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)
Number of patients at risk	Numru ta' pazjenti f'riskju
Placebo bid	Placebo bid

Kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni metastatiku b' mutazzjoni *BRCA1/2*:
Studju PROfound

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib ġew studjati fi rġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC) fi prova ta' Fażi III randomizzata, open-label u multiċentrika li evalwat l-effikaċja ta' Lynparza meta mqabbla mal-fergħa komparatur tal-għażla tal-investigatur ta' NHA ([aġent ormonali ġdid] enzalutamide jew abiraterone acetate).

Kien meħtieġ li l-pazjenti jkunu għamli progress fuq NHA preċedenti għat-trattament ta' kanċer metastatiku tal-prostata u/jew CRPC. Għall-inklużjoni f'Koorti A, il-pazjenti kellhom bżonn ikollhom mutazzjonijiet deleterużi jew suspettati deleterużi fil-ġeni ta' *BRCA1* jew ta' *BRCA2*. Pazjenti b' mutazzjonijiet *ATM* ġew randomizzati wkoll f'Koorti A, iżda ma setax jintwera benefiċċju-riskju pożittiv f'din is-sottopopolazzjoni ta' pazjenti. Pazjenti b' mutazzjonijiet f' ġeni oħra ġew randomizzati f'Koorti B.

F'dan l-istudju, 387 pazjenti ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu jew olaparib (300 mg [2 x 150 mg pilloli] darbtejn kuljum) jew komparatur. F'Koorti A, kien hemm 245 pazjent (162 olaparib u 83 komparatur) u f'Koorti B kien hemm 142 pazjent (94 olaparib u 48 komparatur). Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-użu preċedenti ta' tassani u evidenza ta' mard li jista' jitkejjel. It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda. Il-pazjenti randomizzati għall-komparatur ingħataw l-għażla li jaqilbu għal olaparib wara progressjoni kkonfermata ta' BICR radjoloġiku. Pazjenti b'*BRCA1m*, *BRCA2m* misjuba fit-tumuri tagħhom ġew irregistrati fuq il-bażi ta' ttestjar ċentrali prospettiv, bl-eċċezzjoni ta' 3 pazjenti rregistrati bl-użu ta' riżultat ta' test lokali. Mill-160 pazjent b'mutazzjoni *BRCA1* jew *BRCA2* fl-istudju PROfound, 114-il pazjent ġew ittestjati retrospettivament biex jiġi ddeterminat jekk il-mutazzjoni *BRCA1/2* identifikata kellhiex orġini tal-linja ġerminali jew somatika. F'dawn il-pazjenti, ġew identifikati 63 mutazzjoni *BRCA1/2* fil-kampjun tad-demem tal-linja ġerminali u għalhekk ġew determinati li kellhom orġini tal-linja ġerminali. Il-51 pazjent li jifdal ma kellhomx mutazzjoni ta' *BRCA1/2* misjuba tat-tumur identifikata fil-kampjun tad-demem tal-linja ġerminali u għalhekk il-mutazzjonijiet *BRCA1/2* huma determinati li għandhom orġini somatika. Għas-46 pazjent li jifdal, l-orġini somatika jew tal-linja ġerminali mhix magħrufa.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati sew bejn il-fergħat ta' olaparib u tal-komparatur f'pazjenti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2*. L-età medjana kienet ta' 68 sena u 67 sena fil-fergħa ta' olaparib u tal-komparatur, rispettivament. Terapija minn qabel fil-fergħa ta' olaparib kienet 71 % tassan, 41 % enzalutamide, 37 % abiraterone acetate u 20 % kemm enzalutamide kif ukoll abiraterone acetate. Terapija minn qabel fil-fergħa komparatur kienet 60 % tassan, 50 % enzalutamide, 36 % abiraterone acetate u 14 % kemm enzalutamide kif ukoll abiraterone acetate. Tmienja u hamsin fil-mija (58 %) tal-pazjenti fil-fergħa ta' olaparib u 55 % fil-fergħa tal-komparatur kellhom marda li tista' titkejjel mad-dhul fl-istudju. Il-proporzjon ta' pazjenti b'metastasi tal-għadam, tal-glandoli limfatiċi, tas-sistema respiratorja u tal-fwied kien 89 %, 62 %, 23 % u 12 %, rispettivament fil-fergħa ta' olaparib u 86 %, 71 %, 16 % u 17 %, rispettivament fil-fergħa tal-komparatur. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ fergħat ta' kura kellhom ECOG ta' 0 jew 1 (93 %). Punteggi ta' uġigh fil-linja bażi (l-aġar uġigh BPI-SF) kienu 0-<2 (52 %), 2-3 (10 %) jew >3 (34 %) fil-fergħa ta' olaparib u 0-<2 (45 %), 2-3 (7 %) jew >3 (45 %) fil-fergħa tal-komparatur. Linja bażi medjana ta' PSA kienet ta' 57.48 µg/L fil-fergħa ta' olaparib u ta' 103.95 µg/L fil-komparatur.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjoloġika (rPFS) f'Koorti A determinata mill-BICR bl-użu ta' RECIST 1.1 (tessut artab) u l-Grupp ta' Hidma tal-Kanċer tal-Prosta (PCWG3) (għadam). Punti finali sekondarji ewlenin kienu jinkludu rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ikkonfermata minn BICR, rPFS minn BICR, żmien għal progressjoni tal-uġigh (TTPP) u sopravivenza globali (OS).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-rPFS ivvalutata mill-BICR u l-OS finali għal olaparib meta mqabbel mal-komparatur f'Koorti A.

Ir-riżultati għall-pazjenti b'mutazzjonijiet *BRCA1/2* huma ppreżentati f'Tabella 15. Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-rPFS ivvalutata mill-BICR għal olaparib meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur tal-fergħa NHA f'pazjenti b'*BRCA1/2m*. L-analiżi finali ta' OS uriet titjib statistikament sinifikanti b'mod nominali fl-OS f'pazjenti b'*BRCA1/2m* randomizzati għal Lynparza meta mqabbla mal-komparatur.

Tabella 15 Sommarju tas-sejbiet ewlenin tal-effikaċja f'pazjenti b'mCRPC b'mutazzjoni ta' *BRCA1/2* fi PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	Għażla tal-Investigaturi ta' NHA (N=85)
rPFS minn BICR ^{a,b,c} DCO 4 ta' Ġunju 2019		
Numru ta' avvenimenti:Numru totali ta' pazjenti (%)	62:102 (61) ^c	51:58 (88) ^c
Medjan rPFS (CI ta' 95 %) [xhur]	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
HR (CI ta' 95 %) ^d	0.22 (0.15, 0.32)	
ORR Ikkonfermat minn BICR ^a		
Numru ta' pazjenti li kellhom rispons oġġettiv:Numru totali ta' pazjenti b'marda li tista' titkejjel fil-linja bażi (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95 %)	NC (NC, NC)	
OS DCO 20 ta' Marzu 2020		
Numru ta' avvenimenti:Numru totali ta' pazjenti (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Medjan rPFS (CI ta' 95 %) [xhur]	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
HR (CI ta' 95 %)	0.63 (0.42, 0.95)	

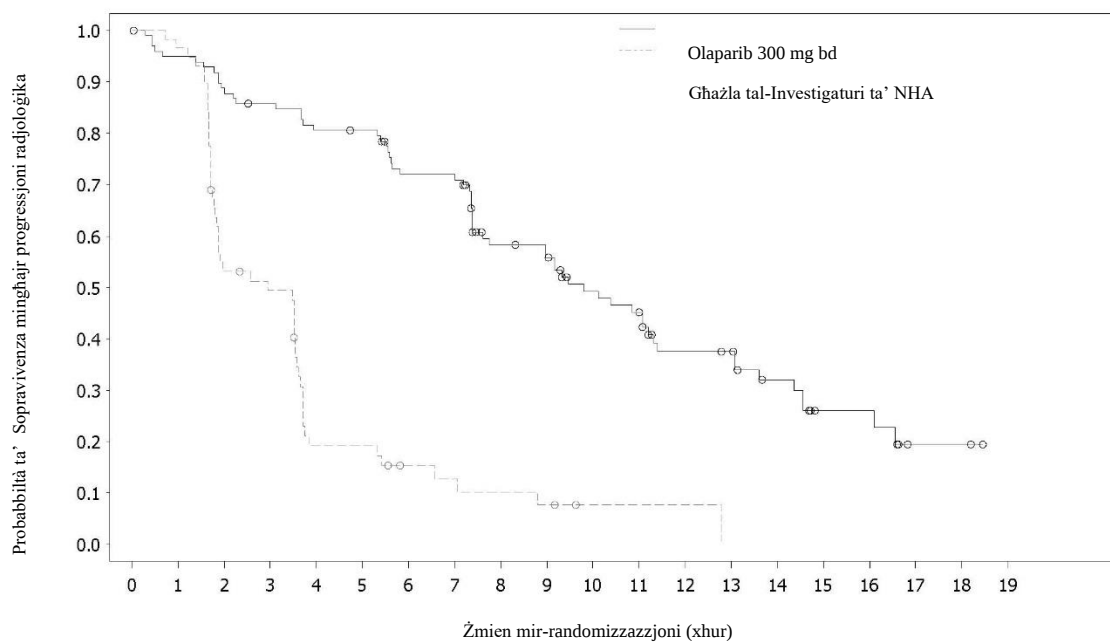
^a Mhux ikkontrollat għall-multipliċità

^b Maturità ta' rPFS 71%

^c L-HR u s-CI ġew ikkalkulati bl-użu ta' mudell ta' perikli proporzjonali Cox agġustat li fih termini għat-trattament, il-fattur u t-trattament b'interazzjoni tal-fattur.

bd Darbtejn kuljum; BICR Analizi blindati indipendenti ċentrali; CI Intervall ta' kunfidenza; HR Proporzjon ta' periklu; NC Ma jistax jiġi kkalkulat; NHA Aġent ormonali ġdid; ORR Rata ta' rispons oġġettiv; OS Sopravivenza globali; rPFS Sopravivenza mingħajr progressjoni radjoloġika.

