

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur 0,24 mg natríum í hverri 100 mg töflu og 0,35 mg natríum í hverri 150 mg töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Krabbamein í eggjastokkum

Lynparza er ætlað til einlyfjameðferðar sem:

- viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið (FIGO stig III og IV) *BRCA1/2*-stökkbreytt (kímlínu og/eða líkamsfrumu) þekjufrumukrabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar sem byggist á platínu.
- viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum eftir bakslag platínunæms þekjufrumukrabbameins af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu.

Lynparza í samsettri meðferð með bevacizumabi er ætlað sem:

- viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið (FIGO stig III og IV) þekjufrumukrabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar sem byggist á platínu ásamt bevacizumabi og þar sem krabbameinið tengist jákvæðri stöðu á skertri samstæðri endurröðun (HRD, homologous recombination deficiency), skilgreint þannig að annaðhvort *BRCA1/2* stökkbreyting og/eða óstöðugleiki erfðamengis er til staðar (sjá kafla 5.1).

Brjóstakrabbamein

Lynparza er ætlað til:

- einlyfjameðferðar eða ásamt innkirtlameðferð sem viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-neikvætt, áhættumikið brjóstakrabbamein á frumstigi og BRCA1/2 stökkbreytingu í kímlínu, sem áður hafa fengið krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð fyrir eða eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.2 og 5.1).
- einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með BRCA1/2 stökkbreytingu í kímlínu, með HER2 neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjúklingar skulu áður hafa fengið meðferð með antracyklíni og taxanlyfi annaðhvort sem viðbótarmeðferð fyrir eða eftir skurðaðgerð eða þegar meinvörp voru til staðar nema að þessar meðferðir hafi ekki hentað sjúklingnum (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum með hormónajákvætt (HR-positive) brjóstakrabbamein skal sjúkdómurinn einnig hafa versnað á eða eftir fyrri innkirtlameðferð eða ef innkirtlameðferð er ekki talin eiga við.

Kirtilkrabbamein í brisi

Lynparza er ætlað sem einlyfja viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með *BRCA1/2* stökkbreytingar í kímlínu, með kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum, þar sem sjúklingum hefur ekki versnað eftir að minnsta kosti 16 vikna meðferð sem byggist á platínu, sem fyrstavals krabbameinslyfjameðferð.

Krabbamein í blöðruhálskirtli

Lynparza er ætlað:

- til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (castration-resistant) (mCRPC) og með BRCA1/2 stökkbreytingar (kímlínu- og/eða líkamsfrumu) sem hefur versnað eftir fyrri meðferð sem innihélt nýtt hormónalyf.
- ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni sem meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð þegar krabbameinslyfjameðferð á ekki við (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Val á sjúklingum

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við BRCA-stökkbreyttu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum:

Áður en fyrstavals viðhaldsmeðferð með Lynparza er hafin við þekjufrumukrabbameini af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu, verða sjúklingar að vera með staðfestar skaðlegar eða grun um skaðlegar kímlínu- og/eða líkamsfrumu stökkbreytingar í brjóstakrabbameinsnæmum genum (*BRCA*) 1 og 2 með gildaðri prófunaraðferð.

Viðhaldsmeðferð platinunæms krabbameins í eggjastokkum eftir bakslag:

Ekki þarf að prófa fyrir *BRCA1/2* áður en Lynparza er notað sem einlyfja viðhaldsmeðferð bakslags þekjufrumukrabbameins af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbameins í lífhimnu hjá þeim sem eru með algjöra svörun eða svörun að hluta til fyrir meðferð sem byggist á platínu.

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við HRD jákvæðu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum ásamt bevacizumabi:

Áður en fyrstavals viðhaldsmeðferð með Lynparza og bevacizumabi er hafin við þekjufrumukrabbameini af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbameini í lífhimnu, verða sjúklingar að vera með staðfesta annaðhvort skaðlega eða grun um skaðlega *BRCA1/2* stökkbreytingu og/eða óstöðugleika erfðamengis með gildaðri prófunaraðferð (sjá kafla 5.1).

Viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð við áhættumiklu brjóstakrabbameini á frumstigi með BRCA stökkbreytingu í kímlínu

Áður en meðferð með Lynparza er hafin sem viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð við HER2-neikvæðu, áhættumiklu brjóstakrabbameini á frumstigi verða sjúklingar að vera með staðfesta skaðlega eða grun um skaðlega BRCA1/2 stökkbreytingu með gildaðri prófunaraðferð (sjá kafla 5.1).

Einlyfjameðferð við gBRCA1/2-stökkbreyttu HER2-neikvæðu brjóstakrabbameini með meinvörpum: Þegar um er að ræða húðþekjuvaxtarþáttar 2 (HER2)-neikvætt brjóstakrabbamein staðbundið langt gengið eða með meinvörpum og brjóstakrabbameinsnæma stökkbreytingu í kímlínu (gBRCA1/2) verða sjúklingar að vera með staðfesta skaðlega eða grun um skaðlega gBRCA1/2 stökkbreytingu áður en meðferð með Lynparza er hafin. Staða gBRCA1/2 stökkbreytinga skal ákvörðuð á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi með því að nota gildaða prófunaraðferð. Upplýsingar sem sýna klíniska gildingu á BRCA1/2 prófi fyrir brjóstakrabbamein eru sem stendur ekki fyrirbyggjandi.

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við gBRCA-stökkbreyttu kirtilkrabbameini í brisi með meinvörpum: Þegar um er að ræða fyrstavals viðhaldsmeðferð við BRCA1/2 kímlínustökkbreyttu kirtilkrabbameini í brisi með meinvörpum verða sjúklingar að vera með staðfesta skaðlega eða grun um skaðlega gBRCA1/2 stökkbreytingu áður en meðferð með Lynparza hefst. Staða gBRCA1/2 stökkbreytinga skal ákvörðuð á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi að nota gildaða prófunaraðferð. Upplýsingar sem sýna klíniska gildingu á BRCA1/2 prófi fyrir kirtilkrabbamein í brisi eru sem stendur ekki fyrirbyggjandi.

Einlyfjameðferð við BRCA1/2 stökkbreyttu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð:

Áður en meðferð með Lynparza er hafin verða sjúklingar með BRCA1/2 stökkbreytt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, að vera með staðfesta skaðlega eða grun um skaðlega BRCA1/2 stökkbreytingu (með því að nota annaðhvort æxlis- eða blóðsýni) (sjá kafla 5.1). Staða BRCA1/2 stökkbreytinga skal ákvörðuð á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi að nota gildaða prófunaraðferð.

Meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni:

Ekki þarf að framkvæma erfðapróf áður en Lynparza er notað ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni til að meðhöndla sjúklinga með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð.

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

Skammtar

Lynparza er fáanlegt sem 100 mg og 150 mg töflur.

Ráðlagður skammtur af Lynparza sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með bevacizumabi við eggjastokkrabbameini eða ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni við krabbameini í blöðruhálskirtli eða samhliða innkirtlameðferð er 300 mg (tvær 150 mg töflur) tvisvar á dag, jafngildir 600 mg heildardagskammti. Tafla með 100 mg er fáanleg til skammtaminnkunar.

Lynparza einlyfjameðferð

Sjúklingar með bakslag platinunæms þekjufrumkrabbameins af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu sem svara (algjör svörun eða svörun að hluta til) krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platinu skulu hefja meðferð með Lynparza eigi síðar en 8 vikum eftir að síðasti skammtur af platinumeðferðinni klárast.

Lynparza í samsettri meðferð með bevacizumabi

Þegar Lynparza er notað í samsettri meðferð með bevacizumabi sem fyrstavals viðhaldsmeðferð við þekjufrumkrabbameini af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbameini í lífhimnu

eftir lok fyrstavals meðferðar sem byggist á plátínu með bevacizumabi, er skammtur bevacizumabs 15 mg/kg einu sinni á 3 vikna fresti. Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab (sjá kafla 5.1).

Lynparza samhliða innkirtlameðferð

Fyrir ráðlagða skammta er vísað í samantekt á eiginleikum lyfjanna sem eru notuð í innkirtlameðferð (aromatasahemlar/and-estrógen og/eða LHRH).

Lynparza ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni

Þegar Lynparza er notað ásamt abirateroni til að meðhöndla sjúklinga með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, er skammtur abiraterons 1.000 mg til inntöku einu sinni á dag (sjá kafla 5.1). Gefa skal abirateron með 5 mg af prednisoni eða prednisoloni til inntöku tvisvar á dag. Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir abirateron.

Lengd meðferðar

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við BRCA-stökkbreyttu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum:

Sjúklingar geta haldið áfram meðferð fram að myndgreindri versnun sjúkdómsins, óásættanlegar eiturverkunar eða í allt að 2 ár ef það eru engin merki um sjúkdóminn með myndgreiningu eftir 2 ára meðferð. Sjúklingar með staðfestan sjúkdóm eftir 2 ár, sem að mati meðferðarlæknis geta haft frekari ávinning af áframhaldandi meðferð, geta fengið meðferð lengur en í 2 ár.

Viðhaldsmeðferð platinunæms krabbameins í eggjastokkum með bakslagi:

Fyrir sjúklinga eftir bakslag platinunæms þekjufrumukrabbameins af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu er mælt með að meðferðinni sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum.

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við HRD jákvæðu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum ásamt bevacizumabi:

Sjúklingar geta haldið áfram meðferð með Lynparza fram að myndgreindri versnun sjúkdómsins, að óásættanlegri eiturverkun eða í allt að 2 ár ef það eru engin merki um sjúkdóminn með myndgreiningu eftir 2 ára meðferð. Sjúklingar með staðfestan sjúkdóm eftir 2 ár, sem að mati meðferðarlæknis geta haft frekari ávinning af áframhaldandi meðferð með Lynparza, geta fengið meðferð lengur en í 2 ár. Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab varðandi ráðlagða heildarmeðferðarlengd sem er að hámarki 15 mánuðir, þar með talið tími í samsettri meðferð með krabbameinslyfi og sem viðhaldsmeðferð (sjá kafla 5.1).

Viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð við áhættumiklu brjóstakrabbameini á frumstigi með BRCA stökkbreytingu í kímlínu

Mælt er með að veita sjúklingum meðferð í allt að 1 ár eða fram að endurkomu sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum, hvert sem á sér stað fyrst.

Einlyfjameðferð við gBRCA1/2-stökkbreyttu HER2-neikvæðu brjóstakrabbameini með meinvörpum:

Mælt er með að meðferð sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi endurtekinnar viðhaldsmeðferðar með Lynparza í kjölfarið á fyrsta eða síðara bakslagi hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli. Engin gögn um verkun og öryggi eru fyrirliggjandi um endurmeðferð á brjóstakrabbameinssjúklingum (sjá kafla 5.1).

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við gBRCA-stökkbreyttu kirtilkrabbameini í brisi með meinvörpum:

Mælt er með að meðferð sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum.

Einlyfjameðferð við BRCA1/2 stökkbreyttu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð:

Mælt er með að meðferð sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms eða að óásættanlegri eiturverkun. Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð (medical castration) með hliðstæðu við leysiormón gulbúshormóns (LHRH) meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni:

Mælt er með að meðferð sé haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms eða að óásættanlegri eiturverkun þegar Lynparza er notað ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni. Halda skal áfram meðferð með hliðstæðu við leysiormón gónadótrópíns (GnRH) meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum, eða sjúklingar skulu hafa gengist undir brotnám beggja eistna. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir abirateron.

Engin gögn um verkun og öryggi eru fyrirbyggjandi um endurtekna meðferð með Lynparza hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli (sjá kafla 5.1).

Skammtur sem gleymist

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

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana

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

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

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

Skammtaaðlögun vegna samhliðanotkunar með CYP3A hemlum

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Sjúklingar af öðrum kynþætti en hvítum

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

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lynparza hjá börnum og unglíngum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lynparza er ætlað til inntöku.

Lynparza töflur á að gleypa í heilu lagi og ekki á að tyggja, mylja, leysa upp eða skipta þeim. Lynparza töflur má taka án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á blóð

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

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

Mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði

Heildartíðni mergrangvaxtarheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis (MDS/AML) hjá sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum með Lynparza eingöngu, þ.m.t. langtíma lifunareftirfylgni, var $<1,5\%$, tíðni var hærri hjá sjúklingum með *BRC1m* platínunæmt krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið bakslag og sem höfðu fengið að minnsta kosti tvær krabbameinslyfjameðferðir með platínu og var fylgt eftir í allt að 5 ár (sjá kafla 4.8). Reyndust flest tilvikin banvæn. Meðferðarlengd með olaparibi hjá sjúklingum sem fengu MDS/AML var á bilinu < 6 mánuðir til > 4 ár.

Ef grunur er um MDS/AML skal vísa sjúklingnum til blóðsjúkdómalæknis til frekari rannsókna, þ.m.t. greining á beinmerg og blóðsýnataka vegna frumuérfaðrafræðirannsókna. Ef MDS/AML er staðfest í kjölfar rannsóknar á langvinnri blóðsjúkdómafræðilegri eiturverkun skal hætta meðferð með Lynparza og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

Segarek í bláæðum

Tilvik um segarek í bláæðum, fyrst og fremst í lungum, hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem hafa fengið Lynparza og ekkert samræmi var á klínísku mynstri. Tíðni var hærrí hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð sem fengu einnig andrógenbælandi meðferð, samanborið við aðrar ábendingar (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna segareks í bláæðum og lungum og meðhöndla eins og á við klínískt. Hugsanlegt er að sjúklingar með fyrri sögu um segarek í bláæðum séu í meiri hættu á að fá segarek aftur og fylgjast skal með þeim eins og á við.

Millivefslungnabólga (pneumonitis)

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

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með olaparíbi (sjá kafla 4.8). Komi fram klínísk einkenni eða teikn sem benda til þróunar á eiturverkunum á lifur skal tafarlaust gera klínískt mat hjá sjúklingnum og mælingar á lifrarstarfsemi. Ef grunur er um lifrarskaða af völdum lyfja skal gera hlé á meðferðinni. Við verulegan lifrarskaða af völdum lyfja skal íhuga að stöðva meðferðina eins og við á klínískt.

Eiturverkun á fósturvísí/fóstur

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

Meðganga/getnaðarvörn

Lynparza á ekki að nota á meðgöngu. Konur á barneignaraldri verða að nota tvær gerðir af öruggum getnaðarvörnum áður en meðferð með Lynparza hefst, meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir seinasta skammt af Lynparza. Ráðlagt er að nota tvær mjög árangursríkar og ólíkar gerðir af getnaðarvörnum. Karlkyns sjúklingar og kvenkyns félagar þeirra á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir seinasta skammt af Lynparza (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir

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

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 100 mg eða 150 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

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

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

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á olaparíb

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

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

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

Áhrif olaparíbs á önnur lyf

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

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

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

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

Samsetning með anastrozoli, letrozoli og tamoxifeni

Klínísk rannsókn hefur verið gerð til að meta samsetningu olaparibs með anastrozoli, letrozoli eða tamoxifeni. Engar klínískt marktækar milliverkanir sást.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri ættu ekki að verða barnshafandi meðan á meðferð með Lynparza stendur og ekki vera þunguðar við upphaf meðferðar. Áður en meðferð hefst skal gera þungunarpróf hjá öllum konum á barneignaraldri og jafnvel reglulega meðan á meðferð stendur.

Konur á barneignaraldri verða að nota tvær gerðir af öruggum getnaðarvörnum áður en meðferð með Lynparza hefst, meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð með Lynparza lýkur, nema ástundun skírlífis hafi verið valin sem getnaðarvörn (sjá kafla 4.4). Ráðlagt er að nota tvær mjög árangursríkar og ólíkar gerðir af getnaðarvörnum.

Vegna þess að ekki er hægt að útiloka að olaparib geti dregið úr útsetningu fyrir hvarfefnum CYP2C9 með ensímörvun, getur dregið úr verkun sumra hormónagetnaðarvarna þegar þau eru gefin samhliða olaparibi. Því skal íhuga að nota einnig getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5). Íhuga skal að nota tvær gerðir af getnaðarvörnum án hormóna hjá konum með hormónaháð krabbamein.

Getnaðarvarnir hjá körlum

Ekki er vitað hvort olaparib eða umbrotsefni þess finnist í sæði. Karlkynssjúklingar verða að nota smökk meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir seinasta skammt af Lynparza þegar þeir stunda kynmök við þungaða konu eða með konu á barneignaraldri. Kvenkyns félagar karlkyns sjúklinga verða einnig að nota mjög örugga getnaðarvörn ef þær eru á barneignaraldri (sjá kafla 4.4). Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir seinasta skammt af Lynparza.

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. alvarleg vansköpunarvaldandi áhrif og áhrif á lifun fósturvísu/fósturs hjá rottum við altæka útsetningu móður sem er minni en sést við ráðlagða skammta hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun olaparibs hjá þunguðum konum, en byggt á verkunarmáta olaparibs má þó hvorki nota Lynparza á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af Lynparza. (Sjá kafla fyrir framan: „Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum“ varðandi frekari upplýsingar um getnaðarvarnir og þungunarpróf.)

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Aukaverkanir ≥ 3 .stig sem komu fyrir hjá $> 2\%$ sjúklinga voru blóðleysi (14%), daufkyrningafæð (5%), þreyta/þróttleysi (4%), hvítfrumnafæð (2%) og blóðflagnafæð (2%).

Aukaverkanir sem algengast var að leiddu til skammtahlés og/eða skammtaminnkunar í einlyfjameðferð voru blóðleysi (16%), ógleði (7%), þreyta/þróttleysi (6%), daufkyrningafæð (6%) og uppköst (6%). Aukaverkanir sem algengast var að leiddu til endanlegrar stöðvunar meðferðar voru blóðleysi (1,7%), ógleði (0,9%), þreyta/þróttleysi (0,8%), blóðflagnafæð (0,7%), daufkyrningafæð (0,6%) og uppköst (0,5%).

Þegar Lynparza er notað í samsettri meðferð með bevacizumabi við krabbameini í eggjastokkum eða ásamt abirateroni og prednisoni eða prednisoloni við krabbameini í blöðruhálskirtli, er öryggi almennt í samræmi við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Aukaverkanir leiddu til skammtahlés og/eða skammtaminnkunar olaparibs hjá 57% sjúklinga þegar það var notað í samsettri meðferð með bevacizumabi og leiddu til endanlegrar stöðvunar meðferðar hjá 21% sjúklinga með olaparibi/bevacizumabi og 6% sjúklinga með lyfleysu/bevacizumabi. Aukaverkanirnar sem algengast var að leiddu til skammtahlés og/eða skammtaminnkunar voru blóðleysi (21,7%), ógleði (9,5%), þreyta/þróttleysi (5,4%), uppköst (3,7%), daufkyrningafæð (3,6%), blóðflagnafæð (3,0%) og niðurgangur (2,6%). Aukaverkanirnar sem algengast var að leiddu til endanlegrar stöðvunar meðferðar voru blóðleysi (3,7%), ógleði (3,6%) og þreyta/þróttleysi (1,5%).

Aukaverkanir leiddu til skammtahlés og/eða skammtaminnkunar olaparibs hjá 50,7% sjúklinga þegar það var notað í samsettri meðferð með abirateroni og leiddu til endanlegrar stöðvunar meðferðar hjá 19,0% sjúklinga sem fengu olaparib/abirateron og 8,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu/abirateron. Aukaverkanirnar sem algengast var að leiddu til skammtahlés og/eða skammtaminnkunar voru blóðleysi (17,1%), þreyta/þróttleysi (5,5%), ógleði (4,1%), daufkyrningafæð (3,4%), uppköst (2,3%), niðurgangur (2,1%) og bláæðasegarek (2,1%). Aukaverkanirnar sem algengast var að leiddu til endanlegrar stöðvunar meðferðar voru blóðleysi (4,5%) og þreyta/þróttleysi (1,3%).

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi eru byggðar á safni gagna frá 4.499 sjúklingum með föst æxli sem fengu Lynparza einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum í ráðlögðum skömmtum.

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

Tafla 1 Yfirlit yfir aukaverkanir

| | Aukaverkanir | |
|--|--|---|
| Líffæraflokkur | Tíðni allra CTCAE stiga | Tíðni CTCAE stiga 3 og hærri |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | Sjaldgæfar Mergrangvaxtarheilkenni/ brátt mergfrumuhvítblæði ^a | Sjaldgæfar Mergrangvaxtarheilkenni/ brátt mergfrumuhvítblæði |

| | Aukaverkanir | |
|---|--|---|
| Líffæraflokkur | Tíðni allra CTCAE stiga | Tíðni CTCAE stiga 3 og hærri |
| Blóð og eitlar | Mjög algengar Blóðleysi ^a , daufkyrningafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a Algengar Eitilfrumnafæð ^a , blóðflagnafæð ^a | Mjög algengar Blóðleysi ^a Algengar Daufkyrningafæð ^a , blóðflagnafæð ^a , hvítfrumnafæð ^a , eitilfrumnafæð ^a |
| Ónæmiskerfi | Sjaldgæfar Ofnæmi ^a Mjög sjaldgæfar Ofnæmisbjúgur* | Mjög sjaldgæfar Ofnæmi ^a |
| Lifur og gall | Algengar Aukning transamínasa ^a Tíðni ekki þekkt Lifrarskaði af völdum lyfja* | |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar Minnkuð matarlyst | Sjaldgæfar Minnkuð matarlyst |
| Taugakerfi | Mjög algengar Sundl, höfuðverkur, breytt bragðskyn ^a | Sjaldgæfar Sundl, höfuðverkur |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Mjög algengar Hósti ^a , mæði ^a | Algengar Mæði ^a Sjaldgæfar Hósti ^a |
| Meltingarfæri | Mjög algengar Uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir Algengar Munnbólga ^a , verkur ofarlega í kvið | Algengar Uppköst, ógleði Sjaldgæfar Munnbólga ^a , niðurgangur Mjög sjaldgæfar Meltingartruflanir, verkur ofarlega í kvið |
| Húð og undirhúð | Algengar Útbrot ^a Sjaldgæfar Húðbólga ^a Mjög sjaldgæfar Brymlaroði | Sjaldgæfar Útbrot ^a Mjög sjaldgæfar Húðbólga ^a |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Mjög algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi) | Algengar Þreyta (þ.m.t. þróttleysi) |
| Rannsóknaniðurstöður ^b | Algengar Aukið kreatínín í blóði Sjaldgæfar Aukið meðalfrumurými | Mjög sjaldgæfar Aukið kreatínín í blóði |
| Æðar | Algengar Segarek í bláæðum ^a | Algengar Segarek í bláæðum ^a |

^a MDS/AML nær yfir kjörheitin brátt mergfrumuhvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni og mergfrumuhvítblæði.