Figura 16 Pazjenti b'*BRCA1/2m*: Plott Kaplan-Meier ta' rPFS (skont il-BICR)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

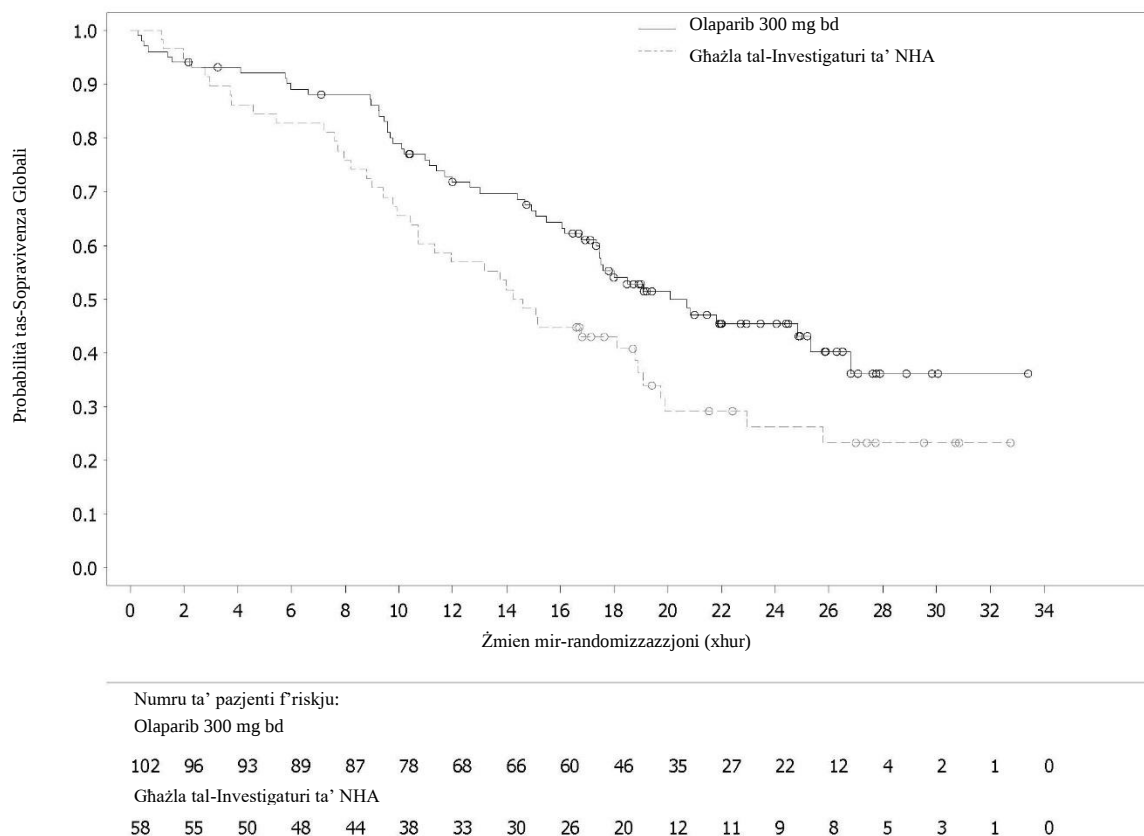
Olaparib 300 mg bd

102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

Għażla tal-Investigaturi ta' NHA

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Figura 17 Pazjenti b'BRCA1/2m: Plott Kaplan-Meier ta' OS



Trattament ta' pazjenti fl-issettjar tal-mCRPC tal-ewwel linja

PROpel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' olaparib ġew studjati f'irġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC) fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multiċentriku ta' Fażi III li evalwa l-effikaċja ta' Lynparza (300 mg [pilloli 2 x 150 mg] darbtejn kuljum) flimkien ma' abiraterone (1000 mg [pilloli 2 x 500 mg] darba kuljum) kontra l-fergħa komparatur ta' plaċebo flimkien ma' abiraterone. Pazjenti fiż-żewġ fergħat irċevew ukoll jew prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

L-istudju randomizza 796 pazjent (randomizzazzjoni 1:1; 399 olaparib/abiraterone:397 plaċebo/abiraterone) li kellhom evidenza ta' adenokarcinoma tal-prostata istoloġikament ikkonfermata u status metastatiku definit bħala mill-inqas leżjoni metastatika waħda dokumentata jew fuq għadma jew CT scan/MRI u li qatt ma ħadu trattament, l-ebda kimoterapija jew NHA fl-issettjar tal-mCRPC. Qabel l-istudju tal-mCRPC, it-trattament b'NHAs (hlief abiraterone) mingħajr progressjoni tal-PSA (klinika jew radjoloġika) matul it-trattament kien permess, sakemm it-trattament twaqqaf mill-inqas 12-il xahar qabel ir-randomizzazzjoni. Trattament b'agħent antiandroġeniċi tal-ewwel ġenerazzjoni (eż., bicalutamide, nilutamide, flutamide) kien permess ukoll, sakemm kien hemm perjodu ta' washout ta' 4 ġimgħat. It-trattament b'docetaxel kien permess waqt trattament neoagġuvanti/agġuvanti għal kanċer tal-prostata lokalizzat u fl-istudju tal-kanċer tal-prostata sensitiv għall-ormoni metastatiku (mHSPC), diment li ma sehh l-ebda sinjal ta' progressjoni tal-marda waqt jew immedjatament wara tali trattament. Il-pazjenti kollha rċevew analoġu tal-GnRH jew kellhom orkiektomija bilaterali minn qabel. Il-pazjenti kienu stratifikati b'metastazi (għadam biss, vixxerali jew oħrajn) u trattament b'docetaxel fl-istudju mHSPC (iva jew le). It-trattament kompli sal-progressjoni radjoloġika tal-marda sottostanti jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ ferġhat tat-trattament. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 69 sena b'mod ġenerali, u l-maġġoranza (71 %) tal-pazjenti kienu fil-grupp ta' età ta' ≥ 65 sena. Mija u disgħa u tmenin pazjent (24 %) kellhom trattament b'docetaxel minn qabel fl-istadju ta' mHSPC. B'kollox, 434 (55 %) pazjent kellhom metastazi fl-għadam (metastazi fl-għadam u l-ebda sit ieħor imbiegħed), 105 (13 %) pazjenti kellhom metastazi vixxerali (metastazi fit-tessut artab mill-bogħod f'organu eż., fwied, pulmun) u 257 (32 %) pazjent kellhom metastazi oħra (dan jista' jinkludi, pereżempju, pazjenti b'metastazi fl-għadam u n-nodi limfatiċi imbiegħda jew pazjenti b'mard preżenti biss f'nodi limfatiċi imbiegħda). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fiż-żewġ ferġhat (70 %) kellhom status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0. Kien hemm 103 (25.8 %) pazjenti sintomatiċi fil-grupp ta' olaparib u 80 (20.2 %) pazjent fil-grupp tal-plaċebo. Pazjenti sintomatiċi kienu kkaratterizzati minn Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) tal-oġġett #3 b'punteġġ ta' ≥ 4 u/jew użu ta' opiate fil-linja bażi.

Ir-registrazzjoni tal-pazjent ma kinitx ibbażata fuq l-istatus tal-bijomarkatur. L-istatus tal-mutazzjoni tal-gene HRR ġie evalwat retrospettivament permezz ta' ctDNA u testijiet tat-tessuti tat-tumur biex tiġi vvalutata l-konsistenza tal-effett tat-trattament mill-popolazzjoni FAS. Mill-pazjenti ttestjati, 198 u 118 kienu HRRm kif determinat minn ctDNA u tessut tat-tumur, rispettivament. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti HRRm kienet ibbilanċjata sew bejn iż-żewġ ferġhat.

Il-punt tat-tmiem primarju kien rPFS, definit bħala iż-żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni radjoloġika ddeterminata minn valutazzjoni tal-investigatur ibbażata fuq kriterji RECIST 1.1 u PCWG-3 (għadam). Il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien is-sopravivenza ġenerali (OS). Punti finali sekondarji addizzjonali kienu jinkludu PFS2, TFST u HRQoL.

L-istudju lahaq il-punt tat-tmiem primarju tiegħu li juri titjib statistikament sinifikanti fir-riskju ta' progressjoni tal-mard radjoloġiku jew mewt għal olaparib/abiraterone mqabbel ma' plaċebo/abiraterone kif evalwat mill-investigatur, b'HR 0.66; 95 % CI 0.54, 0.81; $p < 0.0001$; rPFS medjan ta' 24.8 xhur fil-fergħa olaparib/abiraterone kontra 16.6 xhur fil-fergħa plaċebo/abiraterone. Il-valutazzjoni tal-investigatur ta' rPFS giet appoġġata minn rieażmi radjoloġiku ċentrali indipendenti tat-tip blinded (BICR). L-analiżi tas-sensittività tal-rPFS mill-BICR kienet konsistenti mal-analiżi bbażata fuq l-investigatur b'HR 0.61; 95 % CI 0.49, 0.74; $p < 0.0001$; medjan ta' rPFS 27.6 xhur fil-fergħa olaparib/abiraterone kontra 16.4 xhur fil-fergħa plaċebo/abiraterone, rispettivament.

Ir-riżultati tas-sottogruppi kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali għal olaparib/abiraterone meta mqabbla ma' plaċebo/abiraterone fis-sottogruppi kollha predefiniti, inklużi pazjenti bi jew mingħajr taxane preċedenti fl-istadju mHSPC, pazjenti b'mard metastatiku differenti fil-linja bażi (għadam biss vs vixxerali vs. oħrajn) u pazjenti bi jew mingħajr HRRm (Figura 20).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 16, fit-Tabella 17, il-Figura 18 u l-Figura 19.

Tabella 16 Sommarju tas-sejbiet ewlenin ta' effikaċja ghat-trattament ta' pazjenti b'mCRPC - PROpel

	Olaparib/abiraterone N = 399	Plaċebo/abiraterone N = 397
rPFS minn valutazzjoni tal-investigatur (maturità ta’ 50%) (DCO 30 ta’ Lulju 2021)		
Numru ta’ avvenimenti: Numru totali ta’ pazjenti (%)	168:399 (42.1)	226:397 (56.9)
Żmien medjan (95 % CI) (xhur)	24.8 (20.5, 27.6)	16.6 (13.9, 19.2)
HR (95% CI) ^a	0.66 (0.54, 0.81)	
Valur-p ^b	<0.0001	
OS Finali (maturità ta’ 48%) (DCO 12 ta’ Ottubru 2022)		
Numru ta’ avvenimenti: Numru totali ta’ pazjenti (%)	176:399 (44.1)	205:397 (51.6)
Żmien medjan (95% CI) (xhur)	42.1 (38.4, NC)	34.7 (31.0, 39.3)
HR (95% CI) ^a	0.81 (0.67, 1.00)	
Valur-p ^b	p=0.0544	
% Hajjin wara 36 xahar (95% CI) ^c	56.9 (51.7, 61.7)	49.5 (44.3, 54.5)

^a L-HR u CI ġew ikkalkolati bl-użu ta' mudell tal-perikli proporzjonali Cox aġġustat għall-varjabbli magħżula fl-istrategija tal-ġbir flimkien primarja: metastazi, kura b' docetaxel fil-fażi mHSPC. L-approċċ Efron intuża għall-manigġ ta' pariggi. HR <1 jiffavorixxi olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd.

^b Il-valur-p b'2 naħat ġie kkalkolat bl-użu ta' test log-rank stratifikat bl-istess varjabbli magħżula fl-istrategija tal-ġbir flimkien primarja.

^c Ikkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier.

Tabella 17 Analizi ta' sottogrupp ta' rPFS ivvalutat mill-investigatur - PROpel (DCO 30 ta' Lulju 2021)

	Olaparib/abiraterone	Placebo/abiraterone
Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni Radjoloġika (rPFS) minn valutazzjoni tal-investigatur		
Analizi Aggregati tas-Sottogrupp HRRm ^a		
HRRm	N=111	N=115
Number ta’ avvenimenti: Numru totali ta’ pazjenti (%)	43:111 (38.7)	73:115 (63.5)
Medjan (xhur)	NC	13.86
Proporzjon tal-periklu (95% CI) ^b	0.50 (0.34, 0.73)	
Mhux HRRm	N=279	N=273
Number ta’ avvenimenti: Numru totali ta’ pazjenti (%)	119:279 (42.7)	149:273 (54.6)
Medjan (xhur)	24.11	18.96
Proporzjon tal-periklu (95% CI) ^b	0.76 (0.60, 0.97)	
Analizi Aggregati tas-Sottogrupp BRCAm ^a		
BRCAm	N=47	N=38
Number ta’ avvenimenti: Numru totali ta’ pazjenti (%)	14:47 (29.8)	28:38 (73.7)

	Olaparib/abiraterone	Placebo/abiraterone
Medjan (xhur)	NC	8.38
Proporzjon tal-periklu (95% CI) ^b	0.23 (0.12, 0.43)	
Mhux BRCAm	N=343	N=350
Number ta' avvenimenti: Numru totali ta' pazjenti (%)	148:343 (43.1)	194:350 (55.4)
Medjan (xhur)	24.11	18.96
Proporzjon tal-periklu (95% CI) ^b	0.76 (0.61, 0.94)	

^a Sottogruppi aggregati ġew derivati minn ctDNA u gruppi bbażati fuq tessuti.

^b L-analizi twettqet bl-użu ta' mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox inklużi termini għall-grupp ta' trattament, il-fattur tas-sottogrupp, u l-interazzjoni ta' trattament b'sottogrupp. Intervall ta' kunfidenza kkalkulat bl-użu tal-metodu tal-probabbiltà tal-profil. HR ta' < 1 jiffavorixxi olaparib 300 mg bd.

Figura 18 PROpel: Plot ta' Kaplan-Meier tal-rPFS (investigatur evalwat) (maturità ta' 50 %) DCO 30 ta' Lulju 2021

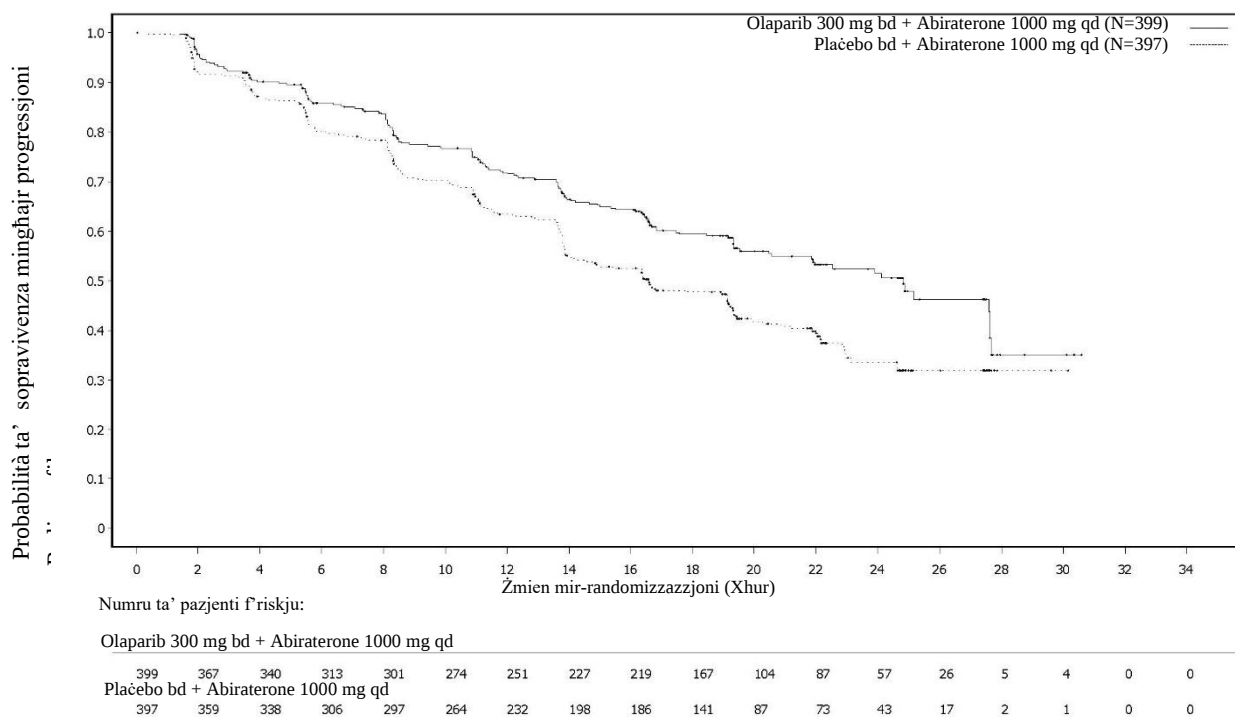
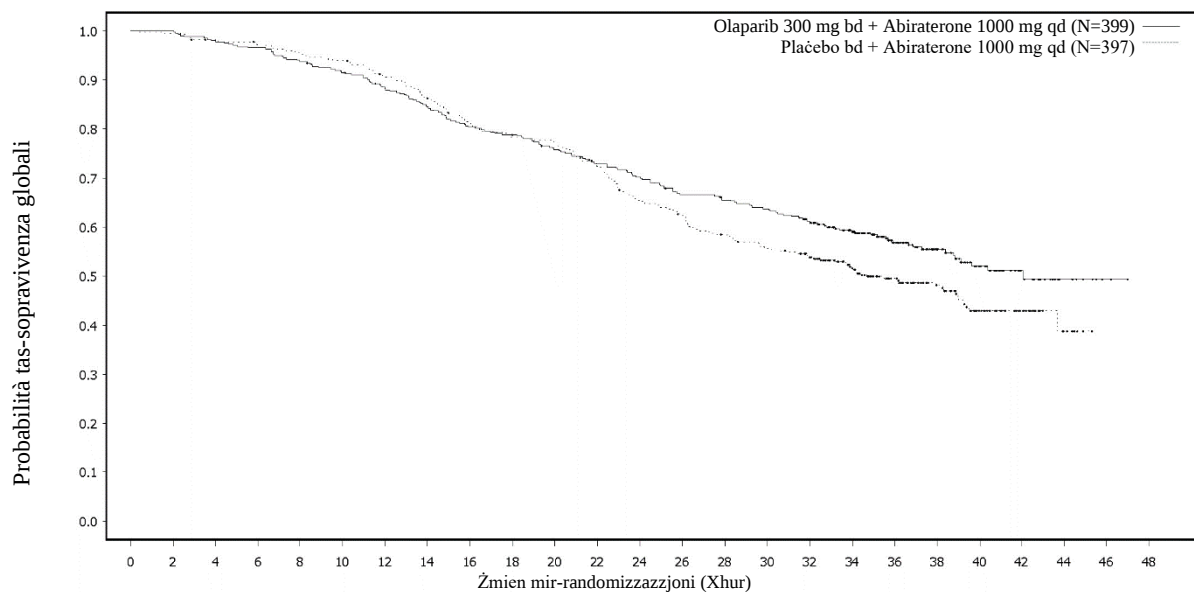