Blóðleysi nær yfir kjörheitin blóðleysi, risarauðkornablóðleysi, rauðkornafæð, minnkuð blóðkornaskil, minnkaður blóðrauði, blóðleysi með eðlilegt meðalgildi rúmmáls (normocytic anaemia) og fækkun rauðra blóðfrumna.

Daufkyrningafæð nær yfir kjörheitin daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með sýkingu, daufkyrningafæð með sýklasótt og fækkun daufkyrninga.

Blóðflagnafæð nær yfir kjörheitin fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð.

Hvítrfrumnafeð nær yfir kjörheitin hvítfrumnafeð og fækkun hvíttra blóðfrumna.
 Eitilfrumnafeð nær yfir kjörheitin fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafeð.
 Ofnæmi nær yfir kjörheitin lyfjaofnæmi og ofnæmi.
 Aukning transamínasa felur í sér aukningu á alanín amínótransferasa, aspartat amínótransferasa, lifrarenímum og transamínasa í blóði.
 Breytt bragðskyn nær yfir kjörheitin breytt bragðskyn og bragðtruflanir.
 Hósti nær yfir kjörheitin hósti og hósti með uppgangi.
 Mæði nær yfir kjörheitin mæði og áreynslumæði.
 Munnbólga nær yfir kjörheitin blóðrumyndandi sár í munn (aphthous ulcer), sáramyndun í munn og munnbólga.
 Útbrot nær yfir kjörheitin roðaþot, skinnflagningsútbrot, útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.
 Húðbólga nær yfir kjörheitin húðbólga og ofnæmishúðbólga.
 Segarek í bláæðum nær yfir kjörheitin segarek, segarek í lungum, segamyndun, segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í holæð og segamyndun í bláæðum.

^b Skráð rannsóknargögn koma fram hér að neðan undir *Eiturverkanir á blóð og Aðrar rannsóknaniðurstöður*.

* Eins og komið hefur fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á blóð

Blóðleysi og aðrar eiturverkanir á blóð voru yfirleitt vægar (CTCAE stig 1 eða 2), þó var greint frá CTCAE stigi 3 og hærra. Blóðleysi var algengasta aukaverkunin af CTCAE \geq stigi 3 sem greint var frá í klínískum rannsóknum. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum blóðleysis var u.þ.b. 4 vikur (u.þ.b. 7 vikur fyrir CTCAE stig \geq 3 tilvik). Ráðið var bót á blóðleysi með skammtahléi og skammtaminnkun (sjá kafla 4.2), og blóðgjöf þar sem það átti við. Í klínískum rannsóknum með töflulyfjaforminu var tíðni aukaverkana tengdum blóðleysi 35,2% (CTCAE stig \geq 3 14,8%) og tíðni skammtahlés, skammtaminnkunar og stöðvunar meðferðar vegna blóðleysis var 16,4%, 11,1% og 2,1%, talið í sömu röð; 15,6% sjúklinga sem fengu olaparib þurftu á einni eða fleiri blóðgjöf að halda. Sýnt hefur verið fram á útsetningar-svörunar samband milli olaparibs og minnkunar blóðrauða. Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig \geq 2 breytinga (minnkun) frá upphafi á blóðrauða 21%, heildartalningu dauðfyrminga 17%, blóðflögum 5%, eitilfrumum 26% og hvítfrumum 19% (allar % áætlaðar).

Tíðni aukningar meðalrúmmáls rauðra blóðfrumna frá lágu eða eðlilegu í upphafi að yfir eðlilegum gildum (ULN, Upper Limit of Normal) var u.þ.b. 51%. Gildin virtust verða aftur eðlileg eftir að meðferð var hætt og virtust ekki hafa neinar klínískar afleiðinga.

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

Mergrangvaxtarheilkenni/brátt mergfrumuhvítblæði

MDS/AML eru alvarlegar aukaverkanir sem komu sjaldan fyrir í einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum í meðferðarskammti við öllum ábendingum (0,9%). Tíðnin var 0,5%, þ.m.t. tilvik sem tilkynnt var um meðan á langtíma öryggiseftirfylgni stóð (hlutfall reiknað á grundvelli heildar öryggisþýðis 18.576 sjúklinga sem útsettir voru fyrir að minnsta kosti einum skammti af olaparibi til inntöku í klínískum rannsóknum). Hugsanlegir orsakapættir fyrir MDS/AML voru til staðar hjá öllum sjúklingum; höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu. Margir höfðu einnig fengið önnur lyf sem hafa skaðleg áhrif á DNA og geislameðferð. Meirihluti tilvikanna var hjá sjúklingum með brjóstakrabbameinsnæma stökkbreytingu 1 eða 2 í kímlínu (*gBRCA1/2*). Tíðni MDS/AML tilvika var svipuð hjá sjúklingum með *gBRCA1m* og *gBRCA2m* (1,6% samanborið við 1,2%). Nokkrir sjúklingar höfðu sögu um krabbamein eða um rangvöxt í beinmerg.

Hjá sjúklingum með *BRCAm* platínunæmt krabbamein í eggjastokkum sem höfðu fengið bakslag og sem höfðu fengið að minnsta kosti tvær krabbameinslyfjameðferðir með platínu og fengu rannsóknarlyf fram að versnun sjúkdóms (SOLO2 rannsóknin, á töfluformi, með olaparib meðferð

≥2 ár hjá 45% sjúklinga) var tíðni MDS/AML 8% hjá sjúklingum sem fengu olaparib og 4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í 5 ára eftirfylgni. Í hópnum sem fékk olaparib komu 9 af 16 tilvikum MDS/AML fram eftir að notkun olaparibs var hætt á meðan á lifunareftirfylgni stóð. Tíðni MDS/AML var skoðuð í samhengi við lengda heildarlífun í olaparib-hópnum og að MDS/AML kom seint fram. Hættan á MDS/AML helst lág við fyrstaval aðstæður þegar viðhaldsmeðferð með olaparibi er gefin eftir eina krabbameinslyfjameðferð með platínu í 2 ár (1,5%) í SOLO1 rannsókninni eftir 7 ára eftirfylgni og 1,1% í PAOLA-1 rannsókninni eftir 5 ára eftirfylgni. Upplýsingar um áhættuminnkun og meðhöndlun (sjá kafla 4.4).

Segarek í bláæðum

Hjá karlmönnum sem fengu olaparib ásamt abirateroni sem fyrstavalmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (PROpel rannsóknin) var tíðni segareks í bláæðum 8% í hópnum sem fékk olaparib ásamt abirateroni og 3,3% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt abirateroni. Miðgildi tíma að fyrstu einkennum í þessari rannsókn var 170 dagar (á bilinu 12 til 906 dagar). Meirihluti sjúklinga náði sér og gat haldið áfram að fá olaparib ásamt hefðbundinni lyfjameðferð.

Sjúklingar með verulegan hjarta- og æðasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjá útilokunarskýrði m.t.t. hjarta og æða í lyfjaupplýsingum fyrir abirateron (sjá kafla 4.4).

Aðrar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum með Lynparza var tíðni CTCAE stig ≥2 breytinga (aukning) frá upphafi á kreatíníni í blóði u.þ.b. 11%. Upplýsingar úr tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sýndu miðgildi aukningar allt að 23% frá upphafi sem hélst stöðugt á tímanum og fór aftur að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt, án augljósra klínískra afleiðinga. Hjá 90% sjúklinga voru gildi kreatíníns í upphafi CTCAE stig 0 og hjá 10% voru gildin CTCAE stig 1 í upphafi.

Eiturverkanir frá meltingarvegi

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

Í fyrstaval viðhaldsmeðferð við eggjastokkakrabbameini greindu sjúklingar frá ógleði (77% á olaparib, 38% á lyfleysu), uppköstum (40% á olaparib, 15% á lyfleysu), niðurgangi (34% á olaparib, 25% á lyfleysu) og meltingartruflunum (17% á olaparib, 12% á lyfleysu). Tilvik ógleði leiddu til stöðvunar á meðferð hjá 2,3% sjúklinga sem tóku olaparib (CTCAE stig 2) og hjá 0,8% sjúklinga sem tóku lyfleysu (CTCAE stig 1), 0,8% sjúklinga sem tóku olaparib hættu meðferð vegna uppkasta af lágu stigi (CTCAE stig 2) og 0,4% sjúklinga sem tóku olaparib hættu meðferð vegna meltingartruflana af lágu stigi (CTCAE stig 2). Enginn sjúklingur sem tók olaparib eða lyfleysu hætti meðferð vegna niðurgangs. Enginn sjúklingur sem tók lyfleysu hætti meðferð vegna uppkasta eða meltingartruflana. Tilvik ógleði leiddu til skammtahlés hjá 14% olaparib sjúklinga og skammtaminnkunar hjá 4% olaparib sjúklinga. Tilvik uppkasta leiddu til skammtahlés hjá 10% olaparib sjúklinga, enginn olaparib sjúklingur upplifði uppköst sem leiddu til skammtaminnkunar.

Börn

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynþætti.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK01

Verkunarháttur og lyfhrif

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

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

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

Samanlögð verkun gegn æxlum með nýjum hormónalyfjum

Í forklínískum rannsóknum á líkönum fyrir blöðruhálskirtilskrabbamein var greint frá samanlagðri verkun gegn æxlum þegar PARP hemlar og hormónalyf af næstu kynslóð voru gefin saman. PARP tekur þátt í jákvæðri samstjórnun (co-regulation) á tjáningu andrógenviðtaka (AR), sem leiðir til aukinnar bælingar á markgenum andrógenviðtaka þegar tjáning PARP/andrógenviðtaka er bæld á sama tíma. Í öðrum klínískum rannsóknum var greint frá því að meðferð með nýjum hormónalyfjum bældi umritun sumra HRR gena og ylli þannig skorti á HRR og auknu næmi fyrir PARP hemlum með leiðum sem tengjast ekki genum.

Greining *BRCA1/2* stökkbreytinga

Genaprófun skal gerð með gilduðum aðferðum á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi. Staðbundnar eða miðlægar prófanir á blóð- og/eða æxlissýnum fyrir kímlínu- og/eða líkamsfrumu *BRCA1/2* stökkbreytingar hafa verið gerðar í mismundandi rannsóknum. Í flestum rannsóknum hefur DNA úr vef eða blóðsýnum verið prófað, en prófun á ctDNA hefur verið notað í rannsóknarskyni. Byggt á prófinu sem notað er og sameiginlegri alþjóðlegri flokkun hafa *BRCA1/2* stökkbreytingarnar verið flokkaðar sem skaðlegar stökkbreytingar/grun um skaðlegar stökkbreytingar eða meinvaldandi stökkbreytingar/líklega meinvaldandi stökkbreytingar. Hægt er að skilgreina jákvæða stöðu á skertri samstæðri endurröðun (HRD, homologous recombination deficiency) með því að greina *BRCA1/2* stökkbreytingu sem flokkast sem skaðleg/hugsanlega skaðleg eða meinvaldandi/líklega meinvaldandi. Hægt er að sameina greiningu á þessum stökkbreytingum við jákvætt HRD skor (sjá fyrir neðan) til að ákvarða jákvæða stöðu á HRD.

Greining á óstöðugleika erfðamengis

Breytingar á erfðamengi sem tengjast skertri samstæðri endurröðun sem voru rannsakaðar í Paola-1 eru m.a. tap á arfblendni í erfðamengi (genome-wide loss of heterozygosity), ójafnvægi í litningsenda genasamsætu (telomeric allelic imbalance) og viðamiklar ástandsbreytingar, sem eru samfelldar mælingar með fyrirfram skilgreindum viðmiðum og skori. Samsett skor fyrir óstöðugleika erfðamengis (composite genomic instability score, GIS) (einnig kallað HRD skor) er ákvarðað þegar allar mælingar og skor eru notuð til að meta magn sérstakra frávíka í erfðamengi sem safnast upp í æxlisfrumum. Lægri skor þýða minni líkur á skertri samstæðri endurröðun í æxlisfrumum og hærri skor þýðir meiri líkur á skertri samstæðri endurröðun í æxlisfrumum þegar sýni eru tekin í hlutfalli við útsetningu fyrir þáttum sem hafa skaðleg áhrif á DNA. Nota skal gilduð mörk til að ákvarða jákvæða GIS stöðu.

Hægt er að skilgreina jákvæða stöðu HRD með því að nota samsett GIS skor fyrir frávik á erfðamengi sem tengjast skorti á samstæðri endurröðun, sem er gert með gilduðum aðferðum á rannsóknastofu þar sem reynsla er fyrir hendi.

Verkun og öryggi

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við BRCA-stökkbreyttu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum SOLO1 rannsókn

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð var rannsakað hjá sjúklingum með nýgreint langt gengið (FIGO stig III-IV) krabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum eða legslímúlíkt *BRCA1/2* stökkbreytt (*BRCA1/2m*) krabbamein í eggjastokkum, eftir lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínu í fasa III slembiræðaðri tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var 391 sjúklingi slembiræað 2:1 til að fá annaðhvort Lynparza (300 mg [2 x 150 mg töflur] tvisvar á dag) eða lyfleysu. Sjúklingunum var lagskipt eftir svári við fyrstavals krabbameinslyfjameðferðinni sem byggðist á platínu, algjör svörun (CR) eða svörun að hluta til (PR). Meðferð var haldið áfram fram að myndgreindri versnun undirliggjandi sjúkdóms, óásættanlegrar eiturverkunar eða í allt að 2 ár. Hjá sjúklingum sem voru áfram með algjöra klínísku svörun (þ.e. engin merki um sjúkdóm með myndgreiningu) var hámarks lengd meðferðar 2 ár. Þó gátu sjúklingar sem höfðu staðfestan sjúkdóm sem hélst stöðugur (þ.e. engin staðfesting um versnun sjúkdóms) haldið áfram að fá Lynparza lengur en í 2 ár.

Sjúklingar með kímlínu eða líkamsfrumu *BRCA1/2* stökkbreytingar voru greindir fyrirfram, annaðhvort með kímlínuprófun í blóði á hverjum stað fyrir sig (n=208) eða miðlægt (N=181) eða með prófun á æxlissýni á hverjum stað fyrir sig (n=2). Í miðlægu kímlínuprófunum voru skaðlegar stökkbreytingar staðfestar hjá 95,3% (365/383) sjúklinga og grunur um skaðlegar stökkbreytingar staðfestar hjá 4,7% (18/383) sjúklinga. Miklar endurraðanir í *BRCA1/2* genunum sáust hjá 5,5% (21/383) af slembiræðuðu sjúklingunum. *gBRCAm* staða sjúklinga sem prófaðir voru á hverjum stað fyrir sig var staðfest afturvirk með miðlægum prófum. Afturvirk prófun sjúklinga þar sem æxlissýni voru tiltæk var gerð miðlægt og sýndi áreiðanlegar niðurstöður hjá 341 sjúklingi. Af þeim voru 95% með ákjósanlega stökkbreytingu (þekkt meinvaldandi [n=47] eða líklega meinvaldandi [n=277] og hjá 2 *gBRCAwt* sjúklingum var staðfest að hafa einungis *sBRCAm*. 389 sjúklingar voru kímlínu *BRCA1/2m* og 2 voru líkamsfrumu *BRCA1/2m* í SOLO1.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf rannsóknar voru almennt í jafnvægi á milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 53 ár í báðum hópnum. Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá 85% sjúklinga. Algengasta vefjagerðin var sermisgerð (serous) (96%), tilkynnt var um legslímúlíka vefjagerð hjá 2% sjúklinganna. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (78%), engin gögn eru um sjúklinga með líkamsfærni 2 eða 4. Sextíu og þrjú prósent (63%) sjúklinga höfðu farið í skurðaðgerð til að fjarlægja hluta æxlisins, meirihluti þeirra (75%) hafði engin sjáanleg merki eftirstöðva sjúkdómsins. Skurðaðgerð til að fjarlægja hluta æxlisins meðan á meðferð stóð var gerð hjá 35% sjúklinga og af þeim höfðu 82% engin sjáanleg merki eftirstöðva sjúkdómsins. Sjö sjúklingar, allir á stigi IV, fóru ekki í skurðaðgerð til að minnka æxli (cytoreductive surgery). Allir sjúklingar höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu sem fyrstavals meðferð. Hjá 73% sjúklinga í olaparibhópnum og 77% í lyfleysuhópnum voru engin merki um sjúkdóm í upphafi rannsóknarinnar (algjör svörun CR), skilgreint af rannsakendum sem enginn sjúkdómur skv. myndgreiningu og krabbameinsmótefnavaki 125 (CA-125) innan eðlilegra marka. Greint var frá svörun að hluta til, skilgreint sem mælanleg eða ómælanleg skemmd (lesion) við upphaf rannsóknar eða hækkad CA-125, hjá 27% sjúklinga í olaparibhópnum og 23% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Níutíu og þremur af hundraði (93%) sjúklinga var slembiraðað innan við 8 vikum frá síðasta skammti þeirra af krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með bevacizumabi voru útilokaðir frá rannsókninni, því eru engar upplýsingar um öryggi og verkun hjá olaparib sjúklingum sem höfðu áður verið á bevacizumabi. Það eru mjög takmörkuð gögn um sjúklinga með líkamsfrumu *BRCA* stökkbreytingu.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), skilgreint sem tími frá slembiröðun að versnun, ákvarðað eftir mati rannsakanda með því að nota aðlagð RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) próf, útgáfu 1.1, eða dauði. Aðrir endapunktur verkunar voru tími frá slembiröðun að annarri versnun eða dauða (PFS2), heildarlifun (OS), tími frá slembiröðun fram að því að meðferð var hætt eða dauða (TDT), tími frá slembiröðun að fyrstu meðferð við krabbameini í kjölfarið eða dauða (TFST) og heilsutengd lífsgæði (HRQoL). Æxli voru metin hjá sjúklingum við upphaf meðferðar og á 12 vikna fresti í 3 ár og síðan á 24 vikna fresti frá dagsetningu slembiröðunar þar til sjúkdómur versnaði samkvæmt hlutlægre myndgreiningu.

Rannsóknin sýndi klínískt mikilvægan og tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) að mati rannsakanda hjá olaparibi samanborið við lyfleysu. Mat rannsakanda á PFS var stutt af blindaðri, sjálfstæðri, miðlægre endurskoðun með myndgreiningu (BICR) á PFS. Lýsandi greining sem var gerð sjö árum eftir að síðasta sjúklingnum var slembiraðað sýndi klínískt marktækan ávinning hvað varðar heildarlifun sem var olaparibhópnum tölulega í hag. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflu 2 og á myndum 1 og 2.

Tafla 2 Niðurstöður um verkun hjá nýgreindum sjúklingum með *BRCA1/2m* langt gengið eggjastokkkrabbamein í SOLO1

| | Olaparib 300 mg tvisvar sinnum á dag | Lyfleysa^c |
|---|---|-----------------------------|
| PFS (51% fullnusta)^a | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 102:260 (39) | 96:131 (73) |
| Miðgildistími (mánuðir) | NR | 13,8 |
| HR (95% CI) ^b | 0,30 (0,23-0,41) | |
| P gildi (tvíhliða) | p<0,0001 | |
| PFS2 (31% fullnusta) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 69:260 (27) | 52:131 (40) |
| Miðgildistími (mánuðir) | NR | 41,9 |
| HR (95% CI) ^c | 0,50 (0,35-0,72) | |
| P gildi (tvíhliða) | p=0,0002 | |
| Heildarlífur (38% fullnusta)^d | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 84:260 (32) | 65:131 (50) |
| Miðgildistími (mánuðir) | NR | 75,2 |
| HR (95% CI) ^b | 0,55 (0,40-0,76) | |
| TFST (60% fullnusta) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 135:260 (52) | 98:131 (75) |
| Miðgildistími (mánuðir) | 64,0 | 15,1 |
| HR (95% CI) ^c | 0,37 (0,28-0,48) | |

^a Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga sem voru án versunar við 24 og 36 mánuði 74% og 60% fyrir olaparib samanborið við 35% og 27% fyrir lyfleysu; miðgildi eftirfylgni tíma var 41 mánuður fyrir bæði olaparib- og lyfleysuhópinn.

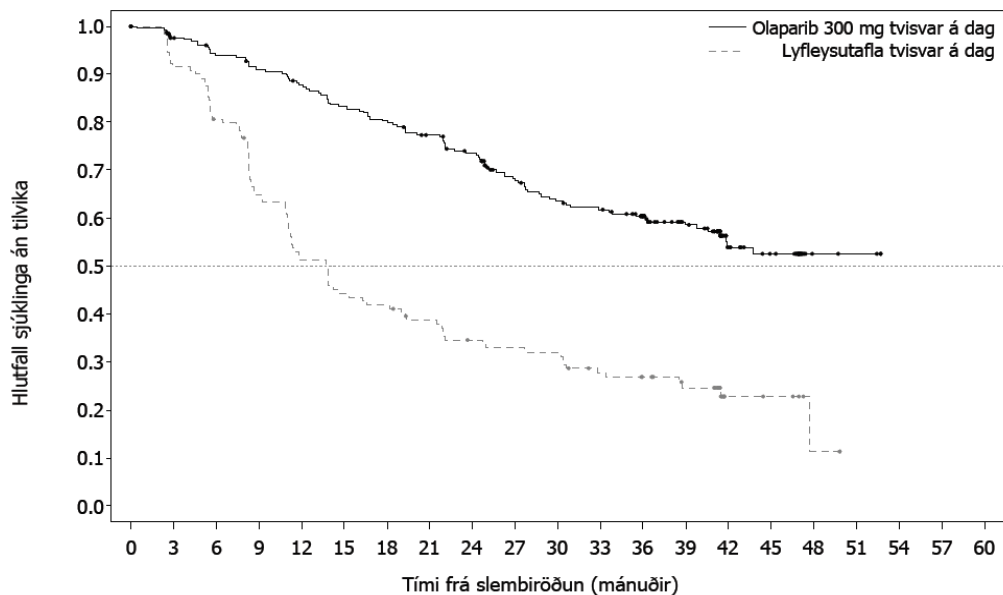
^b Gildi <1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox að meðtaldri svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð á platinugrunni (CR eða PR) sem stýribreytu.

^c Af 97 sjúklingum í lyfleysuhópnum sem fengu meðferð í kjölfarið fengu 58 (60%) PARP hemil.

^d Byggt á Kaplan-Meier mati, hlutfall sjúklinga sem voru á lífi eftir 84 mánuði var 67% fyrir olaparibhópinn samanborið við 47% fyrir lyfleysuhópinn.

NR = náðist ekki; CI = öryggisbil; PFS = tími fram að versnun; PFS2 = tími fram að annarri versnun eða dauða; TFST = tími frá slembiröðun að fyrstu meðferð við krabbameini í kjölfarið eða dauða.