Figura 19 PROpel: Plot ta' Kaplan-Meier tal-OS (maturità taa' 48 %) DCO 12 ta' Ottubru 2022



Numru ta' pazjenti f'riskju:

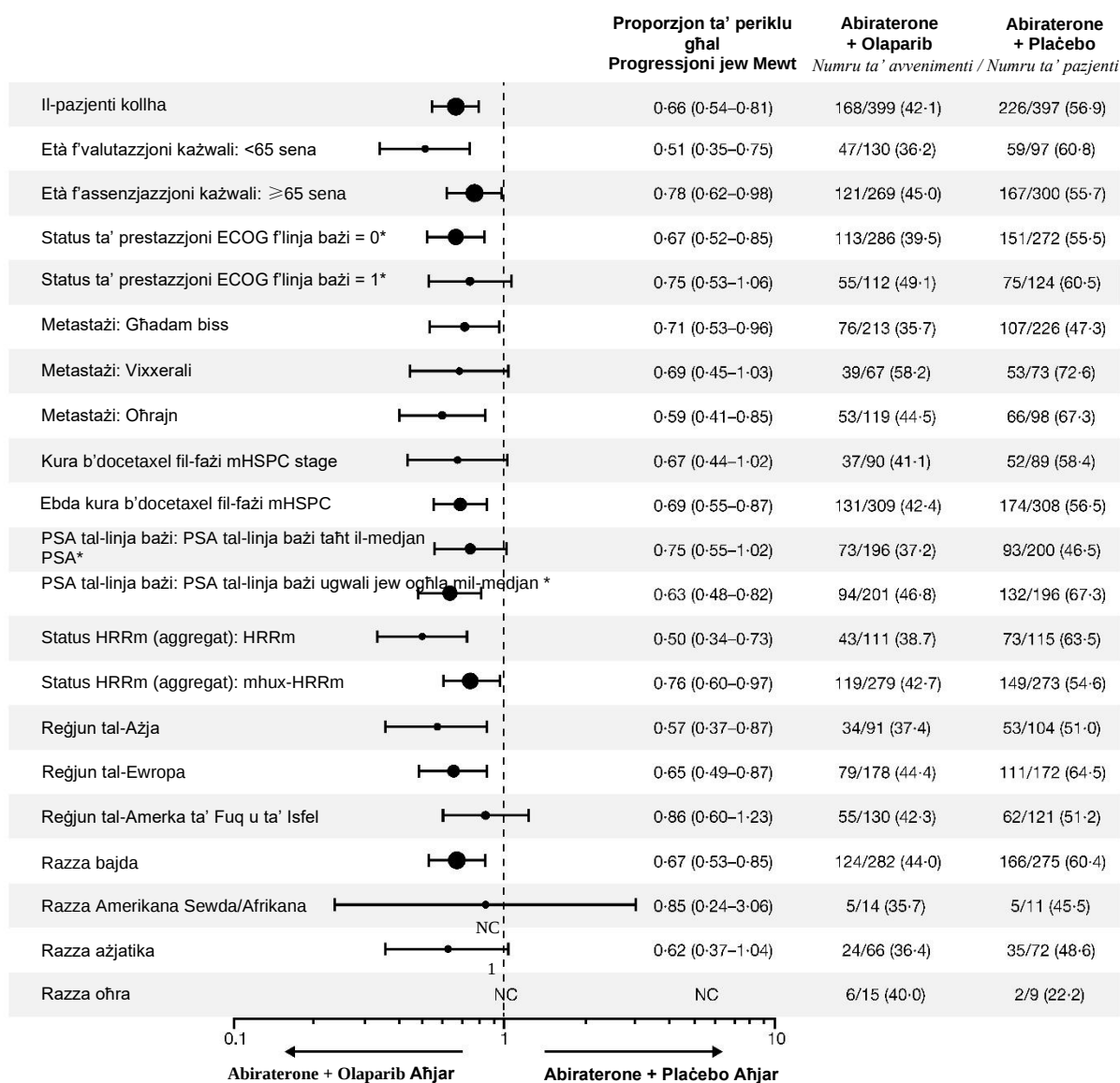
Olaparib 300 mg bd + Abiraterone 1000 mg qd

399 399 391 385 374 364 349 334 318 312 298 283 273 258 253 246 226 192 135 96 63 29 10 2 0

Placebo bd + Abiraterone 1000 mg qd

397 395 388 383 376 370 355 337 316 305 301 282 254 241 225 213 201 157 119 84 53 25 7 0 0

Figura 20 PROpel: Plot Forest ta' analiżi ta' subgrupp ta' rPFS (ivvalutat minn investigatur) (maturità ta' 50 %) DCO 30 ta' Lulju 2021



Kull analiżi tas-subgrupp saret bl-użu tal-mudell tal-perikli proporzjonali Cox li kien fih terminu għal trattament, għal fattur, u għal trattament skont l-interazzjoni tal-fattur. Proporzjon tal-periklu < 1 jimplika riskju iktar baxx ta' progressjoni fuq olaparib. Id-daqs ta' ċirku huwa proporzjonali għall-għadd ta' avvenimenti. Is-sottogruppi kollha f'din il-figura huma bbażati fuq data mill-eCRF.

*Jeskludi pazjenti minghajr valutazzjoni tal-linja bażi. CI: interval ta' fiduċja, ECOG: Grupp ta' Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant; HRRm: mutazzjoni tal-ġeni tat-tiswiġa tar-rikombinazzjoni omologa; mHSPC: kanċer metastatiku tal-prostata sensitiv għall-ormoni; NC: mhux kalkolabbli; PSA: antigen speċifiku għall-prostata.

Trattament ta' manutenzjoni tal-ewwel linja ta' kanċer endometrijali avvanzat jew rikorrenti b'riparazzjoni tad-disadattament proficjenti (pMMR).

Studju DUO-E

DUO-E kien studju ta' Fażi III randomizzat, multiċentriku, double-blind, ikkontrollat bi placebo ta' kimoterapija tal-ewwel linja bbażata fuq il-platinu flimkien ma' durvalumab, segwit minn durvalumab ma' olaparib jew minghajr f'pazjenti b'kanċer tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti. Il-pazjenti

ried ikollhom kanċer tal-endometriju f'wahda mill-kategoriji li ġejjin: marda fi Stadju III li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (marda li tista' titkejjel skont RECIST v1.1 wara kirurġija jew bijopsija dijanjostika), marda fi Stadju IV li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (bi jew mingħajr mard wara kirurġija jew bijopsija dijanjostika), jew rikorrenza ta' mard (mard li jista' jitkejjel jew li ma jistax jitkejjel skont RECIST v1.1) fejn il-potenzjal għat-trattament permezz ta' kirurġija wahedha jew flimkien magħha huwa batut. Għal pazjenti b'mard rikorrenti, kimoterapija minn qabel kienet permessa biss jekk kienet ġiet amministrata f'ambjent awżiljarju u kien hemm mill-inqas 12-il xahar mid-data tal-aħħar doża ta' kimoterapija mogħtija sad-data ta' rikaduta sussegwenti. L-istudju inkluda pazjenti b'karċinomi endometrijali epiteljali tal-istologiji kollha, inklużi karċinosarkomi. Pazjenti b'sarkoma endometrijali ġew esklużi.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istatus ta' riparazzjoni tad-disadattament defiċjenti tat-tessut tat-tumur (MMR) (profiċjenti versus defiċjenti), l-istatus tal-marda (rikorrenti vs li għadha kif ġiet dijanjostikata), u r-reġjun ġeografiku (l-Asja kontra l-bqija tad-dinja). Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1 għal wahda mill-fergħat li ġejjin:

- Fergħa 1 (Kimoterapija bbażata fuq il-platinu): kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 6 ċikli b'durvalumab placebo kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċewew durvalumab placebo kull 4 ġimgħat u pilloli olaparib placebo darbtejn kuljum bħala trattament ta' manteniment sal-progressjoni tal-marda.
- Fergħa 2 (Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab): Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 6 ċikli b'1 120 mg durvalumab kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċewew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimgħat b'pilloli ta' placebo olaparib darbtejn kuljum bħala trattament ta' manteniment sal-progressjoni tal-marda.
- Fergħa 3 (Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab + olaparib): Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta' 6 ċikli b'1 120 mg durvalumab kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċewew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimgħat b'pilloli olaparib 300 mg darbtejn kuljum bħala trattament ta' manteniment sal-progressjoni tal-marda.

Pazjenti li waqqfu xi prodott (olaparib/placebo jew durvalumab/placebo) għal raġunijiet oħra minbarra l-progressjoni tal-marda jistgħu jkomplu t-trattament bil-prodott l-iehor jekk ikun xieraq abbażi ta' kunsiderazzjonijiet ta' tossiċità u d-diskrezzjoni tal-investigatur.

It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-valutazzjoni tal-istatus tat-tumur saret kull 9 ġimgħat għall-ewwel 18-il ġimgħa relattiva għall-għażla każwali u kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Il-punt ta' tmiem primarju kien PFS, definit bħala żmien mir-randomizzazzjoni sal-progressjoni kif determinat minn valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1. Il-punti ta' tmiem sekondarji tal-effikaċja inkludew OS, ORR u DoR.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-popolazzjoni ITT, għal pazjenti trattati b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab + olaparib meta mqabbla ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu [HR=0.55 (95% CI: 0.43, 0.69)]. Fiż-żmien tal-analiżi tal-PFS, id-data interim tal-OS kienet 28% matura b'avvenimenti f'199 minn 718-il pazjent.

L-istatus tar-reparazzjoni ta' nuqqas ta' qbil (MMR) ġie ddeterminat ċentralment bl-użu ta' analiżi tal-panil tal-immunoistokimika tal-MMR. Minn total ta' 718-il pazjent randomizzati fl-istudju, 575 (80%) pazjent kellhom status ta' tumor profiċjenti għall-MMR (pMMR) u 143 (20%) pazjent kellhom status ta' tumor defiċjenti għall-MMR (dMMR).

Fost pazjenti bi status ta' tumor pMMR, il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta' trattament. Id-demografija bażi fost it-tliet fergħat kollha kienet

kif ġej: età medjana ta' 64 sena (firxa: 22 sa 86); 48% għandhom 65 sena jew aktar; 8% għandhom 75 sena jew aktar; 56% Bojod, 30% Azjatiċi, u 6% Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-karatteristiċi tal-mard kienu kif ġej: ECOG PS ta' 0 (69%) jew 1 (31%); 47% dijanjostikati godda u 53% mard rikorrenti. Is-sottotipi istoloġiċi kienu endometriojdi (54%), serużi (26%), karċinosarkoma (8%), epiteljali mhallta (4%), ċelluli ċari (3%), mhux differenzjati (2%), muċinużi (<1%), u oħrajn (3%).

Ir-riżultati f'pazjenti bi status ta' tumur pMMR huma miġbura fil-qosor f'Tabella 18 u f'Figura 21. Iż-żmien medjan ta' segwitu f'pazjenti ċċensurati bi status ta' tumur pMMR kien ta' 15.2-il xahar fil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab + olaparib u 12.8-il xahar fil-fergħa ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Fiż-żmien tal-analiżi tal-PFS, id-*data* interim tal-OS kienet 29% matura b'avvenimenti f'110 minn 383 pazjent.

Tabella 18 Sommarju tar-riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'kanċer endometrijali avanzat jew rikorrenti f'DUO-E (Pazjenti bi status ta' tumur pMMR)

	Kimoterapija bbażata fuq il- platinu + durvalumab + olaparib N=191	Kimoterapija bbażata fuq il- platinu N=192
PFS (skont valutazzjoni tel-investigatur) (DCO 12 ta’ April 2023)		
Numru ta’ episodji: Numru totali ta’ pazjenti (%)	108:191 (56.5)	148:192 (77.1)
Medjan ^a (95% CI), xhur	15.0 (12.4, 18.0)	9.7 (9.2, 10.1)
HR (95% CI)	0.57 (0.44, 0.73)	
OS ^b (DCO 12 ta’ April 2023)		
Numru ta’ episodji: Numru totali ta’ pazjenti (%)	46:191 (24.1)	64:192 (33.3)
Medjan ^a (95% CI), xhur	NR (NR, NR)	25.9 (25.1, NR)
HR (95% CI)	0.69 (0.47, 1.00)	
Rata ta’ rispons oġġettiv ^c (DCO 12 ta’ April 2023)		
Numru ta’ dawk li wieġbu oġġettivi: Numru totali ta’ pazjenti b’ marda miżurabbli fil-linja bażi (%)	90:147 (61.2)	92:156 (59.0)
Tul tar-rispons (DCO 12 ta’ April 2023)		
Medjan ^a (95% CI), xhur	18.7 (10.5, NR)	7.6 (7.1, 10.2)

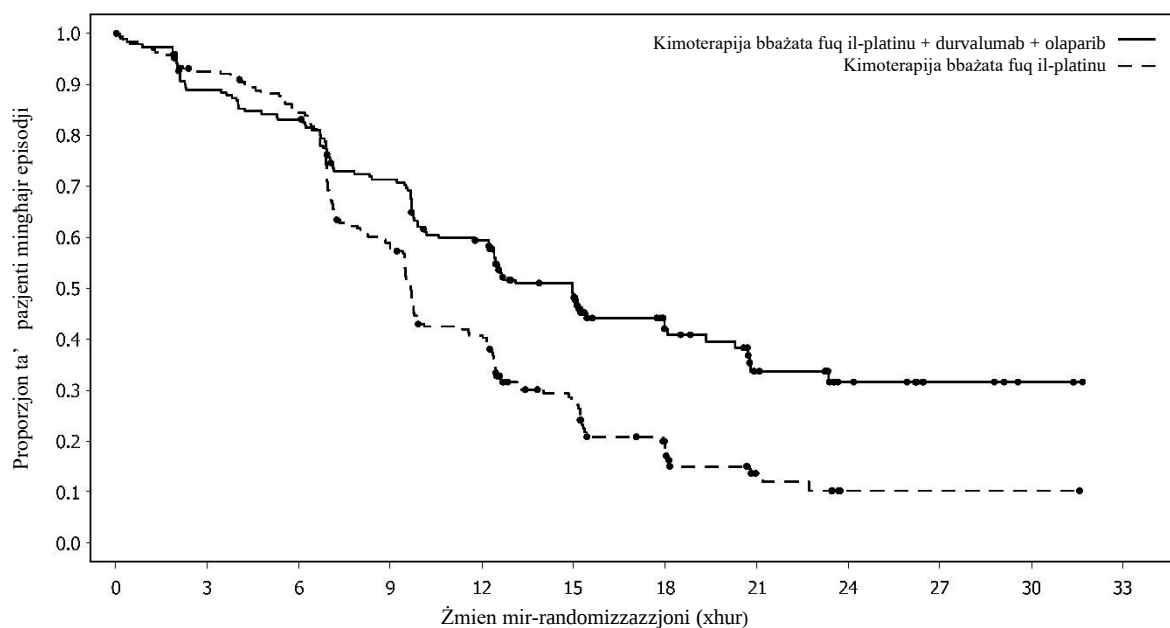
^aIkkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier

^bIbbażat fuq l-ewwel analiżi interim

^cRispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons komplut ikkonfermat jew rispons parzjali.

CI Intervall ta' Kunfidenza; DCO Punt ta' qtugħ tad-*data*; HR=Proporzjon ta' Periklu, NR=Ma Intlaħaqx; OS Sopravivenza globali; PFS Sopravivenza mingħajr progressjoni

Figura 21 DUO-E: Plott ta' Kaplan-Meier ta' PFS (Pazjenti bi status tat-tumur pMMR)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab + olaparib											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Fost pazjenti bi status ta' tumur pMMR, il-PFS HRs kienu 0.44 (95% CI: 0.31, 0.61) f'pazjenti bi status pozittiv ta' espressjoni PD-L1 (236/383; 62%) u 0.87 (95% CI: 0.59, 1.28) f'pazjenti bi status negattiv ta' espressjoni PD-L1 (140/383; 37%), għall-fergħa ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu + durvalumab + olaparib meta mqabbla mal-fergħa ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu. L-espressjoni PD-L1 pozittiva giet definita bħala pozittiva għall-erja tat-tumur (TAP) $\geq 1\%$.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Lynparza fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika, fil-karċinoma ovarika (minbarra tumuri rhabdomyosarcoma u taċ-ċellula ġerminali) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' olaparib bid-doża tal-pillola 300 mg hija kkaratterizzata minn tneħħija tal-plażma apparenti ta' ~ 7 L/h, volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' ~ 158 L u nofs ħajja terminali ta' 15-il siegħa. Fuq dożaġġ multiplu, ġie osservat proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' AUC ta' 1.8 u sa ċertu punt il-PK deher li huwa dipendenti fuq iż-żmien.

Assorbiment

Wara għoti orali ta' olaparib permezz tal-formulazzjoni tal-pillola (2 x 150 mg), l-assorbiment kien rapidu bil-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma medjani li ntlahqu tipikament 1.5 sigħat wara d-dożaġġ.

L-għoti flimkien mal-ikel dewwem ir-rata (t_{max} ittardjat b'2.5 sigħat u C_{max} imnaqqsa b'madwar 21%) iżda ma affettwax b'mod sinifikanti l-limitu tal-assorbiment ta' olaparib (AUC miżjuda b'8%). Konsegwentement, Lynparza jista' jittiehed mingħajr l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteina tal-plażma *in vitro* huwa madwar 82 % b'10 µg/mL li huwa madwar C_{max} .