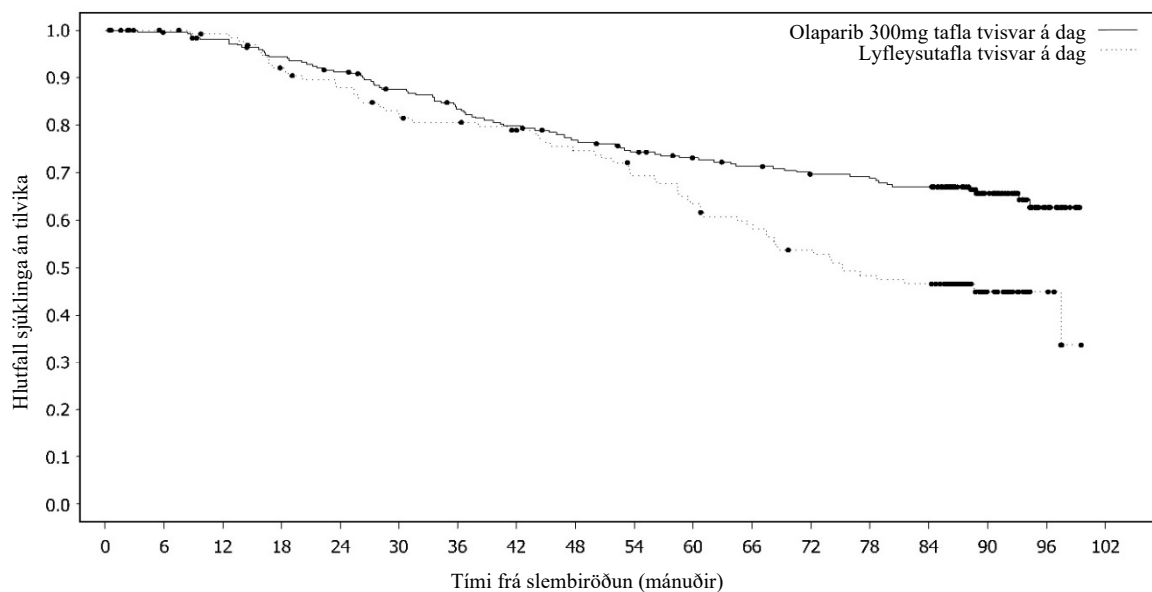
Mynd 1 SOLO1: Kaplan-Meier graf á lifun án versnunar (PFS) hjá nýgreindum sjúklingum með *BRCA1/2m* langt gengið krabbamein í eggjastökkum (51% fullnusta – mat rannsakanda)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Olaparib 300 mg tafla tvisvar á dag | 260 | 240 | 229 | 221 | 212 | 201 | 194 | 184 | 172 | 149 | 138 | 133 | 111 | 88 | 45 | 36 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Lycleysutafila tvisvar á dag | 131 | 118 | 103 | 82 | 65 | 56 | 53 | 47 | 41 | 39 | 38 | 31 | 28 | 22 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Mynd 2 SOLO1: Kaplan-Meier graf af heildarlifun (OS) hjá nýgreindum sjúklingum með *BRCA1/2m* langt gengið krabbamein í eggjastökkum (38% fullnusta)



Fjöldi sjúklunga í hættu:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Olaparib 300mg tafla tvisvar á dag | 260 | 252 | 246 | 236 | 227 | 214 | 203 | 194 | 185 | 177 | 170 | 165 | 159 | 157 | 153 | 79 | 21 | 0 |
| Lyfleysutafla tvisvar á dag | 131 | 128 | 125 | 114 | 108 | 100 | 97 | 92 | 87 | 80 | 73 | 67 | 60 | 54 | 52 | 21 | 6 | 0 |

Sambærilegar niðurstöður sást í undirhópum sjúklunga eftir ummerkjum um sjúkdóm við byrjun rannsóknar. Sjúklingar með algjöra svörun (CR) að mati rannsakandi höfðu HR 0,34 (95% CI 0,24-0,47); miðgildi PFS ekki náð á olaparib samanborið við 15,3 mánuði á lyfleysu. Við 24 og 36 mánuði var hlutfall sjúklunga sem sýndu áfram algjöra svörun í olaparibhópnum 68% og 45%, og 34% og 22% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar með svörun að hluta til (PR) við upphaf rannsóknar höfðu PFS með áhættuhlutfall (HR) 0,31 (95% CI 0,18, 0,52; miðgildi PFS 30,9 mánuðir samanborið við 8,4 mánuði á lyfleysu). Sjúklingar með svörun að hluta til við upphaf rannsóknar náðu annaðhvort algjörri svörun (15% í olaparibhópnum og 4% í lyfleysuhópnum, við 24 mánuði, héldust í algjörri svörun við 36 mánuði) eða höfðu áfram svörun að hluta til/stöðugan sjúkdóm (43% í olaparibhópnum og 15% í lyfleysuhópnum við 24 mánuði, 17% í olaparibhópnum og 15% í lyfleysuhópnum við 36 mánuði). Hlutfall sjúklunga með sjúkdómsversnun innan 6 mánaða frá síðasta skammti af lyfjameðferð með platínu var 3,5 % fyrir olaparib og 8,4% fyrir lyfleysu.

Viðhaldsmeðferð á platínunæmu krabbameini í eggjastökkum með bakslagi (PSR) SOLO2 rannsókn

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

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

Allir sjúklingar höfðu merki um *gBRCA1/2m* við upphaf. Sjúklingar með *BRCA1/2* stökkbreytingar voru greindir annaðhvort með prófun á kímlínu í blóði með staðbundinni prófun eða miðlægri prófun á

Myriad eða með prófun á æxlissýni með staðbundinni prófun. Miklar endurraðanir í *BRCA1/2* genunum sáust hjá 4,7% (14/295) af slembiröðuðu sjúklingunum.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 56 ár í báðum hópunum. Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá >80% sjúklinga. Algengasta vefjagerðin var sermisgerð (serous) (>90%), greint var frá legslímúlíkri vefjagerð hjá 6% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 55% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 45% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Í lyfleysuhópnum höfðu 61% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 39% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (81%), engar klínískar upplýsingar eru til um sjúklinga með líkamsfærni 2 til 4. Hlé án platínu var >12 mánuðir hjá 60% sjúklinga og > 6-12 mánuðir hjá 40% sjúklinga. Svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu var algjör hjá 47% sjúklinga og að hluta til hjá 53% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 17% sjúklinga áður fengið bevacizumab og 20% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

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

Aðalviðmiðum rannsóknarinnar var náð með að sýna fram á tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsóknarlæknis fyrir olaparib samanborið við lyfleysu með áhættuhlutfall (HR) 0,30 (95% CI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; miðgildi 19,1 mánuður á olaparibi samanborið við 5,5 mánuði á lyfleysu). Mat rannsóknarlæknisins á lifun án versnunar sjúkdóms var í samræmi við blindaða óháða og miðlæga yfirferð á lifun án versnunar sjúkdóms með myndgreiningu (HR 0,25; 95% CI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; miðgildi 30,2 mánuðir á olaparibi samanborið við 5,5 mánuði á lyfleysu). Eftir 2 ár voru 43% sjúklinga sem fengu meðferð með olaparibi án versnunar samanborið við aðeins 15% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Samantekt á aðalviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2 er sýnd í töflu 3 og mynd 3.

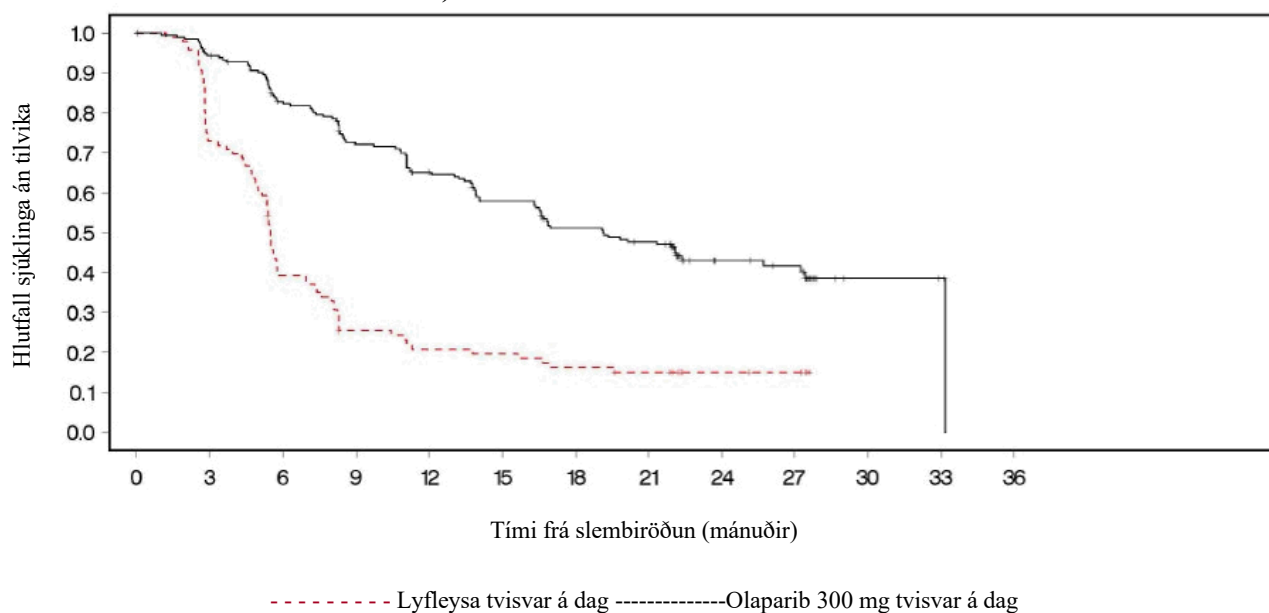
Tafla 3 Samantekt á aðalviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2

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

^a HR= áhættuhlutfall. Gildi <1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með Cox hlutfallslegu áhættulíkani, þ.m.t. svörun við fyrri krabbameinsmeðferð með platínu (CR eða PR), og tíma að sjúkdómsversnun (>6-12 mánuðir og >12 mánuðir) í næstsíðustu krabbameinsmeðferð með platínu sem stýribreytur.

PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; CI = öryggisbil

Mynd 3 SOLO2: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu (63% fullnusta – mat rannsóknalæknis)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

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

Við lokagreiningu á heildarlifun (61% fullnusta) var HR 0,74 (95% CI 0,54-1,00; $p=0,0537$; miðgildi tíma 51,7 mánuðir fyrir olaparib samanborið við 38,8 mánuði fyrir lyfleysu) sem var ekki tölfræðilega marktækt. Aukaendapunkturarnir TFST og PFS2 sýndu viðvarandi og tölfræðilega marktæka bætingu fyrir olaparib samanborið við lyfleysu. Niðurstöður fyrir heildarlifun, TFST og PFS2 eru sýndar í töflu 4 og mynd 4.

Tafla 4 Samantekt á lykil aukaviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu í kímlínu í SOLO2

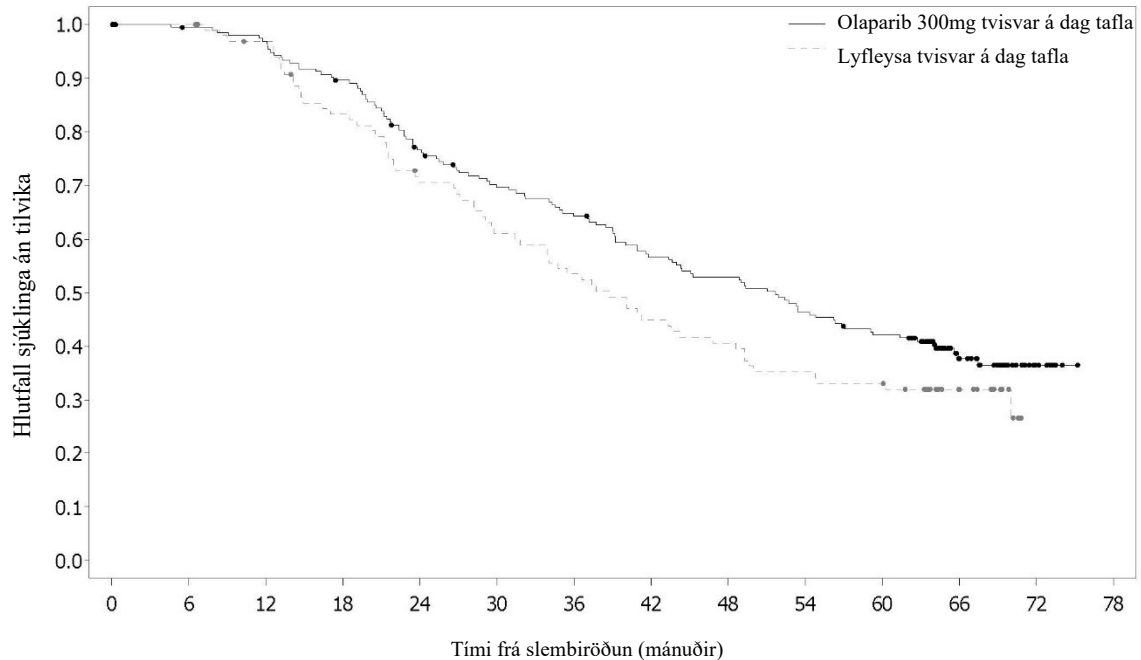
| | Olaparib 300 mg tafla tvisvar á dag | Lyfleysa |
|---|-------------------------------------|-------------------|
| Heildarlifun (61% fullnusta) | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 116:196 (59) | 65:99 (66) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 51,7 (41,5; 59,1) | 38,8 (31,4; 48,6) |
| HR (95% CI) ^a | 0,74 (0,54-1,00) | |
| P gildi (tvíhliða) | $p=0,0537$ | |
| TFST (71% fullnusta) | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 139:196 (71) | 86:99 (87) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 27,4 (22,6-31,1) | 7,2 (6,3-8,5) |
| HR (95% CI) ^a | 0,37 (0,28-0,48) | |
| P gildi* (tvíhliða) | $p<0,0001$ | |
| PFS2 (40% fullnusta) | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 70:196 (36) | 49:99 (50) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | NR (24,1-NR) | 18,4 (15,4-22,8) |
| HR (95% CI) ^a | 0,50 (0,34-0,72) | |
| P gildi (tvíhliða) | $p=0,0002$ | |

* Ekki tekið tillit til margföldunaráhrifa

^a HR= áhættuhlutfall. Gildi <1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með Cox hlutfallslegu áhættulíkani, þ.m.t. svörun við fyrri krabbameinsmeðferð með platínu (CR eða PR), og tíma að sjúkdómsversnun (>6-12 mánuðir og >12 mánuðir) í næstsidustu krabbameinsmeðferð með platínu sem stýribreytur.

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

Mynd 4 SOLO2: Kaplan-Meier graf af heildarlifun hjá sjúklingum með gBRCA1/2m PSR krabbamein í eggjastokkum (61% fullnusta)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

Olaparib 300mg tvisvar á dag tafla

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

Lyfleysa tvisvar á dag tafla

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

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

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

PRO (patient-reported outcome) upplýsingar gefa ekki til kynna mun hjá sjúklingum sem fengu olaparib samanborett við lyfleysu samkvæmt mati á breytingu frá upphafsgildi í TOI í FACT-O.

Rannsókn 19 (D0810C00019)

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð hjá platinunæmum sjúklingum, sem höfðu fengið bakslag (PSR), með krabbamein í eggjastokkum, þar á meðal í eggjaleiðara eða lífhimnu (frumkrabbamein), eftir lyfjameðferð með tveimur eða fleiri platinulyfjum, var rannsakað í stórrí

II. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 19). Rannsóknin bar saman verkun Lynparza sem viðhaldsmeðferð [tekin þar til sjúkdómur versnar við lyfleysumeðferð hjá 265 (136 fengu olaparib og 129 lyfleysu) hjá PSR sjúklingum með krabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum sem svöruðu (algjör svörun (CR) eða svörun að hluta til (PR)) eftir að hafa lokið krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínu. Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), byggt á mati rannsóknalæknis samkvæmt RECIST 1.0. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun, tíðni sjúkdómsstjórnunar (DCR) skilgreind sem staðfest algjör svörun/svörun að hluta til + SD (stöðugur sjúkdómur [stable disease]); heilsutengd lífsgæði og sjúkdómstengd einkenni. Könnunargreiningar á TFST og TSST voru einnig gerðar.

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

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

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 59 ár í báðum hópunum. Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá 86% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 44% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 56% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Í lyfleysuhópnum höfðu 49% sjúklinga aðeins fengið tvær meðferðir áður, 51% höfðu fengið þrjár eða fleiri meðferðir. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (77%), engar klínískar upplýsingar eru til um sjúklinga með líkamsfærni 2 til 4. Hlé án platínu var > 12 mánuðir hjá 60% sjúklinga og 6-12 mánuðir hjá 40% sjúklinga. Svörun við fyrri krabbameinslyfjameðferð með platínu var algjör hjá 45% sjúklinga og að hluta til hjá 55% sjúklinga. Í olaparib hópnum höfðu 6% sjúklinga áður fengið bevacizumab og 5% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

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

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

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

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

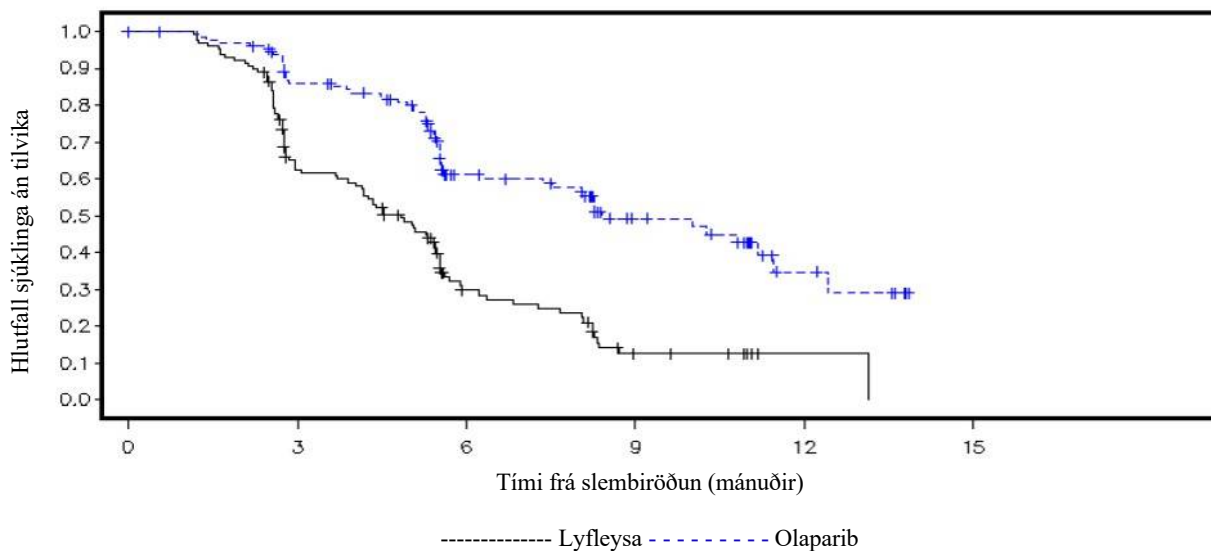
| | Allir sjúklingar ^a | | Með <i>BRCA1/2</i> -stökkbreytingar | | Með <i>BRCA1/2 wt/VUS</i> | |
|---|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| | Olaparib | Lyfleysa | Olaparib | Lyfleysa | Olaparib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

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

^b HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox með þáttum fyrir meðferð, upprunakynþátt, plátínunæmni og svörun við lokaplatínúmeðferð.

PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; DCO = lok gagnasöfnunar; CI = öryggisbil.

Mynd 5 Rannsókn 19: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms hjá heildarþýðinu (58% fullnusta - mat rannsóknalæknis) lok gagnasöfnunar 30. júní 2010



Fjöldi sjúklinga í hættu:

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|---|---|----------|
| 136 | 106 | 53 | 24 | 7 | 0 | Olaparib |
| 129 | 72 | 24 | 7 | 1 | 0 | Lyfleysa |

Samantekt á lykil aukaviðmiðum hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastökkum með *BRCA1/2* stökkbreytingu og *BRCA1/2 wt/VUS* í rannsókn 19 er sýnd í töflu 5 og fyrir alla sjúklinga í rannsókn 19 í töflu 6 og mynd 6.

Tafla 6 Samantekt á lykil aukaviðmiðum fyrir alla sjúklinga og sjúklinga með PSR krabbamein í eggjastokkum með *BRCAl/2* stökkbreytingu og *BRCAl/2 wt/VUS* í rannsókn 19

| | Allir sjúklingar ^a | | Með <i>BRCAl/2</i> - stökkbreytingar | | Með <i>BRCAl/2 wt/VUS</i> | |
|---|-------------------------------|---------------------|---|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| | Olaparib | Lyfleysa | Olaparib | Lyfleysa | Olaparib | Lyfleysa |
| OS - DCO 09. maí 2016 | | | | | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 98:136 (72) | 112:129 (87) | 49:74 (66) | 50:62 (81) ^c | 45:57 (79) | 57:61 (93) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 29,8 (26,9-35,7) | 27,8 (24,9-33,7) | 34,9 (29,2-54,6) | 30,2 (23,1-40,7) | 24,5 (19,8-35,0) | 26,6 (23,1-32,5) |
| HR (95% CI) ^b | 0,73 (0,55–0,95) | | 0,62 (0,42–0,93) | | 0,84 (0,57-1,25) | |
| P gildi* (tvíhliða) | p=0,02138 | | p=0,02140 | | p=0,39749 | |
| TFST – DCO 09. maí 2016 | | | | | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 106:136 (78) | 124:128 (97) | 55:74 (74) | 59:62 (95) | 47:57 (83) | 60:61 (98) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 13,3 (11,3-15,7) | 6,7 (5,7-8,2) | 15,6 (11,9-28,2) | 6,2 (5,3-9,2) | 12,9 (7,8-15,3) | 6,9 (5,7-9,3) |
| HR (95% CI) ^b | 0,39 (0,30–0,52) | | 0,33 (0,22-0,49) | | 0,45 (0,30-0,66) | |
| P gildi* (tvíhliða) | p<0,00001 | | p<0,00001 | | p=0,00006 | |

* Engin áætlun var til staðar um fjölprófanir í undirhópagreiningunni eða fyrir TFST fyrir alla sjúklingana.

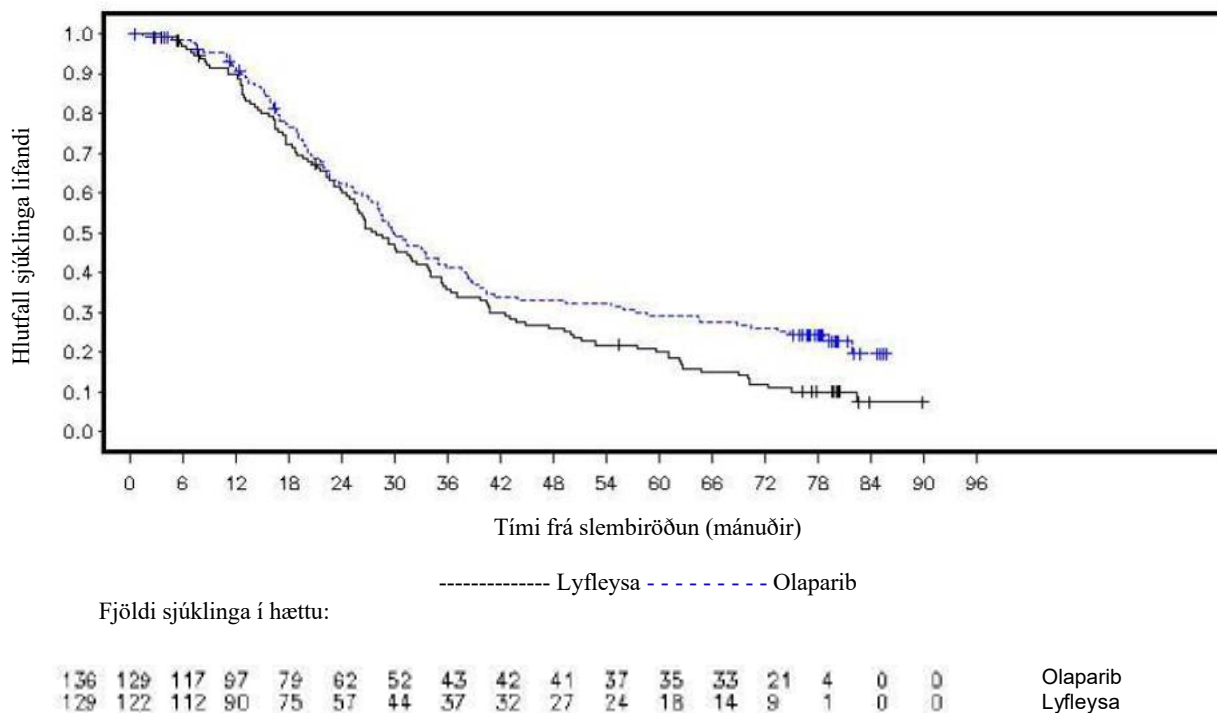
^a Allir sjúklingar, samanstendur af undirhópunum: með *BRCAl/2* stökkbreytingu, staða *BRCAl/2 wt/VUS* og *BRCAl/2* óþekkt (11 sjúklingar með stöðu óþekkta, ekki sýnt sem sérstakur undirhópur í töflu).

^b HR= áhættuhlutfall. Gildi < 1 er olaparibi í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox með þáttum fyrir meðferð, upprunakynþátt, plátínunæmni og svörun við lokaplatínumeðferð.

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

OS = heildarlífur; DCO = lok gagnasöfnunar; CI = öryggisbil; TFST = tími frá slembiröðun fram að seinni meðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli.

Mynd 6 Rannsókn 19: Kaplan Meier graf af heildarlifun hjá heildarþýðinu (79% fullnusta) lok gagnasöfnunar (DCO) 09. maí 2016



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

PRO (patient-reported outcome) upplýsingar gefa ekki til kynna mun hjá sjúklingum sem fengu olaparib samanborið við lyfleysu, mælt með tíðni framfara eða versnunar samkvæmt TOI og heildarskori á FACT-O total.

OPINION rannsókn

Í OPINION, fasa IIIb, einarma fjölsetra rannsókn, var olaparib rannsakað sem viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbamein í lífhimnu eftir tvær eða fleiri lyfjameðferðir með platinulyfjum og sem höfðu ekki staðfesta skaðlega eða grun um skaðlega *gBRCA* stökkbreytingu. Sjúklingar þar sem sjúkdómur svaraði (algjör svörun (CR) eða svörun að hluta til (PR)) eftir lok krabbameinsmeðferðar sem byggðist á platinu tóku þátt. Samtals tóku þátt 279 sjúklingar og fengu þeir olaparib í þessari rannsókn fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegrar eiturvekunar. Samkvæmt miðlægri prófun voru 90,7% ekki með *gBRCA*m, að auki voru 9,7% skilgreind sem *sBRCA*m.

Aðalendapunktur var mat rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt aðlöguðu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), útgáfu 1.1. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlifun.

Olaparib, þegar notað sem viðhaldsmeðferð, sýndi klíniska virkni hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum án *gBRCA*m. Við lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar 17. september 2021) voru gögn um heildarlifun með 52,3% fullnustu.

Samantekt á aðalviðmiðum lifunar án versnun sjúkdóms og aukaviðmiðum heildarlifunar hjá sjúklingum með PSR krabbamein í eggjastokkum án *gBRCAm* í OPINION er sýnd í töflu 7.

Tafla 7 Samantekt á lykil viðmiðum fyrir sjúklinga með PSR krabbamein í eggjastokkum án *gBRCAm* í OPINION

| | Olaparib töflur 300 mg tvisvar á dag |
|--|---|
| PFS (75% fullnusta) (lok gagnasöfnunar 2. október 2020) | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 210: 279 (75,3) |
| Miðgildi PFS (95% CI), mánuðir ^a | 9,2 (7,6; 10,9) |
| OS (52,3% fullnusta) (lok gagnasöfnunar 17. september 2021) | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 146: 279 (52,3) |
| Miðgildi OS (95% CI), mánuðir ^a | 32,7 (29,5; 35,3) |

^a Reiknað samkvæmt Kaplan-Meier.

Öryggisbil fyrir miðgildi PFS og OS voru fengin með Brookmeyer Crowley aðferðinni.

PFS lifun án versnunar sjúkdóms; OS heildarlifun; CI Öryggisbil.

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við HRD jákvæðu langt gengnu krabbameini í eggjastokkum

PAOLA-1 rannsókn

PAOLA-1 var fasa III slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem öryggi og verkun Lynparza (300 mg [2 x 150 mg töflur] tvisvar á dag) í samsettri meðferð með bevacizumabi (15 mg/kg líkamspýngdar einu sinni á 3 vikna fresti sem innrennsli í bláæð) var borin saman við lyfleysu ásamt bevacizumabi sem viðhaldsmeðferð við langt gengnu (FIGO stig III-IV) þekjufrumkrabbameini af hárrí gráðu í eggjastokkum, eggjaleiðara eða frumkrabbameini í lífhimnu í kjölfar fyrstavals krabbameinsmeðferðar sem byggist á platínu og bevacizumabi. Meðferð með bevacizumabi varði samtals í allt að 15 mánuði/22 meðferðarlotur, þ.m.t. tími í samsettri meðferð með krabbameinslyfi og sem viðhaldsmeðferð.

Í rannsókninni var 806 sjúklingum slembiraðað (2:1 slembiröðun: 537 olaparib/bevacizumab: 269 lyfleysa/bevacizumabi) sem voru ekki með nein merki um sjúkdóm vegna skurðaðgerðar, eða sem voru með algjöra svörun (CR), eða svörun að hluta til (PR) í kjölfar lok fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínu og bevacizumabi. Sjúklingar höfðu lokið að lágmarki 4 og að hámarki 9 meðferðarlotum, meirihlutinn (63%) hafði fengið 6 meðferðarlotur af fyrstavals krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu-taxan, þ.m.t. að lágmarki 2 meðferðarlotur af bevacizumabi í samsettri meðferð með 3 síðustu lotum krabbameinslyfjameðferðarinnar. Miðgildi meðferðarlota með bevacizumabi fyrir slembiröðun var 5.

Sjúklingunum var lagskipt eftir útkomu fyrstavalsmeðferðar (tímasetning og niðurstaða skurðaðgerðar til að minnka æxli (cytoreductive surgery) og viðbrögð við krabbameinslyfjameðferð með byggðist á platínu) og *tBRCAm* stöðu, ákvörðuð fyrirfram á hverjum stað fyrir sig. Sjúklingar héldu áfram að fá bevacizumab sem viðhaldsmeðferð og hófu meðferð með Lynparza eftir að minnsta kosti 3 vikur og að hámarki 9 vikur í kjölfar síðasta skammtis af krabbameinslyfi. Meðferð með Lynparza var haldið áfram fram að versnun undirliggjandi sjúkdóms, óásættanlegrar eiturverkunar eða í allt að 2 ár. Sjúklingar sem að mati meðferðarlæknis gátu haft frekari ávinning af áframhaldandi meðferð gátu fengið meðferð lengur en í 2 ár.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf rannsóknar voru í jafnvægi á milli hópanna tveggja í meðferðarþýðinu og í undirhópum eftir lífmerkjum (biomarkers) sem voru flokkaðir eftir *tBRCAm* (skilgreint fyrirfram og eftirá), GIS og stöðu HRD (skilgreint í þessari rannsókn sem samsetning beggja lífmerkja). Miðgildi aldurs var í heild 61 ár. Flestir sjúklinganna í báðum hópum voru með ECOG líkamsfærni 0 (70%). Krabbamein í eggjastokkum var frumæxlið hjá 86% sjúklinganna. Algengasta vefjagerðin var sermisgerð (serous) (96%), tilkynnt var um legslímúlíka vefjagerð hjá 2% sjúklinganna. Flestir sjúklinganna voru greindir með FIGO stig IIIC (63%). Allir sjúklingar höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu og bevacizumab sem fyrstavals meðferð. Sjúklingar voru ekki einskorðaðir við niðurstöðu skurðaðgerðar en 63% sjúklinga höfðu farið í aðgerð

í upphafi þar sem öll merki um æxli voru fjarlægð eða skurðaðgerð til að fjarlægja hluta æxlisins meðan á meðferð stöð (interval debulking surgery) og 37% sjúklinga voru með sjáanleg merki eftirstöðva sjúkdómsins. Þrjátíu prósent (30%) sjúklinga í báðum hópum voru *tBRCAm* við skimun. Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf rannsóknar í undirhópum eftir lífmerkjum voru í samræmi við það sem sást hjá meðferðarþýðinu. Í HRD-jákvæða undirhópnum voru 65% sjúklinga ekki með nein ummerki æxlis og 35% sjúklinga voru með sjáanleg merki eftirstöðva sjúkdómsins. Í öllu sjúklingaþýðinu sem tók þátt í rannsókninni voru 30% sjúklinga í báðum hópum með *tBRCAm* (skaðlegar/meinvaldandi stökkbreytingar) við skimun með staðbundnu prófi og hjá 4% sjúklinga var staða *BRCAm* óþekkt. Afturvirk greining á fyrirliggjandi klínískum sýnum var gerð hjá 97% sjúklinga til að staðfesta *tBRCAm* stöðu og rannsaka skor fyrir óstöðugleika erfðamengis eins og lýst er að ofan. Hjá sjúklingum án *tBRCAm* voru 29% (19% heildarfjöldans) með jákvætt GIS fyrirfram skilgreint í þessari rannsókn sem samsett skor ≥ 42 . Þegar *tBRCAm* staða og jákvætt GIS voru sameinuð voru HRD-jákvæðir sjúklingar 48% af heildarfjöldanum, HRD-neikvæðir voru 34% af heildarfjöldanum og sjúklingar með óþekktu HRD stöðu voru 18% af heildarfjöldanum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), skilgreint sem tími frá slembiröðun að versnun, ákvarðað eftir mati rannsakanda með því að nota aðlagð RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) próf, útgáfu 1.1, eða dauði. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. tími frá slembiröðun að annarri versnun eða dauða (PFS2), heildarlifun (OS), tími frá slembiröðun að fyrstu meðferð við krabbameini í kjölfarið eða dauða (TFST) og heilsutengd lífsgæði (HRQoL). Æxli voru metin samkvæmt RECIST 1.1 hjá sjúklingum við upphaf meðferðar og á 24 vikna fresti (CT/MRI í viku 12 ef átti við klínískt eða hækkað CA 125) í allt að 42 mánuði eða þar til sjúkdómur versnaði samkvæmt hlutlægri myndgreiningu.

Aðalendapunkti rannsóknarinnar var náð í meðferðarþýðingu með að sýna tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) að mati rannsakanda hjá olaparibi/bevacizumabi samanborið við lyfleysu/bevacizumab (HR 0,59, 95% CI 0,49-0,72; $p < 0,0001$, miðgildi 22,1 mánuður fyrir olaparib/bevacizumab samanborið við 16,6 mánuði fyrir lyfleysu/bevacizumab). Þetta var í samræmi við BICR greiningu á PFS. Þó höfðu sjúklingar sem voru skilgreindir jákvæðir m.t.t. lífmerkja (*tBRCAm*, GIS, HRD-staða jákvæð skilgreint sem *tBRCAm* og/eða GIS jákvæðir) mestan ávinning.

Lokagreining á tíma fram að annarri versnun eða dauða (lok gagnasöfnunar (DCO) 22. mars 2020, 53% fullnusta) í heildarþýðinu var tölfræðilega marktæk (HR 0,78, 95% CI 0,64-0,95, $p = 0,0125$ þar sem miðgildi var 36,5 mánuðir fyrir olaparib/bevacizumab samanborið við 32,6 mánuðir fyrir lyfleysu/bevacizumab).

Í lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar (DCO) 22. mars 2022) hjá sjúklingum með jákvæða HRD-stöðu (*tBRCAm* og/eða GIS) var töluleg bæting á heildarlifun í olaparib/bevacizumab hópnum samanborið við lyfleysu/bevacizumab hópinn (sjá töflu 8).

Í *tBRCAm* sem slembiraðaður undirhópur (241/806 sjúklingum) var miðgildi PFS fyrir olaparib/bevacizumab hópinn 37,2 mánuðir samanborið við 22,0 mánuðir fyrir lyfleysu/bevacizumab hópinn (HR=0,34, 95% CI 0,23; 0,51). Við lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar 22. mars 2022) sýndi *tBRCAm* sem slembiraðaður undirhópur tölulega lækkun á hættu á dauðsfalli fyrir olaparib/bevacizumab samanborið við lyfleysu/bevacizumab (HR 0,63; 95% CI 0,41; 0,97).

Niðurstöður verkunar í greiningu á öðrum undirhópum lífmerkja sem byggð er á afturvirkri greiningu á æxlissýnum eru í töflu 8.

Tafla 8 Samantekt á lykिलniðurstöðum verkunar hjá sjúklingum með jákvæða stöðu á skertri samstæðri endurröðun (HDR) skilgreint sem annaðhvort tBRCAm og/eða GIS hjá sjúklingum með langt gengið eggjastokkkrabbamein í PAOLA-1

| | tBRCAm ^{*,c} (n=235) | | GIS jákvæð (HRD jákvæð að undanskildu tBRCAm) ^{*,d} (n=152) | | HRD jákvæð [*] (n=387) | |
|---|----------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | Olaparib/ bevacizumab | Lyfleysa/ bevacizumab | Olaparib/ bevacizumab | Lyfleysa/ bevacizumab | Olaparib/ bevacizumab | Lyfleysa/ bevacizumab |
| PFS, mat rannsakanda (46% fullnusta) lok gagnasöfnunar 22. mars 2019^a | | | | | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 44:158 (28) | 52:77 (68) | 43:97 (44) | 40:55 (73) | 87:255 (34) | 92:132 (70) |
| Miðgildistími (mánuðir) | 37,2 | 18,8 | 28,1 | 16,6 | 37,2 | 17,7 |
| HR (95%) CI ^b | 0,28 (0,19; 0,42) | | 0,43 (0,28; 0,66) | | 0,33 (0,25; 0,45) | |
| PFS2, mat rannsakanda (40% fullnusta) lok gagnasöfnunar 22. mars 2020 | | | | | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 44:158 (28) | 37:77 (48) | 41:97 (42) | 33:55 (60) | 85:255 (33) | 70:132 (53) |
| Miðgildistími (mánuðir) | NR | 42,2 | 50,3 | 30,1 | 50,3 | 35,4 |
| HR (95%) CI ^b | 0,53 (0,34; 0,82) | | 0,60 (0,38; 0,96) | | 0,56 (0,41; 0,77) | |
| Loka OS (42% fullnusta) lok gagnasöfnunar 22. mars 2022 | | | | | | |
| Fjöldi tilvika: heildarfjöldi sjúklinga (%) | 49:158 (31,0) | 37:77 (48,1) | 44:97 (45,4) | 32:55 (58,2) | 93:255 (36,5) | 69:132 (52,3) |
| Miðgildistími (mánuðir) | 75,2 | 66,9 | NR | 52,0 | 75,2 | 57,3 |
| HR (95%) CI ^b | 0,57 (0,37; 0,88) | | 0,71 (0,45; 1,13) | | 0,62 (0,45; 0,85) | |

* Fyrirfram skilgreindur undirhópur

^a Byggt á Kaplan-Meier mati var hlutfall sjúklinga sem voru án versunar við 12 og 24 mánuði 89% og 66% fyrir olaparib/bevacizumab samanborið við 71% og 29% fyrir lyfleysu/bevacizumab.

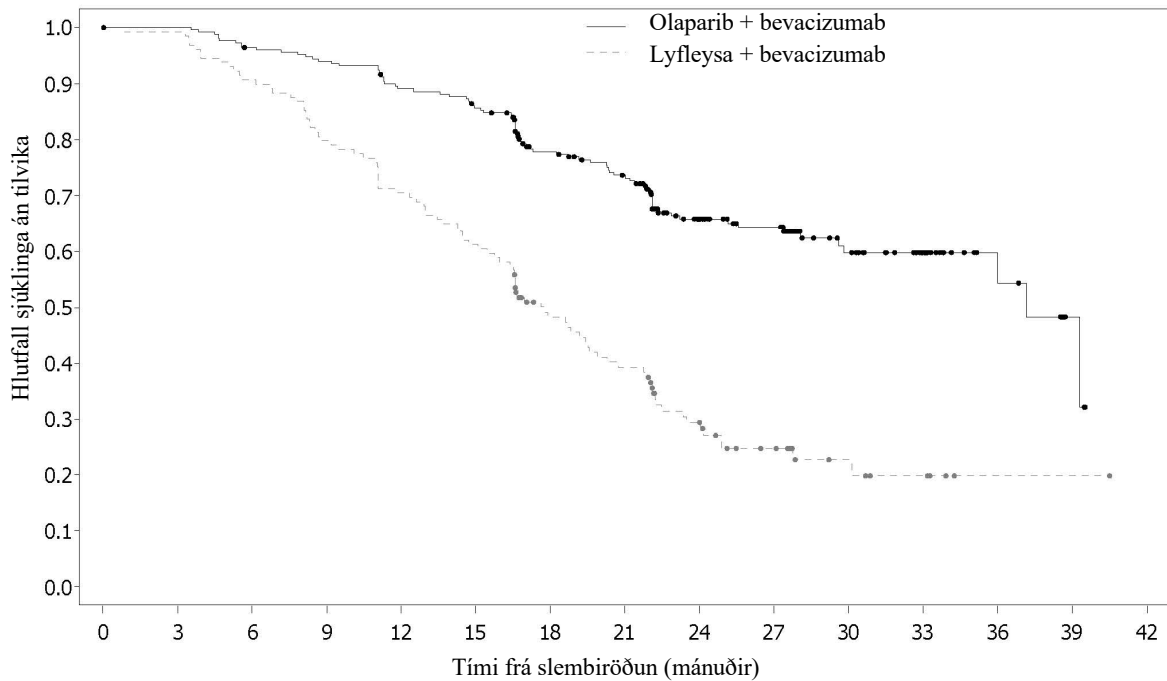
^b Gildi <1 er olaparib í hag. Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox lagskiptu eftir útkomu fyrstavalmeðferðar við skimun og stöðu tBRCA við skimun á rannsóknarstofu.

^c Staða tBRCAm skv. Myriad

^d HRD jákvæð að undanskildu tBRCAm var skilgreint sem skor fyrir óstöðugleika erfðamengis (GIS) skv. Myriad ≥ 42 (fyrirfram skilgreind mörk)

CI öryggisbil; HR áhættuhlutfall; NR náðist ekki

Mynd 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í eggjastokkum skilgreint sem HRD jákvætt í PAOLA-1 (46% fullnusta – mat rannsakanda)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

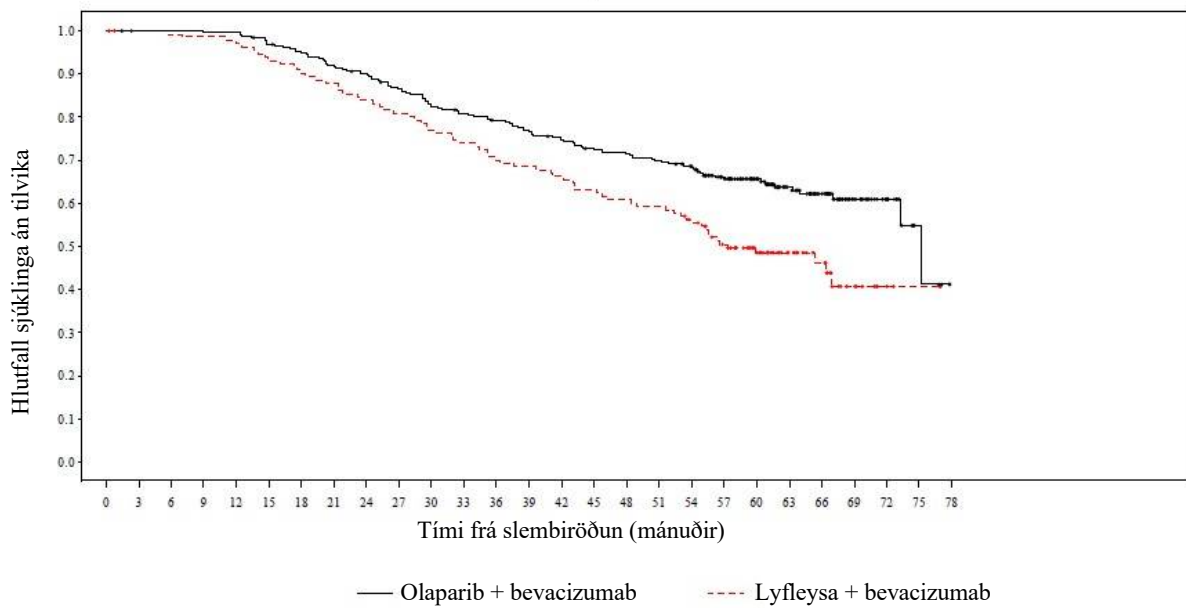
Olaparib + bevacizumab

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

Lyfleysa + bevacizumab

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

Mynd 8 PAOLA-1: Kaplan-Meier graf, loka heildarlifun eftir jákvæðri stöðu HRD (þ.m.t. tBRCAm) (lok gagnasöfnunar (DCO) 22. mars 2022)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

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 Lyfleysa + bevacizumab

Viðbótar meðferð eftir skurðaðgerð við áhættumiklu brjóstakrabbameini á frumstigi með BRCA stökkbreytingu í kímlínu
OlympiA

Öryggi og verkun olaparibs sem viðbótar meðferðar eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með BRCA1/2 stökkbreytingar í kímlínu og HER2-neikvætt áhættumikið brjóstakrabbamein á frumstigi, sem höfðu lokið endanlegri (definitive) staðbundinni meðferð og viðbótar meðferð með krabbameinslyfjum fyrir eða eftir skurðaðgerð, voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra fasa III rannsókn með samhliða hóp og samanburði við lyfleysu (OlympiA). Sjúklingarnir þurftu að hafa lokið a.m.k. 6 lotum af viðbótar meðferð með krabbameinslyfjum fyrir eða eftir skurðaðgerð, með antracyklínnum, taxönum eða hvoru tveggja. Heimilt var að hafa fengið platínulyf áður við öðru krabbameini (t.d. í eggjastokkum) eða sem viðbótar meðferð fyrir eða eftir skurðaðgerð við brjóstakrabbameini. Sjúklingar með áhættumikið brjóstakrabbamein á frumstigi voru skilgreindir sem hér segir:

- sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótar meðferð með krabbameinslyfjum fyrir skurðaðgerð: sjúklingar með annaðhvort þríneikvætt brjóstakrabbamein (TNBC) eða hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbamein urðu að hafa verið með leifar ífarandi krabbameins í brjósti og/eða í eitlum sem voru fjarlægðir með skurðaðgerð (ekki full meinafræðileg svörun) þegar skurðaðgerð var framkvæmd. Auk þess þurftu sjúklingar með hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbamein að hafa verið með CPS&EG skor sem nam ≥ 3 samkvæmt klíniskri stöðu fyrir meðferð og meinafræðilegri stöðu eftir meðferð (CPS), stöðu estrógenviðtaka (ER) og vefjafræðilegri flokkun eins og fram kemur í töflu 9.