In vitro, l-irbit tal-proteina tal-plażma fil-bniedem ta' olaparib kien dipendenti fuq id-doża; il-frazzjoni marbuta kienet madwar 91 % b'1 µg/mL, li naqset għal 82 % b'10 µg/mL u għal 70 % b'40 µg/mL. F'soluzzjonijiet ta' proteini ppurifikati, il-frazzjoni ta' olaparib marbuta mal-albumina kienet madwar 56%, li kienet indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' olaparib. Bl-użu tal-istess assaġġ, il-frazzjoni marbuta mal-glikoproteina alpha-1-acid kienet 29 % b'10 µg/mL b'tendenza ta' rbit imnaqqas b'konċentrazzjonijiet ogħla.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, CYP3A4/5 intwerew li huma l-enzimi primarjament responsabbli għall-metaboliżmu ta' olaparib (ara sezzjoni 4.5).

Wara dożaġġ orali ta' ¹⁴Colaparib għall-pazjenti nisa, olaparib mhux mibdul ammonta għall-maġġoranza tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma (70%) u kien il-komponent maġġuri li nstab kemm fl-awrina kif ukoll fl-ippurgar (15% u 6% tad-doża, rispettivament). Il-metaboliżmu ta' olaparib kien estensiv. Il-maġġoranza tal-metaboliżmu kien attribwit għal reazzjonijiet ta' ossidazzjoni b'numru ta' komponenti prodott li kienu għaddejjin minn konjugazzjoni ta' glucuronide jew tas-sulfat sussegwenti. Sa 20, 37 u 20 metabolit ġew identifikati fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, il-maġġoranza tagħhom jirrappreżentaw <1% tal-materjal dożat. Frazzjoni ta' piperazin-3-ol b'ċirku miftuħ, u żewġ metaboliti monoossigenati (kull wiehied ~10%) kienu l-komponenti maġġuri li jiċċirkolaw, b'wiehied mill-metaboliti monoossigenati li kien ukoll il-metabolit maġġuri fl-eskrezzjoni (6% u 5% tar-radjuattività fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament).

In vitro, olaparib iproduċa ftit/xejn inibizzjoni ta' UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, jew CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 jew 2E1 u mhuwiex mistenni li jkun inibitur dipendenti fuq iż-żmien klinikament sinifikanti ta' xi waħda minn dawn l-enzimi ta' CYP. Olaparib inibixxa UGT1A1 *in vitro*, madankollu, simulazzjonijiet PBPK jissuggerixxu li dan mhuwiex ta' importanza klinika. *In vitro*, olaparib huwa substrat tat-trasportatur tal-efflus P-gp, madankollu, dan aktarx mhuwiex ta' sinifikanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, id-data turi wkoll li olaparib mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP jew MRP2 u mhuwiex inibitur ta' OATP1B3, OAT1 jew MRP2..

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' ¹⁴Colaparib, ~86% tar-radjuattività dożata ġiet irkuprata fi żmien perjodu ta' għbir ta' 7 ijiem, ~44% mill-awrina u ~42% mill-ippurgar. Il-maġġoranza tal-materjal ġiet eliminata bħala metaboliti.

Popolazzjonijiet speċjali

F'analizi PK ibbażata fuq il-popolazzjoni, l-età tal-pazjent, is-sess, il-piż tal-ġisem, post tat-tumur jew ir-razza (inkluż pazjenti Bojod u Ġappuniżi) ma kinux kovarjati sinifikanti.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina 51 sa 80 ml/min), l-AUC żdiedet b'24 % u $s-C_{max}$ b'15 % meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Lynparza għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (tneħħija tal-kreatinina 31 sa 50 ml/min), l-AUC żdiedet b'44 % u $s-C_{max}$ b'26 % meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża ta' Lynparza għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (ara sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda data f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh A), l-AUC żdiedet bi 15 % u $s-C_{max}$ bi 13 % u f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (klassifikazzjoni Child-Pugh B), l-AUC żdiedet bi 8 % u $s-C_{max}$ naqset bi 13 % meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Lynparza għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2). M'hemm l-ebda data f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Klassifikazzjoni Child-Pugh C).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju biex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' olaparib f'pazjenti pedjatriki.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku minn doži ripetuti

Fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti sa perjodu ta' żmien ta' 6 xhur fil-firien u fil-klieb, doži orali ta' kuljum ta' olaparib ġew ittollerati tajjeb. L-organu fil-mira primarju maġġuri għat-tossicità fiż-żewġ speċi kien il-mudullun, b'tibdil assoċjat f'parametri ematoloġiċi periferali. Dan it-tibdil kien reversibbli fi żmien 4 ġimgħat mit-twaqqif tad-dożaġġ. Fil-firien, ġew innutati wkoll effetti degenerattivi minimi fuq l-apparat gastrointestinali. Dawn is-sejbiet saru f'esponimenti aktar baxxi minn dawk li deheru klinikament. Studju bl-użu ta' ċelluli tal-mudullun tal-bniedem urew ukoll li esponiment dirett għal olaparib jista' jirriżulta f'effett tossiku għaċ-ċelluli tal-mudullun f'assaggi *ex vivo*.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Olaparib ma wera l-ebda potenzjal mutageniku, iżda kien klastoġeniku f'ċelluli tal-mammiferi *in vitro*. Meta dożat oralment lill-firien, olaparib induċa mikronuklei fil-mudullun. Din il-klastoġenicità hija konsistenti mal-farmakoloġija magħrufa ta' olaparib u tindika potenzjal għal effett tossiku fil-bniedem.

Karċinogenicità

Ma ġewx konklużi studji dwar il-karċinogenicità b'olaparib.

Tossikoloġija riproduttiva

Fi studju dwar il-fertilità fin-nisa fejn il-firien ġew dożati sal-impjant, għalkemm ġie osservat estru estiż f'xi annimali, il-prestazzjoni tat-tgħammir u r-rata tat-tqala ma ġietx affettwata. Madankollu, kemm hemm ftit tnaqqis fis-sopravivenza embrijofetali.

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, u b'livelli ta' doži li ma induċewx tossicità materna sinifikanti, olaparib ikkawża sopravivenza embrijofetali mnaqqsa, piż tal-fetu mnaqqas u l-anormalitajiet tal-iżvilupp tal-fetu, inkluż malformazzjonijiet maġġuri fl-għajn (eż. anoftalmija, mikroftalmija), malformazzjoni vertebrali/tal-kustilji u anormalitajiet vixxerali u skeletali.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone

Silica, colloidal anhydrous

Mannitol

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola:

Hypromellose

Macrogol 400

Titanium dioxide (E171)

Ossidu tal-ħadid isfar (E172)

Ossidu tal-ħadid iswed (E172) (150 mg pilloli biss)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja mhux perforata tal-Alu/Alu li fiha 8 pilloli miksijin b'rita.

Pakketti tad-daqsijiet:

56 pillola miksija b'rita (7 folji).

Pakkett multiplu li fih 112 (2 pakketti ta' 56)-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/002 56 pillola miksija b'rita (100 mg)

EU/1/14/959/003 112-il pillola miksija b'rita (2 pakketti ta' 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 pillola miksija b'rita (150 mg)

EU/1/14/959/005 112-il pillola miksija b'rita (2 pakketti ta' 56) (150 mg)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Diċembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 1 ta' Ottubru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studji dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-effikaċja ta' olaparib bħala kura ta' manteniment wara l-kimoterapija tal-ewwel linja li fiha l-platinu f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji seruz ta' grad għoli b'mutazzjoni <i>BRCA</i>, l-MAH għandu jissottometti r-risultati tal-PFS2 aġġornata, OS u OS finali aġġornati tal-istudju D0818C00001 (SOLO1), studju ta' fażi III, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo u multiċentriku. Ir-rapport dwar l-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa:	Diċembru 2029
Studji dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata ulterjorment l-effikaċja fit-tul ta' olaparib flimkien ma' durvalumab għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer primarju tal-endometriju avanzat jew rikorrenti li huwa b'riparazzjoni tad-disadattament profiċjenti (pMMR) li l-marda tagħhom ma tkunx avanzat wara trattament tal-ewwel linja b'durvalumab f'kombinazzjoni ma' carboplatin u paclitaxel, il-MAH għandu jissottometti r-risultati tat-tieni analiżi interim tal-OS u l-analiżi finali tal-OS mill-istudju D9311C00001 (DUO-E), studju multiċentriku randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo ta' fażi III.	Tieni analiżi interim tal-OS: Diċembru 2025 Analiżi tal-OS finali: Diċembru 2026

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA PAKKETT MULTIPLU - inkluz il-kaxxa l-blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett multiplu: 112 (2 pakketti ta' 56)-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA PAKKETT MULTIPLU - inkluz il-kaxxa l-blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett multiplu: 112 (2 pakketti ta' 56)-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' ĠEWWA – minghajr il-kaxxa l-blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

56 pillola miksijin b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, m'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' ĠEWWA – minghajr il-kaxxa l-blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' olaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

56 pillola miksijin b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, m'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/959/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 100 mg pilloli
olaparib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lynparza 150 mg pilloli
olaparib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lynparza 100 mg pilloli miksijin b'rita

Lynparza 150 mg pilloli miksijin b'rita
olaparib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Lynparza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lynparza
3. Kif għandek tiehu Lynparza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lynparza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lynparza u għalxiex jintuża

X'inhu Lynparza u kif jahdem

Lynparza fih is-sustanza attiva olaparib. Olaparib huwa tip ta' medicina tal-kanċer li tissejjaħ inibitur PARP (inibitur tal-polimerażi poli [adenosine diphosphateribose]).