Tafla 9 Frumstig brjóstakrabbameins, viðtakastaða og kröfur um flokkun til þátttöku í rannsókninni*

| Stig/einkenni | | Fjöldi stiga |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Klínískt stig (fyrir meðferð) | I/IIA | 0 |
| | II B/III A | 1 |
| | III B/III C | 2 |
| Meinafræðilegt stig (eftir meðferð) | 0/I | 0 |
| | II A/II B/III A/III B | 1 |
| | III C | 2 |
| Viðtakastaða | ER jákvætt | 0 |
| | ER neikvætt | 1 |
| Skimunargráða | Skimunargráða 1-2 | 0 |
| | Skimunargráða 3 | 1 |

* Heildarskor sem nam ≥ 3 þurfti fyrir sjúklinga með hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbamein.

- sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótar meðferð með krabbameinslyfjum: sjúklingar með þríneikvætt brjóstakrabbamein (TNBC) urðu að hafa verið með sjúkdóm sem breiðst hafði til eitla eða sjúkdóm sem ekki hafði breiðst til eitla með frumæxli sem nemur ≥ 2 cm; Sjúklingar með hormónaviðtakajákvæðan, HER2-neikvæðan sjúkdóm urðu að hafa ≥ 4 meinafræðilega staðfesta jákvæða eitla.

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort 300 mg af olaparibi (2 x 150 mg töflur) tvisvar á dag (n=921) eða lyfleysu (n=915). Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu hormónaviðtaka (hormónaviðtakajákvætt/HER2-neikvætt eða þríneikvætt brjóstakrabbamein), eftir því hvort viðbótar meðferð með krabbameinslyfjum hafði verið gefin fyrir eða eftir skurðaðgerð og eftir því hvort platínulyf hafði áður verið gefið við þessu brjóstakrabbameini (já eða nei). Meðferð var haldið áfram í allt að 1 ár, eða fram að endurkomu sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum. Sjúklingar með hormónaviðtakajákvæð æxli fengu einnig innkirtlameðferð.

Aðalendapunkturinn var lifun án ífarandi sjúkdóms (IDFS), sem var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram til fyrstu endurkomu sjúkdóms, en endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem ífarandi og svæðisbundin endurkoma fjarri frumæxli, ífarandi brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu, nýtt krabbamein eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem var. Aukamarkmið voru heildarlifun, lifun án fjarlægðu meinvarpa (DDFS), skilgreind sem tími frá slembiröðun fram til vísbindinga um fyrstu fjarlægðu

meinvörp í tengslum við brjóstakrabbamein), tíðni nýrra frumæxla í hinu brjóstinu (ífarandi eða ekki), nýtt frumkrabbamein í eggjastokkum, nýtt frumkrabbamein í eggjaleiðurum og nýtt frumkrabbamein í lífhimnu, auk niðurstaðna sem sjúklingar greindu sjálfir frá (PRO) með FACIT-Fatigue og EORTC QLQ-C30 spurningalistunum.

Notast var við miðlæga prófun hjá Myriad eða staðbundnar *gBRCA* prófanir, ef þær voru í boði, til að taka ákvörðun um hvort sjúklingur uppfyllti skilyrði rannsóknarinnar. Sýni voru fengin til afturkræfrar staðfestingar hjá sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina samkvæmt niðurstöðum úr staðbundinni *gBRCA* prófun. Af 1.836 sjúklingum sem tóku þátt í OlympiA, fengu 1.623 staðfestingu á *gBRCA* með miðlægri prófun, annaðhvort áður en rannsókn hófst eða eftir upphaf rannsóknar.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni í upphafi voru í góðu jafnvægi á milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 42 ár. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga voru af hvítum kynstofni, 29% asískir og 2,6% svartir. Tveir sjúklingar (0,2%) í olaparibhópnum og fjórir sjúklingar (0,4%) í lyfleysuhópnum voru karlkyns. Sextíu og eitt prósent (61%) sjúklinga höfðu ekki gengið í gegnum tíðahvörf. Áttatíu og níu prósent (89%) sjúklinga voru með ECOG-færnistöðu 0 og 11% voru með ECOG 1. Áttatíu og tvö prósent (82%) sjúklinga voru með þríneikvætt brjóstakrabbamein og 18% voru með hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm. Fimmtíu prósent (50%) sjúklinga höfðu áður fengið undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum fyrir skurðaðgerð og 50% sjúklinga höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum eftir skurðaðgerð. Níutíu og fjögur prósent (94%) sjúklinga fengu antracyklín og taxan. Á heildina litið höfðu tuttugu og sex prósent (26%) sjúklinga áður fengið platinulyf við brjóstakrabbameini. Af þeim sjúklingum sem voru með hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm fengu 87% sjúklinga í olaparibhópnum samhliða innkirtlameðferð og 92% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Samtals fengu 89,5% sjúklinga með hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm innkirtlameðferð, sem var letrozol (23,7%), tamoxifen (40,9%), anastrozol (17,2%) eða exemestan (14,8%).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var náð og sýnt var fram á tölfræðilega marktæka framför hvað varðar lifun án ífarandi sjúkdóms í olaparibhópnum samanborið við lyfleysuhópinn. Hjá tvö hundruð áttatíu og fjórum (284) sjúklingum komu fram atvik tengd lifun án ífarandi sjúkdóms, sem nam 12% sjúklinga í olaparibhópnum (fjarlæg meinvörp 8%, staðbundið/svæðisbundið krabbamein 1,4%, ífarandi krabbamein í hinu brjóstinu 0,9%, önnur frumæxli en í brjósti 1,2%, dauðsföll 0,2%) og 20% sjúklinga í lyfleysuhópnum (fjarlæg meinvörp 13%, staðbundið/svæðisbundið krabbamein 2,7%, ífarandi krabbamein í hinu brjóstinu 1,3%, önnur frumæxli en í brjósti 2,3%, dauðsföll 0%). Einnig var tölfræðilega marktæk framför hvað varðar lifun án fjarlæggra meinvarpa í olaparibhópnum samanborið við lyfleysuhópinn. Í næstu áætluðu greiningu á heildarlifun var tölfræðilega marktæk framför hvað varðar heildarlifun í olaparibhópnum samanborið við lyfleysuhópinn. Niðurstöður um verkun fyrir heildarþýði er að finna í töflu 10 og á myndum 9 og 10.

Tafla 10 Niðurstöður um verkun fyrir viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með áhættumikið brjóstakrabbameini á frumstigi með *BRCA* stökkbreytingu í kímlínu í OlympiA

| | Olaparib 300 mg tvisvar á dag (N=921) | Lyfleysa (N=915) |
|--|---|---------------------|
| Lifun án ífarandi sjúkdóms (15% fullnusta) – lok gagnasöfnunar 27. mars 2020 | | |
| Fjöldi atvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 106:921 (12) | 178:915 (20) |
| HR (99,5% CI) ^a | 0,58 (0,41; 0,82) | |
| P-gildi (2-hliða) ^b | 0,0000073 | |
| Prósentuhlutfall (95% CI) sjúklinga sem voru lausir við ífarandi sjúkdóm eftir 3 ár ^c | 86 (83; 88) | 77 (74; 80) |
| Lifun án fjarlæggra meinvarpa (13% fullnusta) – lok gagnasöfnunar 27. mars 2020 | | |
| Fjöldi atvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 89:921 (10) | 152:915 (17) |
| HR (99,5% CI) ^a | 0,57 (0,39; 0,83) | |
| P-gildi (2-hliða) ^b | 0,0000257 | |

Prósentuhlutfall (95% CI) sjúklinga sem voru lausir við fjarlæg meinvörp eftir 3 ár^c 88 (85; 90) 80 (77; 83)

Heildarlifun (10% fullnusta) – lok gagnasöfnunar 12. júlí 2021

| | | |
|--|-------------------|--------------|
| Fjöldi atvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 75:921 (8) | 109:915 (12) |
| HR (98,5% CI) ^a | 0,68 (0,47; 0,97) | |
| P-gildi (2-hliða) ^b | 0,0091 | |
| Prósentuhlutfall (95% CI) sjúklinga á lífi eftir 3 ár ^c | 93 (91; 94) | 89 (87; 91) |
| Prósentuhlutfall (95% CI) sjúklinga á lífi eftir 4 ár ^c | 90 (87; 92) | 86 (84; 89) |

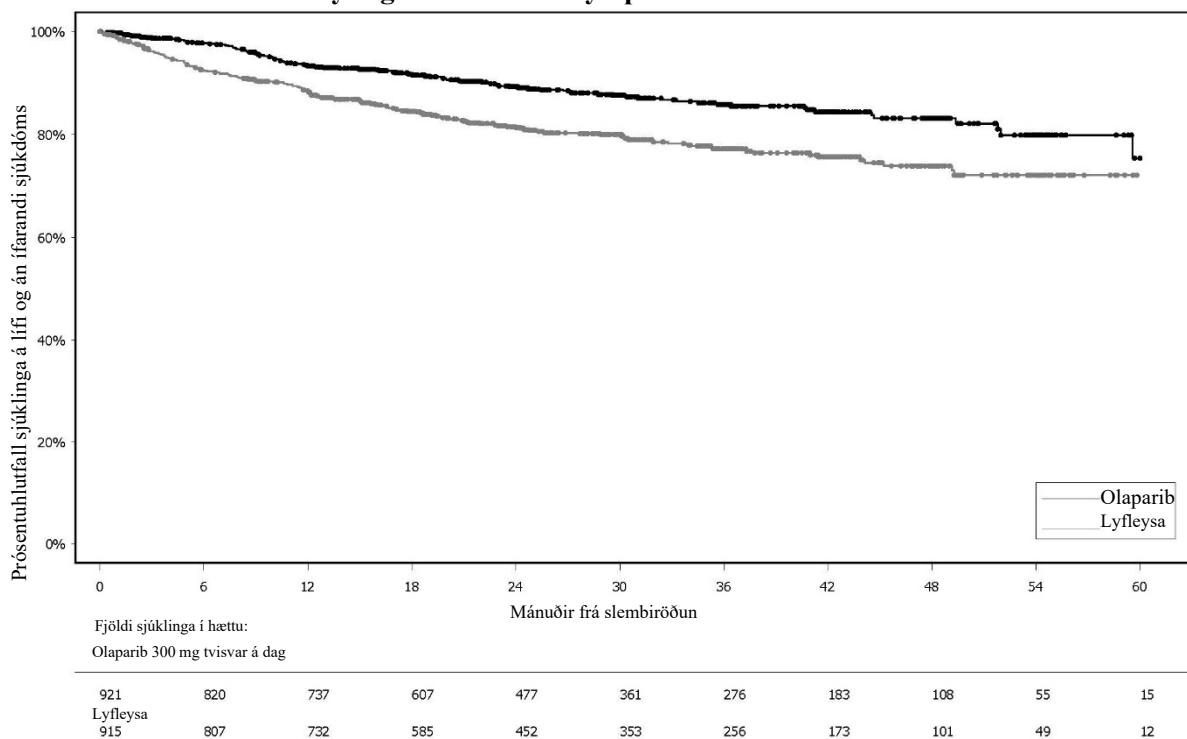
^a Byggt á lagskiptu áhættulíkani Cox, <1 gefur til kynna minni áhættu fyrir olaparibhópinn en fyrir lyfleysuhópinn.

^b P-gildi úr lagskiptu log-rank prófi.

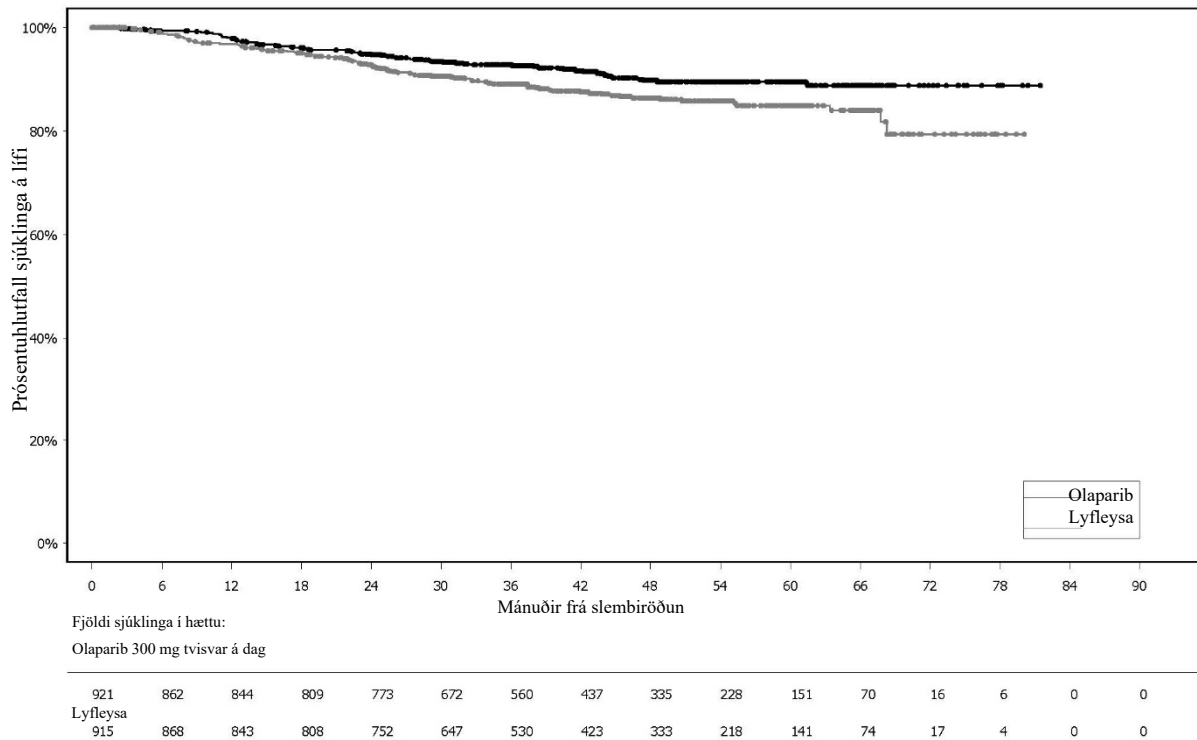
^c Prósentugildi eru reiknuð samkvæmt KM-mati.

CI = öryggisbil; KM = Kaplan-Meier.

Mynd 9 Kaplan-Meier graf af lifun án ífarandi sjúkdóms við viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með áhættumikið brjóstakrabbamein á frumstigi með BRCA stökkbreytingu í kímlínu í OlympiA



Mynd 10 Kaplan-Meier graf af heildarlifun við viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með áhættumikið brjóstakrabbameini á frumstigi með *BRCA* stökkbreytingu í kímlínu í OlympiA



gBRCA1/2-stökkbreytt HER2-neikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum OlympiAD (rannsókn D0819C00003)

Öryggi og verkun olaparibs hjá sjúklingum með *gBRCA1/2* stökkbreytingar sem voru með HER2-neikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum var rannsakað í fasa III slembiraðaðri, opinni samanburðarrannsókn (OlympiAD). Í rannsókninni var 302 sjúklingum með staðfesta skaðlega eða hugsanlega skaðlega *gBRCA* stökkbreytingu slembiraðað 2:1 og fengu annaðhvort Lynparza (300 mg [2 x 150 mg töflur] tvisvar sinnum á dag) eða krabbameinslyf eftir vali lækni (capecitabin 42%, eribulin 35% eða vinorelbine 17%) fram að versnun eða óásættanlegri eiturvekun. Sjúklingar með *BRCA1/2* stökkbreytingar voru greindir með prófun á kímlínu í blóði annaðhvort með staðbundinni prófun eða miðlægrri prófun á Myriad. Sjúklingum var lagskipt eftir eftirfarandi: fengið fyrri krabbameinslyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum (já/nei), hormónaviðtaka-(HR) jákvætt á móti þríneikvæðu (TNBC), fyrri meðferð byggð á platínu við brjóstakrabbameini (já/nei). Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), metið með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (BICR) samkvæmt RECIST 1.1. Aukaendapunktur voru PFS2, heildarlifun (OS), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Sjúklingar þurftu að hafa áður fengið meðferð með antracyklíni nema ef fráþending var fyrir notkun og taxanlyfi sem formeðferð, viðbótarmeðferð eða þegar meinvörp voru til staðar. Sjúklingar með HR+ (ER og/eða PgR jákvæð) æxli urðu að hafa fengið að minnsta kosti eina innkirtlameðferð (viðbótarmeðferð eða þegar meinvörp voru til staðar) þar sem sjúkdómur versnaði eða verið með sjúkdóm sem meðferðarlæknirinn taldi að innkirtlameðferð ætti ekki við. Fyrri meðferð byggð á platínu var leyfð þegar meinvörp voru til staðar ef engin vísbending var um versnun sjúkdóms meðan á meðferð sem byggist á platínu stóð og sem for- eða viðbótarmeðferð ef seinasti skammtur var gefinn að minnsta kosti 12 mánuðum fyrir slembiröðun. Sjúklingar máttu ekki áður hafa fengið meðferð með PARP hemli, þ.m.t. olaparibi.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og samanburðarhópanna (sjá töflu 11).

Tafla 11 Lýðfræðileg einkenni sjúklunga og einkenni sjúklunga við upphaf í OlympiAD

| | Olaparib 300 mg tvisvar á dag n=205 | Krabbameinslyfjameðferð n=97 |
|--|--|---------------------------------|
| Aldur - ár (miðgildi) | 44 | 45 |
| Kyn (%) | | |
| Konur | 200 (98) | 95 (98) |
| Karlar | 5 (2) | 2 (2) |
| Kynþáttur (%) | | |
| Hvítur | 134 (65) | 63 (65) |
| Asískur | 66 (32) | 28 (29) |
| Aðrir | 5 (2) | 6 (6) |
| ECOG líkamsfærni (%) | | |
| 0 | 148 (72) | 62 (64) |
| 1 | 57 (28) | 35 (36) |
| Heildarflokkun sjúkdóma | | |
| Með meinvörpum | 205 (100) | 97 (100) |
| Staðbundinn langt genginn | 0 | 0 |
| Nýtt brjóstakrabbamein með meinvörpum (%) | 26 (13) | 12 (12) |
| Hormónaviðtakar (%) | | |
| HR+ | 103 (50) | 49 (51) |
| TNBC | 102 (50) | 48 (49) |
| Gerð gBRCA stökkbreytingar (%) | | |
| <i>gBRCA1</i> | 117 (57) | 51 (53) |
| <i>gBRCA2</i> | 84 (41) | 46 (47) |
| <i>gBRCA1</i> og <i>gBRCA2</i> | 4 (2) | 0 |
| ≥2 staðir með meinvarpi (%) | 159 (78) | 72 (74) |
| Staðsetning meinvarps (%) | | |
| Einungis í beini | 16 (8) | 6 (6) |
| Önnur | 189 (92) | 91 (94) |
| Mælanlegur sjúkdómur samkvæmt BICR (%) | 167 (81) | 66 (68) |
| Ágengur sjúkdómur við slembiröðun (%) | 159 (78) | 73 (75) |
| Stig æxlis við greiningu | | |
| Vel þroskað (G1) | 5 (2) | 2 (2) |
| Í meðallagi þroskað (G2) | 52 (25) | 23 (24) |
| Lítið þroskað (G3) | 108 (53) | 55 (57) |
| Óþroskað (G4) | 4 (2) | 0 |

| | | |
|--|------------|---------|
| Ekki hægt að meta (GX) | 27 (13) | 15 (16) |
| Ekki til staðar | 9 (4) | 2 (2) |
| Fjöldi fyrri krabbameinslyfjameðferða við brjóstakrabbameini með meinvörpum (%) | | |
| 0 | 68 (33) | 31 (32) |
| 1 | 80 (39) | 42 (43) |
| 2 | 57 (28) | 24 (25) |
| Fyrri meðferð sem byggðist á platínu (%) | | |
| eingöngu sem for- eða viðbótarmeðferð | 12 (6) | 6 (6) |
| eingöngu ef meinvörp voru til staðar | 40 (20) | 14 (14) |
| sem for- eða viðbótarmeðferð og með meinvörpum | 3 (1) | 1 (1) |
| Fyrri meðferð með antracýklíni | | |
| sem for- eða viðbótarmeðferð | 169 (82) | 76 (78) |
| með meinvörpum | 41 (20) | 16 (17) |
| Fyrri meðferð með taxani | | |
| sem for- eða viðbótarmeðferð | 146 (71) | 66 (68) |
| með meinvörpum | 107 (52) | 41 (42) |
| Fyrri meðferð með antracýklíni og taxani | | |
| | 204 (99,5) | 96 (99) |

Í síðari meðferðum fengu 0,5% og 8% sjúklinga PARP hemil í meðferðhópnum og samanburðarhópnum, talið í sömu röð, 29% og 42% sjúklinga, talið í sömu röð, fengu meðferð sem byggðist á platínu í kjölfarið.

Sýnt var fram á tölfraðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms, sem var aðalverkunarútkoman, hjá sjúklingum sem fengu olaparib samanborið við þá sem fengu samanburðarlyf (sjá töflu 12 og mynd 11).

Tafla 12 Samantekt á lykilniðurstöðum hjá sjúklingum með gBRCA1/2-stökkbreytt HER2-neikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum í OlympiAD

| | Olaparib 300 mg tvisvar sinnum á dag | Krabbameinslyfjameðferð |
|--|--------------------------------------|-------------------------|
| PFS (77% fullnusta) – DCO 9. desember 2016 | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 163:205 (80) | 71:97 (73) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 7,0 (5,7-8,3) | 4,2 (2,8-4,3) |
| HR (95% CI) | 0,58 (0,43-0,80) | |
| P gildi (tvíhliða) ^a | p=0,0009 | |
| PFS2 (65% fullnusta) - DCO 25. september 2017^b | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 130:205 (63) | 65:97 (67) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 12,8 (10,9-14,3) | 9,4 (7,4-10,3) |

| | |
|---------------------------------|------------------|
| HR (95% CI) | 0,55 (0,39-0,77) |
| P gildi (tvíhliða) ^a | p=0,0005 |

OS (64% fullnusta) – DCO 25. september 2017

| | | |
|---|-------------------------------|------------------|
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 130:205 (63) | 62:97 (64) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 19,3 (17,2-21,6) ^c | 17,1 (13,9-21,9) |
| HR (95% CI) | 0,90 (0,66-1,23) | |
| P gildi (tvíhliða) ^a | p=0,5131 | |

Staðfest ORR - DCO 9. desember 2016

| | | |
|--|---------------------------|------------|
| Fjöldi með hlutlæga svörun: Heildarfjöldi sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm (%) | 87: 167 (52) ^d | 15:66 (23) |
| 95% CI | 44,2-59,9 | 13,3-35,7 |

DOR - DCO 9. desember 2016

| | | |
|----------------------------|-----------------|-----------------|
| Miðgildi, mánuðir (95% CI) | 6,9 (4,2; 10,2) | 7,9 (4,5; 12,2) |
|----------------------------|-----------------|-----------------|

^a Byggt á lagskiptu log-rank prófi

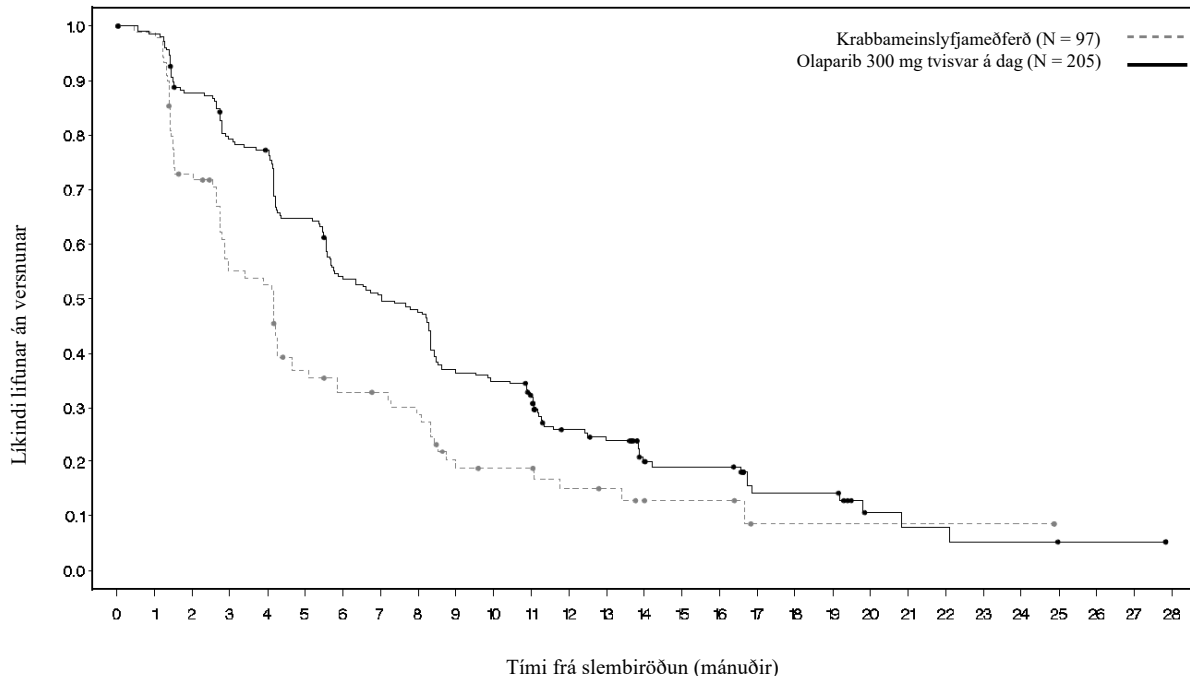
^b Eftirágreiðing

^c Miðgildi eftirfylgnitíma hjá sjúklingum með skert gögn (censored patients) var 25,3 mánuðir fyrir olaparib á móti 26,3 mánuðir fyrir samanburðarlyf.

^d Staðfest svörun (samkvæmt BICR) var skilgreind sem skráning á annaðhvort algjörri svörun eða svörun að hluta til, staðfest með endurtekinni myndgreiningu ekki síðar en 4 vikum eftir heimsóknina þegar svörun kom fyrst fram. Í olaparib-hópnum var algjör svörun hjá 8% af þeim sem voru með mælanlegan sjúkdóm samanborið við 1,5% sjúklinga í samanburðarhópnum; hjá 74/167 (44%) sjúklinga var svörun að hluta til samanborið við 14/66 (21%) sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð. Hjá TNBC undirhópi sjúklinga var staðfest ORR 48% (41/86) fyrir olaparib-hópin og 12% (4/33) fyrir samanburðarhópin. Hjá HR+ undirhópi sjúklinga var staðfest ORR 57% (46/81) fyrir olaparib-hópin og 33% (11/33) fyrir samanburðarhópin.

CI = öryggisbil; DOR = lengd svörunar; DCO = lok gagnasöfnunar; HR = áhættuhlutfall; HR+ = hormónaviðtaka jákvætt; ORR = hlutfallsleg svörun; OS = heildarlífur; PFS = lífuván án versunar sjúkdóms; PFS2 = tími fram að annarri versnun eða dauða; TNBC = þrefalt neikvætt brjóstakrabbamein.

Mynd 11 OlympiAD: Kaplan-Meier graf fyrir blindað, sjálfstætt miðlægt mat (BICR) yfir lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) hjá sjúklingum með gBRCA1/2-stökkbreytt HER2-neikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (77% fullnusta). Lok gagnasöfnunar (DCO) 9. desember 2016



Fjöldi sjúklinga í áhættu
Olaparib 300 mg tvisvar sinnum á dag

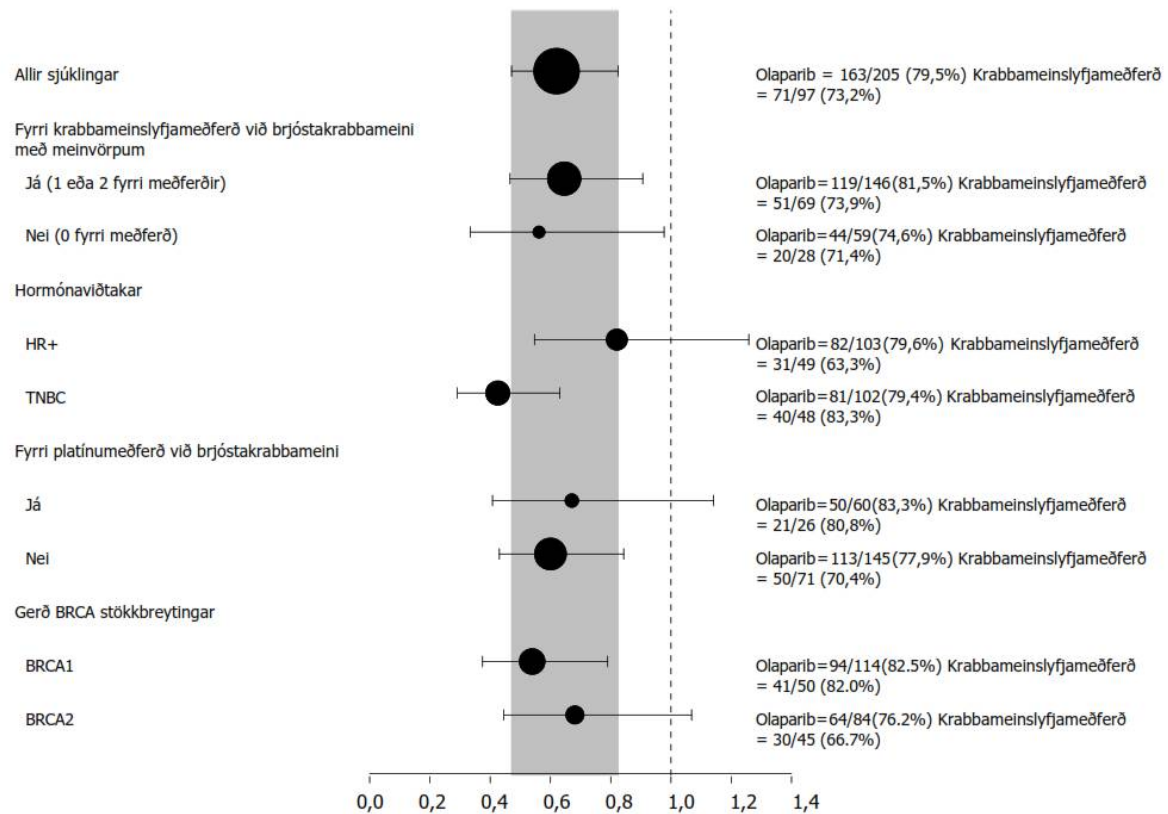
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Krabbameinslyfjameðferð

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Niðurstöður sem komu fram voru í samræmi hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum (sjá mynd 12). Greining á undirhópi gaf til kynna ávinning olaparibs hvað varðar PFS miðað við samanburðarlýf í TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29-0,63, n=152) og HR+ (HR 0,82; 95% CI: 0,55-1,26, n=150) undirhópum.

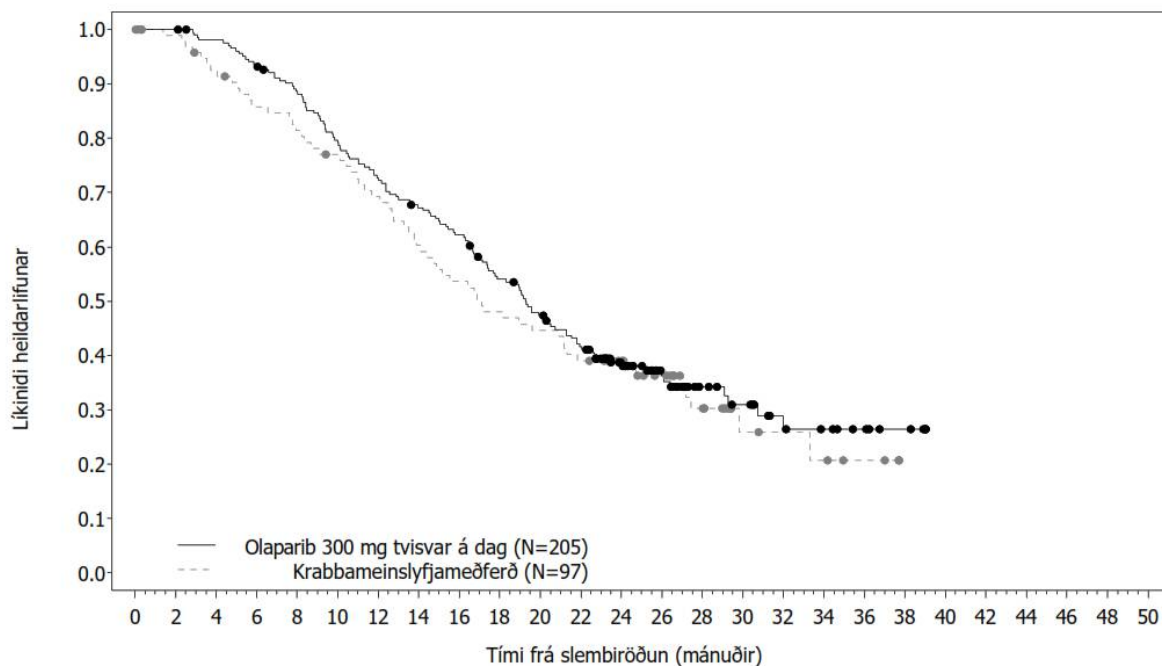
Mynd 12 PFS (BICR), „Forest graf“, eftir fyrirframskilgreindum undirhópum



Í eftiragreiningu á undirhópi sjúklinga þar sem sjúkdómur hafði ekki versnað á krabbameinslyfjameðferð annarri en platínu, var miðgildi PFS í olaparib-hópnum (n=22) 8,3 mánuðir (95% CI 3,1-16,7) og 2,8 mánuðir (95% CI 1,4-4,2) hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð (n=16) og var HR 0,54 (95% CI 0,24-1,23). Fjöldi sjúklinga er þó of takmarkaður til að hægt sé að draga marktækar ályktanir hvað varðar verkun í þessum undirhópi.

Sjö karlkyns sjúklingum var slembiraðað (5 olaparib og 2 samanburðarlyf). Þegar PFS greiningin var gerð var 1 sjúklingur í olaparib-hópnum með staðfesta svörun að hluta til og var lengd svörunar 9,7 mánuðir. Engin staðfest svörun var í samanburðarhópnum.

Mynd 13 OlympiAD: Kaplan-Meier graf af OS hjá sjúklingum með gBRCA1/2-stökkbreytt HER2-neikvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (64% fullnusta). Lok gagnasöfnunar (DCO) 25. september 2017



Fjöldi sjúklinga í áhættu:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|-------------------------|
| 205 | 205 | 199 | 189 | 178 | 159 | 146 | 134 | 124 | 106 | 92 | 79 | 55 | 36 | 23 | 18 | 11 | 9 | 6 | 3 | 0 | Olaparib 300 mg bd |
| 97 | 92 | 85 | 78 | 74 | 69 | 62 | 54 | 48 | 43 | 40 | 35 | 30 | 23 | 15 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 | Krabbameinslyfjameðferð |

bd=twice a day

OS greining hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum gaf til kynna ávinning hjá þessum sjúklingum með HR 0,45 (95% CI 0,27-0,77), HR var hærra en 1 fyrir aðrar meðferðir.

Viðhaldsmeðferð í kjölfar fyrstavals meðferðar við kímlínu BRCA-stökkbreyttu kirtilkrabbameini í brisi með meinvörpum:

POLO rannsókn

Öryggi og verkun olaparibs sem viðhaldsmeðferð var rannsakað í slembaðri (3:2), tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 154 sjúklingum með kímlínu BRCA1/2 stökkbreytingar og kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum. Sjúklingar fengu annaðhvort Lynparza 300 mg (2 x 150 mg töflur) tvisvar á dag (n=92) eða lyfleysu (n= 62) fram að myndgreindri versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum. Sjúklingum mátti ekki hafa versnað meðan á fyrstavals krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu stóð og áttu að hafa fengið að minnsta kosti 16 vikna samfellda meðferð sem byggðist á platínu sem mátti stöðva vegna óásættanlegra eituráhrifa hvenær sem var eftir það og halda áfram meðferð með hinum lyfjunum samkvæmt áformaðri meðferðaráætlun eða fram að óásættanlegum eiturverkunum af völdum hinna lyfjanna. Sjúklingar sem þöldu heila krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á platínu þar til sjúkdómur versnaði komu ekki til greina fyrir þessa rannsókn. Viðhaldsmeðferð hófst 4 til 8 vikum eftir síðasta lyfjaskammt fyrstavals krabbameinslyfjameðferðarinnar ef engin merki um versnun sáust og ef allar eiturverkanir af völdum undangenginna krabbameinsmeðferða voru komnar niður í CTCAE stig 1, að undanskildu hárleysi, útlægum taugakvillum af stigi 3 og Hgb \geq 9 g/dl.

Þrjátíu og eitt prósent (31%) sjúklinga með BRCA1/2 stökkbreytingar í kímlínu voru auðkenndir með eldri prófunum á hverjum stað fyrir sig og 69% með miðlægi prófun. Í olaparibhópnum voru 32% sjúklinga með BRCA1 stökkbreytingu í kímlínu, 64% með BRCA2 stökkbreytingu í kímlínu og 1% bæði með BRCA1 og BRCA2 stökkbreytingar í kímlínu. Í lyfleysuhópnum voru 26% sjúklinga með

BRCA1 stökkbreytingu í kímlínu, 73% með *BRCA2* stökkbreytingu í kímlínu og enginn sjúklingur var bæði með *BRCA1* og *BRCA2* stökkbreytingar í kímlínu. *BRCA*m staða allra auðkenndra sjúklinga þar sem notaðar voru niðurstöður prófana á hverjum stað fyrir sig var staðfest, í þeim tilfellum sem sýni voru send, með miðlægri prófun. Níutíu og átta prósent (98%) sjúklinga voru með skaðlega stökkbreytingu og 2% með hugsanlega skaðlega stökkbreytingu. Miklar endurraðanir í *BRCA1/2* genunum sáust hjá 5,2% (8/154) af slembiröðuðu sjúklingunum.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib og lyfleysuhópanna. Miðgildi aldurs var 57 ár í báðum hópunum; 30% sjúklinga í olaparibhópnum voru ≥ 65 ára samanborið við 20% í lyfleysuhópnum. Fimmtíu og átta prósent (58%) sjúklinga í olaparibhópnum og 50% sjúklinga í lyfleysuhópnum voru karlkyns. Í olaparibhópnum voru 89% af hvítum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni en hvítum; í lyfleysuhópnum voru 95% sjúklinga af hvítum kynstofni og 5% af öðrum kynstofni en hvítum. Flestir sjúklinganna voru með ECOG líkamsfærni 0 (71% í olaparibhópnum og 61% í lyfleysuhópnum). Í heildina voru staðir með meinvörp fyrir krabbameinslyfjameðferð lifur (72%), lungu (10%) og aðrir staðir (50%). Miðgildi tíma frá fyrstu greiningu fram að slembiröðun var 6,9 mánuðir í báðum hópum (á bilinu 3,6 til 38,4 mánuðir).

Samtals fengu 75% sjúklinga FOLFIRINOX í 9 lotur að miðgildi (á bilinu 4-61), 8% fengu FOLFOX eða XELOX, 4% fengu GEMOX og 3% fengu gemcitabin ásamt cisplatini; þau 10% sem eftir stóðu fengu aðrar krabbameinslyfjameðferðir. Tímalengd fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar fyrir sjúkdóm með meinvörpum var 4 til 6 mánuðir hjá 77% sjúklinga í olaparibhópnum, >6 til <12 mánuðir hjá 19% sjúklinga og ≥ 12 mánuðir hjá 4% sjúklinga, sambærileg hlutföll í lyfleysuhópnum voru 80%, 17% og 3% og um það bil 1 mánuður leið frá síðasta lyfjaskammti fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar þar til meðferð með rannsóknarlyfi hófst í báðum hópum. Besta svörun við fyrstavals krabbameinslyfjameðferð var 7% sjúklinga sem fengu olaparib svöruðu að fullu og 5% sjúklinga sem fengu lyfleysu, 44% sjúklinga sem fengu olaparib og 44% sjúklinga sem fengu lyfleysu svöruðu að hluta og hjá 49% sjúklinga sem fengu olaparib og 50% sjúklinga sem fengu lyfleysu var sjúkdómur stöðugur. Við slembiröðun var greint frá mælanlegum sjúkdómi hjá 85% sjúklinga í olaparibhópnum og 84% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Miðgildi tíma frá upphafi fyrstavals krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínu að slembiröðun var 5,7 mánuðir (á bilinu 3,4 til 33,4 mánuðir).

Þegar PFS greiningin var gerð voru 33% sjúklinga sem fengu olaparib og 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu ennþá á meðferð með rannsóknarlyfi. Fjörtíu og níu prósent sjúklinga (49%) sem fengu olaparib og 74% sjúklinga sem fengu lyfleysu fengu meðferð í kjölfarið. Fjörutíu og tvö prósent (42%) sjúklinga sem fengu olaparib og 55% sem fengu lyfleysu fengu platínumeðferð í kjölfarið. Eitt prósent (1%) sjúklinga sem fékk olaparib og 15% sjúklinga sem fengu lyfleysu fengu PARP hemil í kjölfarið. Af þeim 33 (36%) sjúklingum í olaparibhópnum og 28 (45%) sjúklingum í lyfleysuhópnum sem fengu fyrstu platínumeðferð í kjölfarið var stöðugur sjúkdómur hjá 8 sjúklingum í olaparibhópnum samanborið við 6 sjúklinga í lyfleysuhópnum, en svörun kom fram hjá 1 sjúklingi í olaparibhópnum samanborið við 2 sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Aðalendapunktur var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), skilgreint sem tími frá slembiröðun að versnun ákvarðað af BICR samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1, aðlöguðu til að meta sjúklinga án vísbendinga um sjúkdóm, eða andláti. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun (OS), tími frá slembiröðun að annarri versnun eða dauðsfalli (PFS2), tími frá slembiröðun að fyrstu krabbameinsmeðferð sem kom í kjölfarið eða dauðsfalli (TFST), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), lengd svörunar (DoR), svörunarhlutfall, tími fram að svörun og heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka breytingu til batnaðar á lifun án versnunar sjúkdóms fyrir olaparib samanborið við lyfleysu (tafla 13). BICR mat á lifun án versnunar sjúkdóms var samhljóma mati rannsóknarlæknis.

Í lokagreiningu á heildarlifun var hlutfall sjúklinga sem var á lífi og í eftirfylgni 28% í olaparibhópnum og 18% í lyfleysuhópnum.

Tafla 13 Niðurstöður um verkun fyrir sjúklinga með *gBRCAm* kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum í POLO

| | Olaparib 300 mg tvisvar sinnum á dag | Lyfleysa |
|--|---|--------------------|
| PFS (68% fullnusta)^{a,b} (BICR, lok gagnasöfnunar 15. janúar 2019) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 60:92 (65) | 44:62 (71) |
| Miðgildistími, mánuðir (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) | |
| P gildi (tvíhliða) | p=0,0038 | |
| OS (70% fullnusta)^c (lok gagnasöfnunar 21. júlí 2020) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 61:92 (66) | 47:62 (76) |
| Miðgildistími (mánuðir) (95% CI) | 19,0 (15,28-26,32) | 19,2 (14,32-26,12) |
| HR (95% CI) ^d | 0,83 (0,56-1,22) | |
| P gildi (tvíhliða) | p=0,3487 | |

^a Byggt á Kaplan–Meier mati var hlutfall sjúklinga sem voru á lífi og án versunar sjúkdóms eftir 12 og 24 mánuði 34% og 22% fyrir olaparib samanborið við 15% og 10% fyrir lyfleysu.