L-inibituri PARP jistgħu jeqirdu ċ-ċelluli tal-kanċer li ma jkunux tajbin biex isewwu l-ħsara fid-DNA. Dawn iċ-ċelluli tal-kanċer speċifiċi jistgħu jiġu identifikati:

- b'rispons għall-kimoterapija tal-platinu, jew
- billi jifittxew ġeni tat-tiswija tad-DNA bi ħsara, bħal ġeni *BRCA* (Kanċer tas-Sider, BReast CAncer).

Meta Lynparza jintuża flimkien ma' abiraterone (inibitur ta' sinjalazzjoni tar-riċettur ta' androgeni), il-kombinazzjoni tista' tgħin biex ittejjeb l-effett kontra l-kanċer fiċ-ċelloli tal-kanċer tal-prostata bil-ġeni ta' tiswija tad-DNA difettuż (eż., il-ġeni *BRCA*) jew mingħajrhom.

Għalxiex jintuża Lynparza

Lynparza jintuża għall-kura ta'

- **tip ta' kanċer tal-ovarji (b'mutazzjoni *BRCA*) li jkun irrisponda għall-ewwel kura b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu standard.**
 - Jintuża test biex jiddetermina jekk għandekx kanċer tal-ovarji b'mutazzjoni *BRCA*.
- **kanċer tal-ovarji li jkun irritorna (reġa' feġġ).** Dan jista' jintuża wara li l-kanċer ikun irrisponda għal kura preċedenti b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu standard.

- **tip ta' kanċer tal-ovarji (pożittiv għal HRD kif definit minn mutazzjoni *BRCA* jew instabbiltà ġenomika) li rrisponda għat-trattament tal-ewwel linja b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu standard u bevacizumab.** Lynparza jintuża flimkien ma' bevacizumab.
- **tip ta' kanċer tas-sider (mutazzjoni *BRCA*, *HER2*-negattiv) meta l-kanċer ma nfirixx għal partijiet oħra tal-ġisem u l-kura tkun se tingħata wara l-kirurġija (trattament wara l-kirurġija jissejjaħ terapija aġġuvanti).** Għandek tkun irċevejt mediċini tal-kimoterapija qabel jew wara l-kirurġija. Jekk il-kanċer tiegħek huwa pożittiv għar-riċettur tal-ormoni, it-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivi kura ormonali.
 - Jintuża test biex issir taf jekk għandekx kanċer tas-sider b'mutazzjoni *BRCA*.
- **tip ta' kanċer tas-sider (mutat *BRCA*, negattiv għall-*HER2*) li jkun infirex aktar mit-tumur oriġinali.** Inti għandek tkun irċevejt mediċini tal-kimoterapija jew qabel jew wara li jkun infirex il-kanċer tiegħek.
 - Jintuża test biex issir taf jekk għandekx kanċer tas-sider mutat *BRCA*.
- **tip ta' kanċer tal-frixa (b'mutazzjoni *BRCA*) li rrisponda għall-ewwel trattament b'kimoterapija standard ibbażata fuq il-platinu.**
 - Jintuża test biex issir taf jekk għandekx kanċer tal-frixa b'mutazzjoni *BRCA*.
- **tip ta' kanċer tal-prostata (b'mutazzjoni *BRCA*) li jkun infirex lil hinn mit-tumur oriġinali u ma jibqax jirrispondi għat-trattament mediku jew kirurġiku għal testosterone aktar baxx.** Inti suppost haċt ċerti trattamenti ormonali, bħal enzalutamide jew abiraterone acetate.
 - Jintuża test biex issir taf jekk għandekx kanċer tal-prostata b'mutazzjoni *BRCA*.
- **tip ta' kanċer tal-prostata li nfirix għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku) lil hinn mit-tumur oriġinali u li ma għadux jirrispondi għal trattament mediku jew kirurġiku li jbaxxi t-testosterone.** Lynparza jintuża flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer imsejja abiraterone, flimkien mal-mediċina ta' sterojdi, prednisone jew prednisolone.
- **tip ta' kanċer tal-utru (kanċer tal-endometriju MMR profiċjenti) li jkun infirex lil hinn mit-tumur oriġinali jew li jkun reġa' feġġ (rikadut).** Lynparza jintuża flimkien ma' durvalumab jekk il-kanċer ma jkunx avvanza wara l-kura inizjali b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) flimkien ma' durvalumab.
 - Jintuża test biex wiehed isir jaf jekk għandekx kanċer endometrijali b'MMR profiċjenti.

Meta Lynparza jingħata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer huwa importanti li taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lynparza

Tihux Lynparza

- jekk inti allergiku għal olaparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti qed tredda' (ara sezzjoni 2 ta' hawn taħt għal aktar informazzjoni).

Tihux Lynparza jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Lynparza.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel u waqt il-kura b'Lynparza

- jekk ikollok għadd taċ-ċelluli tad-demmm baxx waqt l-ittestjar. Dan jista' jkun għadd baxx għaċ-ċelluli ħomor jew bojod tad-demmm jew għadd baxx tal-pjastrini. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar dawn l-effetti sekondarji, inkluż is-sinjali u s-sintomi li għandek toqgħod attenta għalihom (pereżempju, deni jew infezzjoni, tbenġil jew fsada). F'każijiet rari, dawn jistgħu jkunu sinjal ta' problemi aktar serji bil-mudullun bħal "sindrome majelodisplastiku" (MDS, myelodysplastic syndrome) jew "lewkimja majelojda akuta" (AML, acute myeloid leukaemia). Meta Lynparza jintuża flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer (durvalumab), għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm jista' jkun sinjal ta' "aplasija pura taċ-ċelluli ħomor" (PRCA), kundizzjoni li fiha ma jiġux prodotti ċelluli ħomor tad-demmm, jew "anemija emolitika awto-immuni" (AIHA), tkissir eċċessiv taċ-ċelluli ħomor tad-demmm.
- jekk tesperjenza xi sintomi godda jew li jiggravaw ta' qtugħ ta' nifs, sogħla jew tharħir. Numru żgħir ta' pazjenti kkurati b'Lynparza rrapportaw infjammazzjoni tal-pulmun (pnewmonite). Il-pulmonite hija kondizzjoni serja li spiss tista' tehtieg kura l-isptar.
- jekk ikollok xi sintomi ta' uġiġħ jew nefha estrema godda jew li jmorru għall-aġħar, qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, nifs li huwa aktar mgħaġġel min-normal jew qalb thabbat aktar min-normal. Numru żgħir ta' pazjenti trattati b'Lynparza ġew irrapportati li jiżviluppaw embolu tad-demmm f'vina profonda, ġeneralment fir-riglejn (trombozi tal-vini), jew demmm magħqud fil-pulmun (embolizmu pulmonari).
- jekk tinnota sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina skura anormali (kulur kannella), uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-parti tal-istonku tiegħek (addome), għeja, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu jew dardir mhux spjegat u rimettar ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih peress li dan jista' jindika problemi fil-fwied tiegħek.

Jekk taħseb li waħda minn dawn tista' tapplika għalik, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel u waqt il-kura b'Lynparza.

Testijiet u eżamijiet

It-tabib tiegħek se jeżamina d-demmm tiegħek qabel u waqt il-kura b'Lynparza.

Int se jkollok test tad-demmm

- qabel il-kura
- kull xahar għall-ewwel sena tal-kura
- f'intervalli regolari li jiġu deċiżi mit-tabib tiegħek wara l-ewwel sena tal-kura.

Jekk l-għadd tad-demmm tiegħek jaqa' għal livell baxx, int jista' jkollok bżonn trasfużjoni tad-demmm (fejn tinghata demmm għdid jew prodotti bbażati fuq id-demmm minn donatur).

Mediċini oħra u Lynparza

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini erbali. Dan minhabba li Lynparza jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, mediċini oħrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Lynparza .

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew qed tippjana li tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin

- xi mediċini oħra kontra l-kanċer
- vaċċin jew mediċina li jrażżnu lis-sistema immuni, peress li jista' jkollok bżonn tiġi mmonitorjat mill-qrib
- itraconazole, fluconazole użati għal infezzjonijiet fungali
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin użati għal infezzjonijiet batteriċi
- inibituri tal-protease intensifikati b'ritonavir jew cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz użati għal infezzjonijiet virali, inkluż l-HIV

- rifampicin, rifapentine, rifabutin użati għal infezzjonijiet batteriċi, inkluż it-tuberkulożi (TB, tuberculosis)
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital użati bħala sedattiv jew biex jikkuraw l-aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija) u l-epilessija
- rimedji erbali li fihom St John's Wort (Hypericum perforatum) użata prinċipalment għad-dipressjoni
- digoxin, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan użati biex jikkuraw kondizzjonijiet tal-qlab jew pressjoni għolja tad-demm
- bosentan - użat biex jikkura ipertensjoni arterjali pulmonari
- statini, pereżempju simvastatin, pravastatin, rosuvastatin użati biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol fid-demm
- dabigatran – użat biex iraqqaq id-demm
- glibenclamide, metformin, repaglinide użati biex jikkuraw id-dijabete
- alkaloidi tal-ergotina użati biex jikkuraw il-migranji u l-uġiġħ ta' ras
- fentanyl użat biex jikkura l-uġiġħ tal-kanċer
- pimozone, quetiapine użati biex jikkuraw problemi tas-saħħa mentali
- cisapride użat biex jikkura problemi fl-istonku
- kolkiċina – użata biex tikkura l-gotta
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus użati biex jissoppressaw is-sistema immuni
- methotrexate użat biex jikkura l-kanċer, l-artrite rewmatojde u l-psorjażi.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini ta' hawn fuq jew xi medicina oħra. Il-medicini elenkati hawn jistgħu ma jkunux l-uniċi li jistgħu jaffettwaw lil Lynparza.