^b Fyrir PFS var miðgildi eftirfylgnitíma hjá sjúklingum með skert gögn (censored patients) 9,1 mánuðir í olaparibhópnum og 3,8 mánuðir í lyfleysuhópnum.

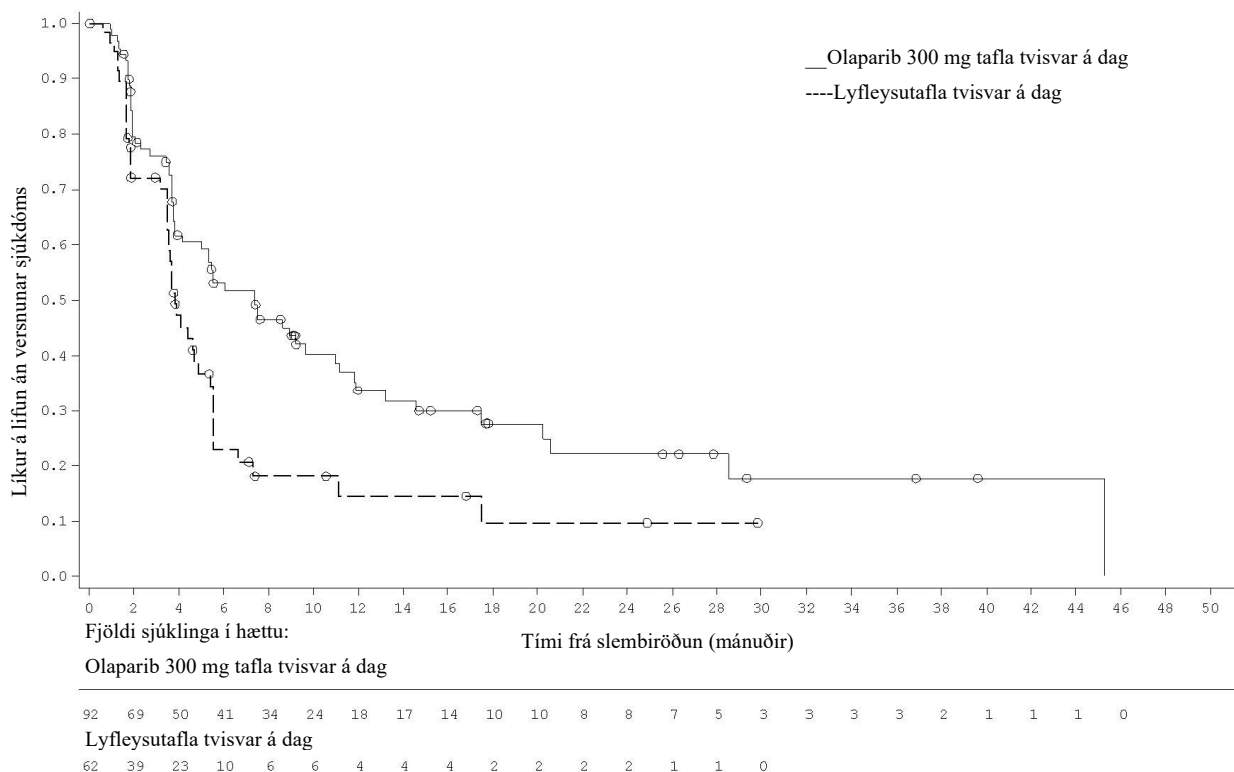
^c Gildi <1 er olaparibi í hag.

^d Greiningin var gerð með log-rank prófi.

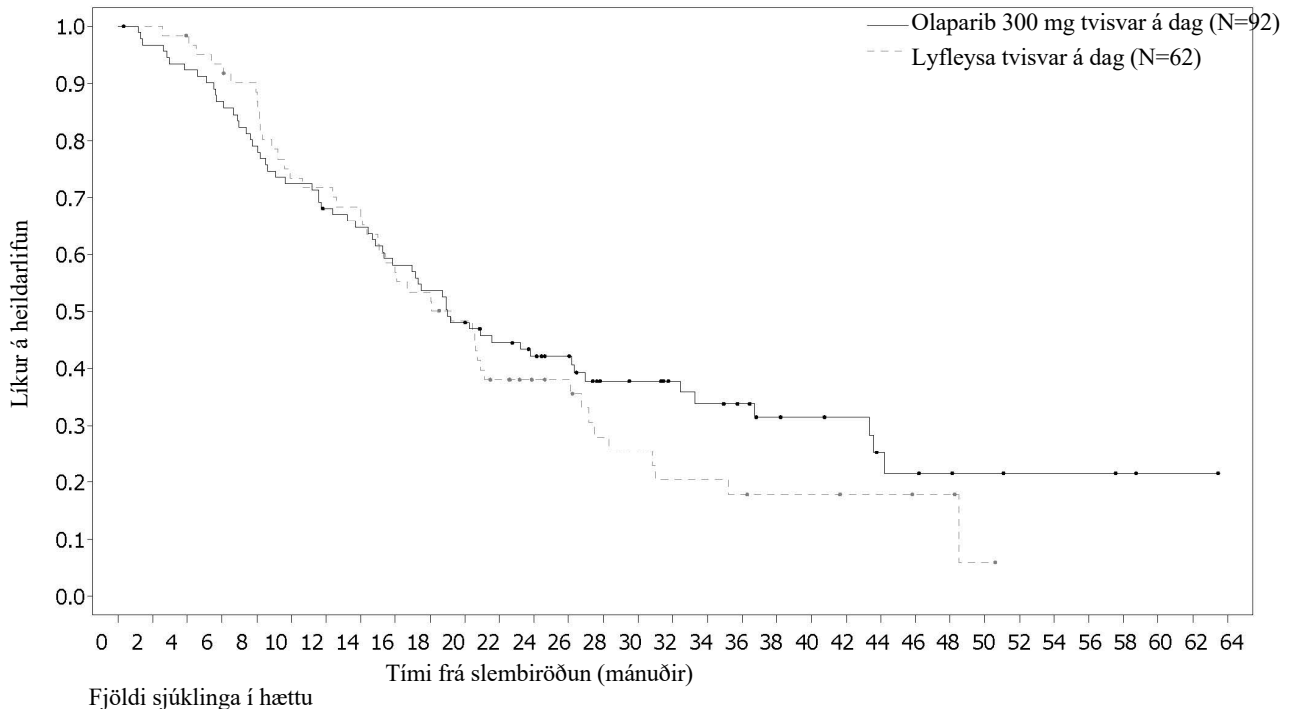
^e Fyrir OS var miðgildi eftirfylgnitíma hjá sjúklingum með skert gögn (censored patients) 31,3 mánuðir í olaparibhópnum og 23,9 mánuðir í lyfleysuhópnum.

CI Öryggisbil; HR Áhættuhlutfall; OS Heildarlifun; PFS Lifun án versunar sjúkdóms.

Mynd 14 POLO: Kaplan-Meier graf af PFS hjá sjúklingum með *gBRCAm* kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum (68% fullnusta – BICR, lok gagnasöfnunar 15. janúar 2019)



Mynd 15 POLO: Kaplan-Meier graf af OS hjá sjúklingum með gBRCAm kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum (70% fullnusta, lok gagnasöfnun 21. júlí 2020)



Olaparib 300 mg tvisvar á dag

92 88 84 79 72 66 61 58 52 48 43 38 34 31 23 22 19 17 15 12 11 10 7 6 5 4 3 3 3 2 1 1 0

Lyfleysa tvisvar á dag

62 62 60 57 53 44 43 40 34 32 28 21 17 16 11 10 8 8 7 6 6 5 5 4 4 1 0 0 0 0 0 0 0

BRCA1/2 stökkbreytt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð:
PROfound rannsóknin

Öryggi og verkun olaparibs var rannsakað hjá körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (mCRPC) í fasa III slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn sem mat verkun Lynparza samanborið við hóp sem fékk nýtt hormónalyf (enzalutamid eða abirateron acetat) sem samanburðarlyf sem rannsakandi valdi.

Sjúklingum þurfti að hafa versnað á fyrri meðferð með nýju hormónalyfi við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum og/eða krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð. Sjúklingar í rannsóknarþýði A voru með skaðlega eða grun um skaðlega stökkbreytingu í annaðhvort *BRCA1* eða *BRCA2* genum. Sjúklingum með *ATM* stökkbreytingar var einnig slembiraðað í rannsóknarþýði A en ekki var hægt að sýna fram á hagstætt ávinnings-áhættumat í þessum undirhópi sjúklinga. Sjúklingum með stökkbreytingar í öðrum genum var slembiraðað í rannsóknarþýði B.

Í rannsókninni var 387 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort olaparib (300 mg [2 x 150 mg töflur] tvisvar sinnum á dag) eða samanburðarlyf. Í rannsóknarþýði A voru 245 sjúklingar (162 olaparib og 83 samanburðarlyf) og í rannsóknarþýði B voru 142 sjúklingar (94 olaparib og 48 samanburðarlyf). Sjúklingum var lagskipt eftir fyrri notkun taxan-lyfs og vísbendinga um mælanlegan sjúkdóm. Meðferð var haldið áfram fram að versnun sjúkdóms. Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá samanburðarlyf fengu valmöguleika til að skipta yfir á olaparib ef versnun var staðfest með myndgreiningu af BICR. Sjúklingar með *BRCA1m*, *BRCA2m* í æxlum tóku þátt á grundvelli framskyggns miðlægs prófs, að undanskildum 3 sjúklingum sem tóku þátt á grundvelli niðurstaðna úr staðbundnu prófi. Af 160 sjúklingum með *BRCA1m* eða *BRCA2m* stökkbreytingu í PROfound, voru 114 sjúklingar prófaðir eftirá til að ákvarða hvort að *BRCA1/2* stökkbreytingin væri í kímlínu eða líkamsfrumu að uppruna. Af þessum sjúklingum voru 63 *BRCA1/2* stökkbreytingar í kímlínublóðsýni

og því skilgreindar sem upprunnar í kímlínu. Hjá hinum 51 sjúklingnum fundust ekki *BRCA1/2* stökkbreytingar í kímlínublóðsýni og því voru þær stökkbreytingar skilgreindar sem upprunnar í líkamsfrumu. Fyrir sjúklingana 46 sem eftir voru er ekki vitað hvort upprunninn er í kímlínu eða líkamsfrumu.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli olaparib hópans og hópans sem fékk samanburðarlyf hjá sjúklingum með *BRCA1/2* stökkbreytingar. Miðgildi aldurs var 68 ár í olaparib hópnum og 67 ár í hópnum sem fékk samanburðarlyf. Fyrri meðferðir í hópnum sem fékk olaparib voru 71% taxan-lyf, 41% enzalutamid, 37% abirateron acetat og 20% bæði enzalutamid og abirateron acetat. Fyrri meðferðir í hópnum sem fékk samanburðarlyf voru 60% taxan-lyf, 50% enzalutamid, 36% abirateron acetat 14% bæði enzalutamid og abirateron acetat. Fimmtíu og átta prósent (58%) sjúklinga í olaparib hópnum og 55% í hópnum sem fékk samanburðarlyf voru með mælanlegan sjúkdóm í upphafi rannsókna. Hlutfall sjúklinga sem var með meinvörp í beinum, eitlum, öndunarferum og lifur var 89%, 62%, 23% og 12%, tilgreint í sömu röð, í olaparib hópnum og 86%, 71%, 16% og 17%, tilgreint í sömu röð, í hópnum sem fékk samanburðarlyf. Flestir sjúklingarnir í báðum meðferðarhópum höfðu ECOG líkamsfærni 0 eða 1 (93%). Skor í upphafi fyrir verki (BPI-SF mesti verkur) var 0-<2 (52%), 2-3 (10%) eða >3 (34%) í olaparib hópnum og 0-<2 (45%), 2-3 (7%) eða >3 (45%) í hópnum sem fékk samanburðarlyf. Miðgildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtilinn (prostatic specific antigen, PSA) í upphafi var 57,48 míkrog/l í olaparib hópnum og 103,95 míkrog/l í hópnum sem fékk samanburðarlyf.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var myndgreind lifun án versunar sjúkdóms (rPFS) hjá rannsóknarþýði A, ákvarðað af BICR samkvæmt RECIST 1.1 (mjúkvæfur) og PCWG3 (Prostate Cancer Working Group) (bein). Megin aukaendapunktur voru meðal annars staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt BICR, rPFS samkvæmt BICR, tími fram að versnun verkja (TTPP) og heildarlifun (OS).

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækan ávinning samkvæmt mati BICR á rPFS og lokaheildarlifun fyrir olaparib samanborið við samanburðarlyf í rannsóknarþýði A.

Niðurstöður fyrir sjúklinga með *BRCA1/2* stökkbreytingar eru í töflu 14. Það var tölfræðilega marktæk framför samkvæmt mati BICR á rPFS fyrir olaparib samanborið við hópinn sem fékk NHA-lyf samkvæmt vali rannsakenda hjá sjúklingum með *BRCA1/2m*. Lokagreining á heildarlifun sýndi tölfræðilega marktæka framför í heildarlifun hjá sjúklingum með *BRCA1/2m* sem var slembiraðað til að fá Lynparza samanborið við sjúklinga sem fengu samanburðarlyf.

Tafla 14 Samantekt á lykilniðurstöðum hjá sjúklingum með *BRCA1/2* stökkbreytt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð í PROfound

| | Olaparib 300 mg bd (N=102) | NHA val rannsakanda (N=58) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| rPFS skv. BICR^{a,b,c} lok gagnasöfnunar 4.júní 2019 | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 62:102 (61) ^c | 51:58 (88) ^c |
| Miðgildi rPFS (95% CI) [mánuðir] | 9,8 (7,6; 11,3) | 3,0 (1,8; 3,6) |
| HR (95% CI) ^d | 0,22 (0,15; 0,32) | |
| Staðfest ORR af BICR^a | | |
| Fjöldi með hlutlæga svörun: Heildarfjöldi sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm við upphaf (%) | 25:57 (44) | 0:33 (0) |
| Líkindahlutfall (95% CI) | NC (NC, NC) | |
| OS^a lok gagnasöfnunar 20.mars 2020^c | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 53:102 (52) | 41:58 (71) |
| Miðgildi OS (95% CI) [mánuðir] | 20,1 (17,4; 26,8) | 14,4 (10,7; 18,9) |
| HR (95% CI) | 0,63 (0,42; 0,95) | |

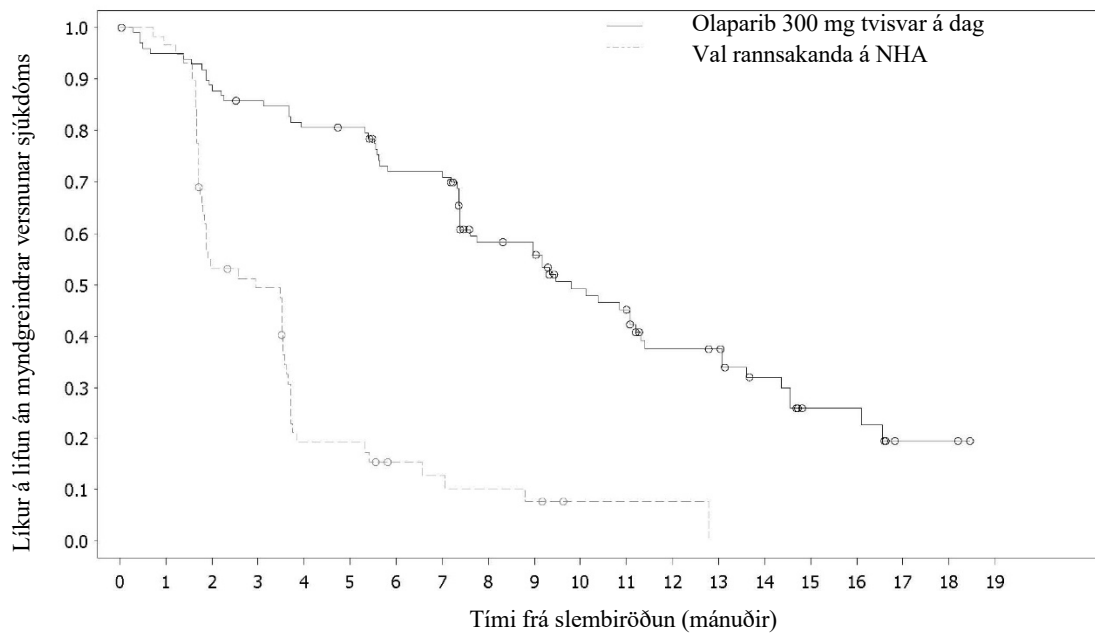
^a Ekki tekið tillit til margföldunarhrifa

^b rPFS 71% fullnusta

^c HR og CI voru reiknuð með áhættulíkani Cox sem inniheldur hugtök fyrir meðferð, þætti og meðferð með víxlverkun þátta

bd Tvisvar á dag; BICR Blinduð, sjálfstæð, miðlæg endurskoðun með myndgreiningu; CI Öryggisbil; HR Áhættuhlutfall; NC Ekki hægt að reikna; NHA Nýtt hormónalyf; ORR Hlutlægt svörunarhlutfall; OS Heildarlifun; rPFS Myndgreind lifun án versunar sjúkdóms

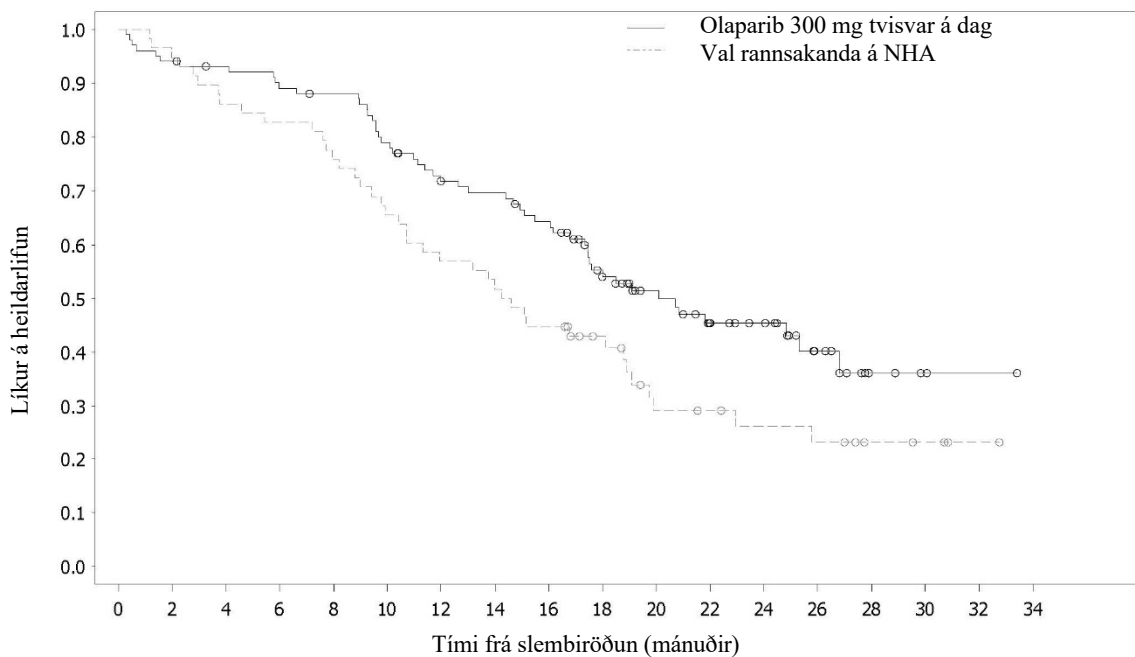
Mynd 16 *BRCA1/2m* sjúklingar: Kaplan-Meier graf af rPFS (skv. BICR)



Fjöldi sjúklinga í hættu:

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
|-------------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Olaparib 300 mg tvisvar á dag | 102 | 93 | 87 | 83 | 78 | 77 | 67 | 66 | 48 | 45 | 36 | 33 | 23 | 22 | 16 | 8 | 8 | 2 | 2 | 0 |
| Val rannsakanda á NHA | 58 | 56 | 30 | 27 | 10 | 10 | 6 | 5 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Mynd 17 *BRCA1/2m* sjúklingar: Kaplan-Meier graf af heildarlifun



Fjöldi sjúklinga í hættu:

Olaparib 300 mg tvisvar á dag

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

Val rannsakanda á NHA

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Fyrstavalsmeðferð sjúklinga með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð
PROpel

Öryggi og verkun olaparibs var rannsakað hjá körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð í fasa III slembiraðaðri, tvíblindri fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem mat var lagt á verkun Lynparza (300 mg [2 x 150 mg töflur] tvisvar á dag) ásamt abirateroni (1.000 mg [2 x 500 mg töflur] einu sinni á dag) samanborið við hóp sem fékk lyfleysu ásamt abirateroni. Sjúklingar í báðum hópum fengu einnig annaðhvort 5 mg af prednisoni eða prednisoloni tvisvar á dag.

Í rannsókninni var 796 sjúklingum slembiraðað (í hlutfallinu 1:1; 399 olaparib/abirateron:397 lyfleysa/abirateron) sem voru með vefjafræðilega staðfest kirtilkrabbamein í blöðruhálskirtli og með a.m.k. eitt meinvarp staðfest með annaðhvort beinskanna eða tölvusneiðmyndatöku/segulómum og höfðu ekki fengið áður krabbameinslyfjameðferð eða nýtt hormónalyf við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð. Áður en krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð greindist máttu sjúklingar hafa fengið meðferð með nýju hormónalyfi (að undanskildu abirateroni) án hækkunar á PSA gildum (staðfest klínískt eða með myndgreiningu) meðan á meðferð stóð, að því gefnu að meðferðin hafi verið stöðvuð a.m.k. 12 mánuðum fyrir slembiröðun. Meðferð með and-andrógenlyfjum af fyrstu kynslóð (t.d. bicalutamidi, nilutamidi, flutamidi) var einnig leyfð, að því gefnu að 4 vikna útskolun hefði átt sér stað. Meðferð með docetaxeli var leyfð sem viðbótarmeðferð fyrir eða eftir skurðaðgerð við staðbundnu krabbameini í blöðruhálskirtli og hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC), svo lengi sem að engin merki um versnun sjúkdóms komu fram meðan á slíkrri meðferð stóð eða um leið og henni lauk. Allir sjúklingar fengu GnRH hliðstæðu eða höfðu gengist undir brotnám beggja eistna. Sjúklingum var lagskipt eftir meinvörpum (eingöngu í beinum, í innyflum eða annað) og docetaxel meðferð við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með

meinvörpum (já eða nei). Meðferð var haldið áfram fram að myndgreindri versnun undirliggjandi sjúkdóms eða ósættanlegri eiturverkun.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru almennt í jafnvægi milli meðferðarhópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 69 ár á heildina litið og meirihluti (71%) sjúklinga var í ≥ 65 ára aldursþópnum. Eitthundrað áttatíu og níu sjúklingar (24%) höfðu áður fengið meðferð með docetaxeli við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Samtals voru 434 (55%) sjúklingar með meinvörp í beinum (meinvörp í beinum og hvergi annars staðar utan frumæxli), 105 (13%) sjúklingar voru með meinvörp í innyflum (mjúkvefsmeinvörp í líffæri fjarri frumæxli, t.d. lifur, lunga) og 257 (32%) sjúklingar voru með önnur meinvörp (þetta gætu verið t.d. sjúklingar með meinvörp í beinum og eitlum fjarri frumæxli eða sjúklingar eingöngu með sjáanlegan sjúkdóm í eitlum fjarri frumæxli). Flestir sjúklingarnir í báðum meðferðarhópum (70%) höfðu ECOG líkamsfærni 0. Í olaparibhópnum voru 103 (25,8%) sjúklingar með einkenni og 80 (20,2%) í lyfleysuhópnum. Sjúklingar með einkenni einkenndust af skori ≥ 4 í spurningu 3á BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) og/eða notkun ópiata í upphafi.