Lynparza ma' xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiġi kkurata b'Lynparza. Dan jista' jaffettwa l-mod kif taħdem il-medicina.

Kontraċezzjoni, tqala u treddiġħ

Pazjenti nisa

- M'għandekx tieħu Lynparza jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila. Dan minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.
- M'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-medicina. Jekk attiva sesswalment, inti għandek tuża żewġ metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tieħu din il-medicina u għal 6 xhur wara li tieħu l-aħħar doża ta' Lynparza. Mhux magħruf jekk Lynparza jaffettwax l-effettività ta' xi kontraċettivi ormonali. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kontraċettiv ormonali, peress li t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ż-żieda ta' metodu ta' kontraċettiv mhux ormonali.
- Inti għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda Lynparza, fi żminijiet regolari waqt il-kura u 6 xhur wara li tieħu l-aħħar doża ta' Lynparza. Jekk toħroġ tqila matul dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Mhux magħruf jekk Lynparza jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Treddax jekk qed tieħu Lynparza u għal xahar wara li tieħu l-aħħar doża ta' Lynparza. Jekk qed tippjana li tredda', għid lit-tabib tiegħek.

Pazjenti rġiel

- Għandek tuża kondom meta jkollok x'taqsam sesswalment ma' siehba, anki jekk hija tqila, waqt li tkun qed tieħu Lynparza u għal 3 xhur wara li tieħu l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Lynparza jgħaddix fis-semen.
- Is-sieħba tiegħek ukoll għandha tuża metodu xieraq ta' kontraċezzjoni.
- M'għandekx tagħti l-isperma waqt li tkun qed tieħu Lynparza u għal 3 xhur wara li tieħu l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Lynparza jista' jinfluwenza l-hila tieghek biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok sturduta, dgħajfa jew għajjen waqt li tkun qed tiehu Lynparza, issuqx jew tużax għodod jew magni.

Informazzjoni dwar ingredjenti oħra f'din il-medicina

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 100 mg jew 150 mg, jiġifieri hija essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Lynparza

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib mal-ispiżjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kif għandek tiehdu

- Ibla' Lynparza pilloli shaħ, mal-ikel jew mingħajru.
- Hu Lynparza darba filgħodu u darba filgħaxija.
- Tomgħodx, tkissirx, thollx jew taqsamx il-pilloli peress li dan jista' jaffettwa kemm il-medicina tidhol malajr f'gismek.

Kemm għandek tiehu

- It-tabib tieghek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli ta' Lynparza. Huwa importanti li tiehu d-doża rakkomandata kollha kuljum. Ibqa' aghmel hekk sakemm jgħidlek it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier.
- Id-doża rakkomandata tas-soltu hija ta' 300 mg (2 x 150 mg pilloli) darbtejn kuljum - total ta' 4 pilloli kuljum.

It-tabib tieghek jista' jippreskrivi doża differenti jekk

- inti għandek problemi bil-kliwi tieghek. Inti se tintalab tiehu 200 mg (2 x 100 mg pilloli) darbtejn kuljum – total ta' 4 pilloli kuljum.
- inti qed tiehu ċerti medicini li jistgħu jaffettwaw lil Lynparza (ara sezzjoni 2).
- inti jkollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu Lynparza (ara sezzjoni 4). It-tabib tieghek jista' jbaxxi d-doża tieghek jew iwaqqaf il-kura, jew għal żmien qasir jew b'mod permanenti.

Jekk tiehu Lynparza aktar milli suppost

Jekk tiehu Lynparza aktar mid-doża normali tieghek, ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Lynparza

Jekk tinsa tiehu Lynparza, hu d-doża normali tieghek li jmiss fil-hin skedat tagħha. M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ doži fl-istess hin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wahda milli ġejjin

Effetti sekondarji rrapportati fi studji kliniċi f'pazjenti li jirċievu Lynparza waħdu:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- qtugħ ta' nifs, thossok għajjen hafna, ġilda pallida jew taħbit tal-qalb mgħaġġel – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija).

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

- reazzjonijiet allergiċi (eż. horriqija, diffikultà biex wiehed jiehu nifs jew biex jibla', sturdament li huma sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva).
- raxx bil-ħakk jew ġilda minfuħa u ħamra (dermatite).
- problemi serji bil-mudullun (sindrome majelodisplastika jew lewkimja tal-majelojda akuta). Ara sezzjoni 2.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- thossok ma tiflahx (nawsja)
- tkun ma tiflahx (tirremetti)
- thossok għajjena jew dgħajfa (għeja)
- indigestjoni jew ħruq ta' stonku (disepsja)
- telf ta' aptit
- uġiġħ ta' ras
- tibdil fit-togħma tal-ikel (disgewżja)
- thossok storduta
- sogħla
- qtugħ ta' nifs (dispnea)
- dijarea - jekk issir severa, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji **komuni hafna** li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm

- għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demm (lewkopenija jew newtopenija) li jista' jnaqqas il-ħila tiegħek biex tiġġieled infezzjoni u jista' jkun assoċjat mad-deni.

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- raxx
- ħalq misluħ (stomatite)
- uġiġħ fil-parti tal-istonku taħt il-kustilji (uġiġħ fil-parti addominali ta' fuq)
- demm magħqud f'vina profonda, normalment fir-riglejn (trombozi tal-vini) li jista' jikkawża sintomi bħal uġiġħ jew nefħa tar-riglejn, jew demm magħqud fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) li jista' jikkawża sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, nifs li huwa aktar mgħaġġel min-normal jew qalb tħabbat aktar min-normal.

Effetti sekondarji **komuni** li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm

- għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (limfopenija) li jista' jnaqqas il-ħila tiegħek li tiġġieled infezzjoni u li jista' jkun assoċjat ma' deni
- nuqqas fin-numru tal-plejtlits fid-demm (tromboċitopenija) - tista' tinnota s-sintomi li ġejjin
 - tbengil jew fsada għal żmien itwal mis-soltu jekk twegġa'
- zieda fil-kreatinina fid-demm - dan it-test jintuża biex jiġi eżaminat kif qed jaħdmu l-kliwi tiegħek.
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied.

Effetti sekondarji **mhux komuni** li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm

- zieda fid-daqs taċ-ċelluli ħomor tad-demm (mhux assoċjata ma' xi sintomu).

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000):

- nefħa tal-wiċċ (anġjoedema).
- infjammazzjoni bl-uġiġħ tat-tessut tax-xaħam taħt il-ġilda (eritema nodosum).

Mhux maghruf (ma jistax jigi stmat minn data disponibbli)

- sinjali ta' problemi fil-fwied, bhal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra), dardir jew rimettar, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-parti tal-istonku tiegħek (addome), awrina skura (kulur kannella), tħossok inqas għu mis-soltu, għeja.

Effetti sekondarji rrapportati fi studju kliniku b'pazjenti li rċewew Lynparza flimkien ma' durvalumab wara kura inizjali b'kimoterapija (carboplatin u paclitaxel) b'durvalumab, li sehhew bi frekwenza oghla milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu Lynparza waħdu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-dem (trombocitopenija) - tista' tinnota s-sintomi li ġejjin
 - tbenġil jew fsada għal tul ta' żmien aktar mis-soltu jekk twegġa' lilek innifsek
- raxx

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10) effetti sekondarji meta Lynparza jintuża flimkien ma' durvalumab

- reazzjonijiet allergiċi (eż. urtikarja, diffikultà biex tieħu n-nifs jew tibra', sturdament li huma sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva).

Barra minn hekk, l-effett sekondarju li ġej kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu Lynparza flimkien ma' durvalumab:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- nuqqas ta' produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-dem (aplasija pura ta' ċelluli ħomor) li jistgħu jkunu assoċjati ma' sintomi ta' qtugħ ta' nifs, għeja, ġilda pallida jew taħbit mgħaġġel tal-qalb.

It-tabib tiegħek se jittestja d-dem tiegħek kull xahar għall-ewwel sena tal-kura u f'intervalli regolari wara dan. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk ikun hemm xi tibdil fit-test tad-dem tiegħek li jista' jkun jeħtieġ il-kura.

Jekk tinnota xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lynparza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lynparza

Is-sustanza attiva hi olaparib.

- Kull Lynparza 100 mg pillola miksija b'rita fiha 100 mg olaparib.
- Kull Lynparza 150 mg pillola miksija b'rita fiha 150 mg olaparib.

Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma

- Qalba tal-pillola: copovidone, silica colloidal anhydrous, mannitol, sodium stearyl fumarate.
- Kisja tal-pillola: hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172) (150 mg pilloli biss).

Ara sezzjoni 2 “Informazzjoni dwar ingredjenti oħra f' din il-medicina”.

Kif jidher Lynparza u l-kontenut tal-pakkett

Lynparza 100 mg pilloli huma pilloli miksijin b'rita sofor għal sofor skuri, ovali, bikonvessi, immarkati b'“OP100” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Lynparza 150 mg pilloli huma pilloli miksijin b'rita ħodor għal ħodor/griži, ovali, bikonvessi, immarkati b'“OP150” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Lynparza jiġi fornuta f'pakketti li fihom 56 pillola miksija b'rita (7 folji ta' 8 pilloli kull waħda), jew pakketti multipli li fihom 112 (2 pakketti ta' 56)-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Il-Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Malta

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

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 (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836