Þátttaka sjúklinga var ekki byggð á stöðu lífmerkja. Staða stökkbreytinga í genum sem taka þátt í samstæðri endurröðunarviðgerð (HRR) var greind eftir á með prófum á ctDNA og æxlisvef til að meta stöðugleika meðferðarhrifa hjá heildarþýðinu. Af þeim sjúklingum sem voru prófaðir voru 198 sjúklingar með HRR stökkbreytingar (HRRm) sem mældust með ctDNA og 118 sjúklingar sem mældust með prófunum á æxlisvef. Dreifing sjúklinga með HRR stökkbreytingar var í góðu jafnvægi milli meðferðarhópanna tveggja.

Aðalendapunktur var myndgreind lifun án versnunar sjúkdóms (rPFS), skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að myndgreindri versnun sem er staðfest af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1 og PCWG-3 (bein). Megin aukaendapunktur verkunar var heildarlifun (OS). Viðbótaraukaendapunktur voru m.a. PFS2, TFST og heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Aðalendapunkti rannsóknarinnar var náð og sýnt var fram á tölfræðilega marktæka framför hvað varðar hættu á myndgreindri versnun sjúkdóms eða dauða fyrir olaparib/abirateron samanborið við lyfleysu/abirateron metið af rannsakanda, með HR 0,66; 95% CI 0,54, 0,81; $p < 0,0001$; miðgildi rPFS 24,8 mánuðir í olaparib/abirateron hópnum samanborið við 16,6 mánuðir í lyfleysu-/abirateron hópnum. Mat rannsakanda á rPFS var stutt af blindaðri, sjálfstæðri, miðlægrri endurskoðun með myndgreiningu (BICR). Næmisgreiningin á rPFS með BICR var í samræmi við greiningu rannsakanda með HR 0,61; 95% CI 0,49; 0,74; $p < 0,0001$; miðgildi rPFS 27,6 mánuðir í olaparib/abirateron hópnum samanborið við 16,4 mánuði í lyfleysu-/abirateron hópnum.

Niðurstöður í undirhópum voru samhljóma heildarniðurstöðum fyrir samanburð olaparibs/abiraterons við lyfleysu/abirateron í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. sjúklingum með eða án sögu um fyrri notkun taxan-lyfs við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sjúklingum með mismunandi meinvörp við upphaf rannsóknar (eingöngu í beinum, í innyflum eða annað) og sjúklingum með eða án HRRm (mynd 20).

Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflu 15, töflu 16 og á myndum 18 og 19.

Tafla 15 Samantekt á lykilniðurstöðum um verkun í meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð í PROpel

| | Olaparib/abirateron N = 399 | Lyfleysa/abirateron N = 397 |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| rPFS (skv. mati rannsakanda) (50% fullnusta) (lok gagnasöfnunar 30. júlí 2021) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 168:399 (42,1) | 226:397 (56,9) |
| Miðgildistími (95% CI) (mánuðir) | 24,8 (20,5; 27,6) | 16,6 (13,9; 19,2) |
| HR (95% CI) | 0,66 (0,54; 0,81) | |
| p-gildi ^b | <0,0001 | |

| | Olaparib/abirateron N = 399 | Lyfleysa/abirateron N = 397 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Lokaupplýsingar um OS (48% fullnusta) (lok gagnasöfnunar 12. október 2022) | | |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 176:399 (44,1) | 205:397 (51,6) |
| Miðgildistími (95% CI) (mánuðir) | 42,1 (38,4; NC) | 34,7 (31,0; 39,3) |
| HR (95% CI) ^a | 0,81 (0,67; 1,00) | |
| p-gildi ^b | p=0,0544 | |
| % á lífi eftir 36 mánuði (95% CI) | 56,9 (51,7; 61,7) | 49,5 (44,3; 54,5) |

^a HR og CI var reiknað út með áhættulíkani Cox aðlöguðu að breytum sem voru í aðalsafnætluninni (primary pooling strategy): meinvörp, meðferð með docetaxeli við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Efron aðferðin var notuð ef um sama gildi var að ræða. Áhættuhlutfall <1 er olaparibi 300 mg tvisvar á dag + abirateroni 1.000 mg einu sinni á dag í hag.

^b tvíhliða p-gildið var reiknað út með log-rank prófinu sem var lagskipt eftir sömu breytum og voru í aðalsafnætluninni.

^c Reiknað samkvæmt Kaplan-Meier.

NC Ekki hægt að reikna

Tafla 16 rPFS undirhópagreining samkvæmt mati rannsakanda – PROpel (lok gagnasöfnunar 30.júlí 2021)

| | Olaparib/abirateron | Lyfleysa/abirateron |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Myndgreind lifun án versnunar sjúkdóms (rPFS) skv. mati rannsakanda | | |
| Greining á sameinuðum undirhópi með HRRm ^a | | |
| HRRm | N=111 | N=115 |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 43:111 (38,7) | 73:115 (63,5) |
| Miðgildi (mánuðir) | NC | 13,86 |
| Áhættuhlutfall (95% CI) ^b | 0,50 (0,34; 0,73) | |
| Án HRRm | N=279 | N=273 |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 119:279 (42,7) | 149:273 (54,6) |
| Miðgildi (mánuðir) | 24,11 | 18,96 |
| Áhættuhlutfall (95% CI) ^b | 0,76 (0,60; 0,97) | |
| Greining á sameinuðum undirhópi með BRCAm ^a | | |
| BRCAm | N=47 | N=38 |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 14:47 (29) | 28:38 (73,7) |
| Miðgildi (mánuðir) | NC | 8,38 |
| Áhættuhlutfall (95% CI) ^b | 0,23 (0,12; 0,43) | |
| Án BRCAm | N=343 | N=350 |
| Fjöldi tilvika: Heildarfjöldi sjúklinga (%) | 148:343 (43,1) | 194:350 (55,4) |
| Miðgildi (mánuðir) | 24,11 | 18,96 |
| Áhættuhlutfall (95% CI) ^b | 0,76 (0,61; 0,94) | |

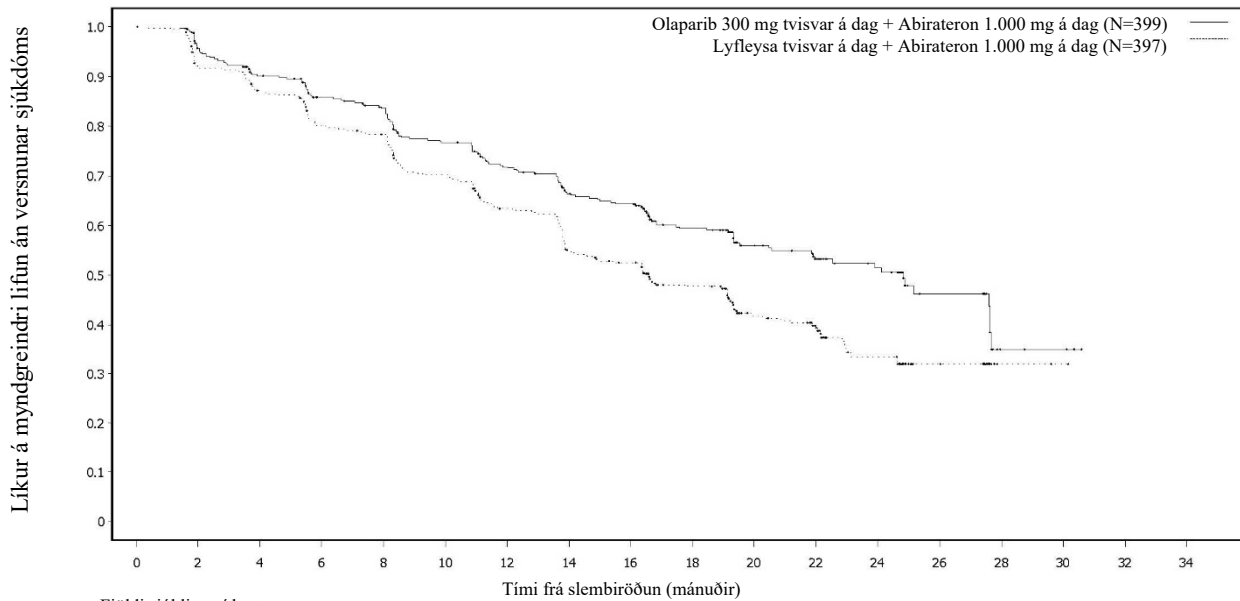
^a Sameinaðir undirhópar voru fengnir með ctDNA- og vefjafræðilegri flokkun.

^b Greiningin var gerð með áhættulíkani Cox sem inniheldur hugtök fyrir meðferðarhóp, undirhópaþáttinn og víxlhrif meðferðar eftir undirhóp. Öryggisbil fundið með aðferð sem byggir á líkindum (profile likelihood method).

Áhættuhlutfall < 1 er olaparibi 300 mg tvisvar á dag í hag.

NC Ekki hægt að reikna.

Mynd 18 PROpel: Kaplan-Meier graf af rPFS (mat rannsakanda) (50% fullnusta), lok gagnasöfnunar 30. júlí 2021

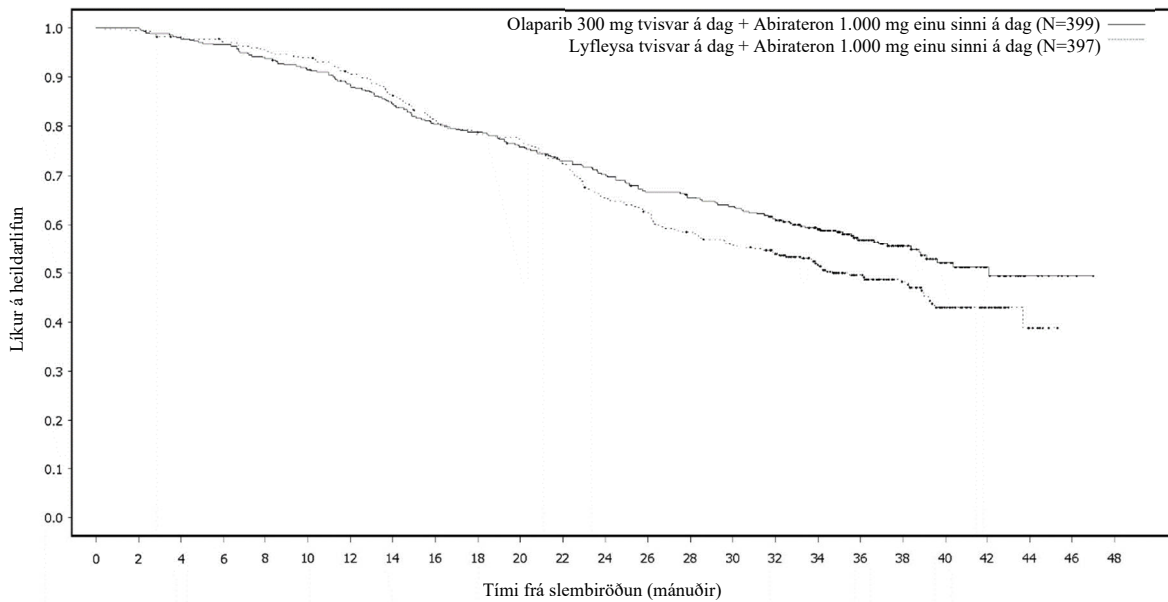


Fjöldi sjúklinga í hættu:

Olaparib 300 mg tvisvar á dag + Abirateron 1.000 mg á dag

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| 399 | 367 | 340 | 313 | 301 | 274 | 251 | 227 | 219 | 167 | 104 | 87 | 57 | 26 | 5 | 4 | 0 | 0 |
| 397 | 359 | 338 | 306 | 297 | 264 | 232 | 198 | 186 | 141 | 87 | 73 | 43 | 17 | 2 | 1 | 0 | 0 |

Mynd 19 PROpel: Kaplan-Meier graf af heildarlifun (48% fullnusta), lok gagnasöfnunar 12. október 2022

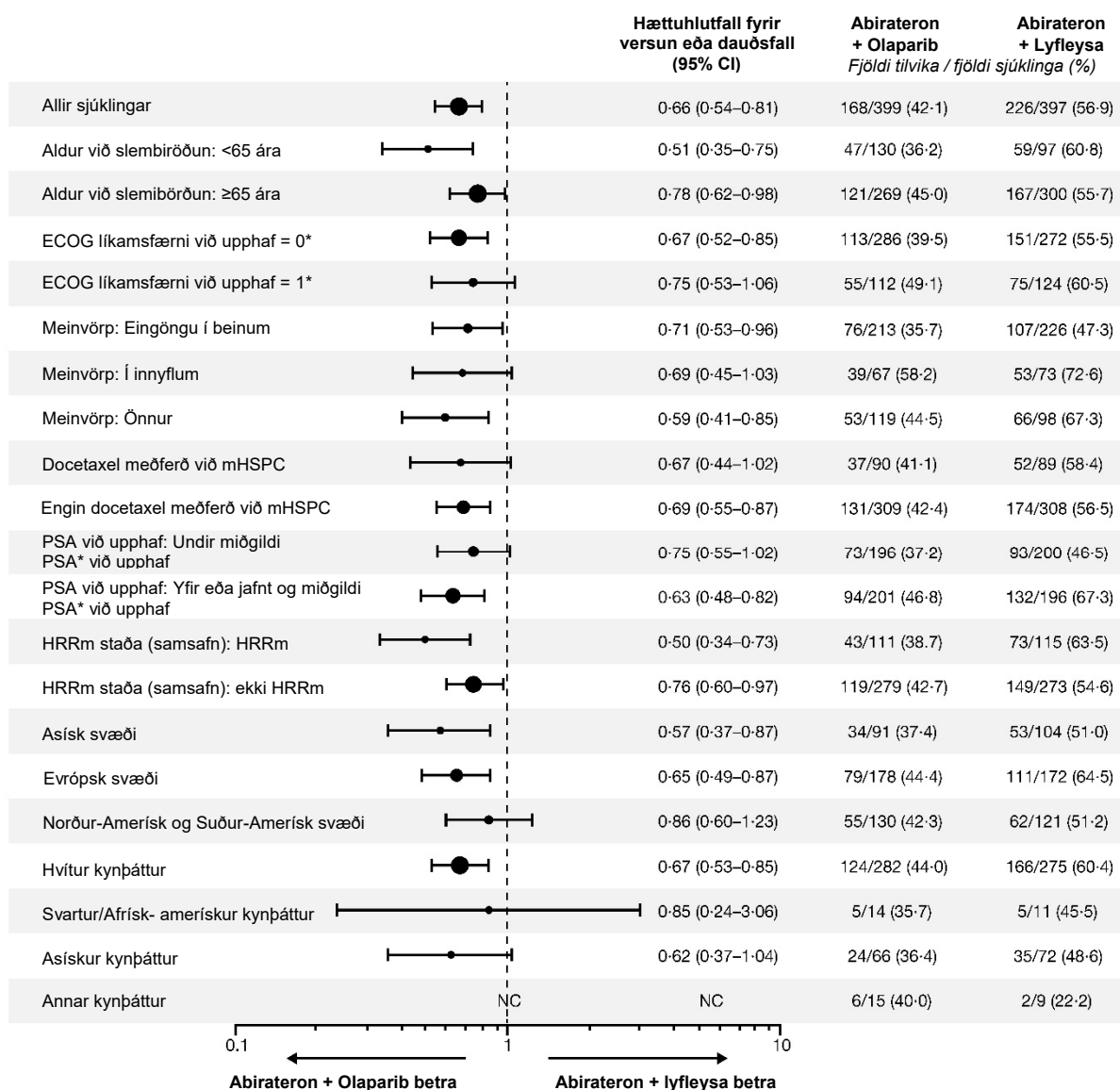


Fjöldi sjúklinga í hættu:

Olaparib 300 mg tvisvar á dag + Abirateron 1.000 mg einu sinni á dag

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| 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 |
| 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 |

Mynd 20 PROpel: „Forest graf“ af undirhópagreiningu á rPFS (mat rannsakanda) (50% fullnusta), lok gagnasöfnunar 30. júlí 2021



Hver undirhópagreining var gerð með áhættulíkani Cox sem innihélt hugtak fyrir meðferð, þátt og víxlhrif meðferðar eftir þætti. Áhættuhlutfall < 1 gefur til kynna minni hættu á versnun með olaparibi. Stærð hrings er í hlutfalli við fjölda tilvika. Allir undihópar á þessari mynd eru byggðir á rafrænni þáttökuskrá (eCRF).

*Útilokar sjúklinga án mælinga við upphaf. CI: öryggisbil, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: stökkbreyting í geni fyrir DNA-endurröðun; mHSPC: hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum; NC: ekki hægt að reikna; PSA: mótefnavaki sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtlinn.

Börn

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

5.2 Lyfjahlvörf

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

Frásog

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

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

Dreifing

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

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

Umbrot

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

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

Olaparib hafði hverfandi/engin hamlandi áhrif á UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 eða CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 *in vitro* og ekki er gert ráð að það sé klínískt marktækur tímaháður hemill á þessi CYP ensím. Olaparib hamlaði UGT1A1 *in vitro* en lífeðlisfræðilega byggðar eftirlíkingar lyfjahvarfa benda til þess að það hafi ekki klínískt mikilvægi. *In vitro* er olaparib hvarfefni útflæðisferjunnar P-gp, þó er ólíklegt að þetta hafi klínískt mikilvægi (sjá kafla 4.5).

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum olaparibs hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

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

Eiturverkun á erfðæfni

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

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum olaparibs hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkun á æxlun

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Copovidon

Kísilkvoða, vatnsfrí

Mannítól

Natríum stearyl fumarat

Töfluhúð

Hypromellósi

Macrogol 400

Títan tvíoxíð (E171)

Járnnoxíð gult (E172)

Járnoxíð svart (E172) (150 mg töflur eingöngu)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál órifgataðar þynnur með 8 filmuhúðuðum töflum.

Pakkningastærðir:

56 filmuhúðaðar töflur (7 þynnur).

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/959/002 56 filmuhúðaðar töflur (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 filmuhúðaðar töflur (2 pakkningar með 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 filmuhúðaðar töflur (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 filmuhúðaðar töflur (2 pakkningar með 56) (150 mg)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing | Skiladagur |
|---|------------|
| PAES: Til að staðfesta frekar virkni olaparibs sem viðhaldsmeðferð eftir lok fyrstivals krabbameinslyfjameðferðar sem byggðist á platínu hjá sjúklingum með | |

BRCA stökkbreytt krabbamein af hárrí gráðu í eggjastokkum skal markaðsleyfishafinn senda inn uppfært PFS2, uppfært OS og endanlegar OS niðurstöður rannsóknar D0818C00001 (SOLO1), fasa III slembiröðuð tvíblind, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu.

Sendu skal klínísku rannsóknaskýrsluna fyrir:

Desember 2029

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/959/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR - með blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Fjölþakning: 112 (2 þakningar með 56) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR - með blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Fjölþakning: 112 (2 þakningar með 56) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/005

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA - án blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/959/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA - án blue box

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg olaparib.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/959/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lynparza 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

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

1. HEITI LYFS

Lynparza 100 mg töflur
olaparib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

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

1. HEITI LYFS

Lynparza 150 mg töflur
olaparib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lynparza 100 mg filmuhúðaðar töflur
Lynparza 150 mg filmuhúðaðar töflur
olaparib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Lynparza og við hverju það er notað

Upplýsingar um Lynparza og verkun þess

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

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

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

Þegar Lynparza er notað ásamt abirateroni (hemill á tjáningu andrógenviðtaka) gæti samsetningin hjálpað við að auka áhrif gegn krabbameinum í krabbameinsfrumum í blöðruhálskirtli með eða án gallaðra DNA viðgerðargena (t.d. *BRCA* gen).

Notkun Lynparza

Lynparza er notað til meðferðar á

- **ákveðinni gerð af krabbameini í eggjastokkum (*BRCA*-stökkbreytt) sem hefur svarað fyrstu meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu.**
 - Próf er gert til að ákvarða hvort þú ert með *BRCA*-stökkbreytt krabbamein í eggjastokkum.
- **krabbameini í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju (endurkoma).** Það má nota þegar krabbameinið hefur svarað fyrri meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu.
- **ákveðinni gerð af krabbameini í eggjastokkum (HRD jákvætt skilgreint sem *BRCA* stökkbreyting eða óstöðugleiki erfðamengis) sem hefur svarað fyrstu meðferð með**

hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu og bevacizumabi. Lynparza er notað ásamt bevacizumabi.

- **ákveðinni gerð af brjóstakrabbameini (BRCA-stökkbreyttu, HER2-neikvæðu) sem hefur ekki dreift sér til annarra hluta líkamans og meðferðin er gefin að skurðaðgerð lokinni (meðferð sem gefin er að lokinni skurðaðgerð nefnist viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð).** Þú ættir að hafa fengið krabbameinslyfjameðferð fyrir eða eftir skurðaðgerð. Ef krabbameinið er hormónaviðtakajákvætt getur verið að lækningin ávísi einnig hormónameðferð.
 - Próf er gert til að ákvarða hvort þú ert með BRCA-stökkbreytt brjóstakrabbamein.
- **ákveðinni gerð af brjóstakrabbameini (BRCA-stökkbreyttu, HER2-neikvæðu) sem hefur dreift sér út fyrir frumæxlið.** Þú ættir að hafa fengið krabbameinslyfjameðferð annaðhvort fyrir eða eftir að krabbameinið hefur dreift sér.
 - Próf er gert til að ákvarða hvort þú ert með BRCA-stökkbreytt brjóstakrabbamein.
- **ákveðinni gerð af krabbameini í brisi (BRCA-stökkbreytt) sem hefur svarað fyrstu meðferð með hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínu.**
 - Próf er gert til að ákvarða hvort þú ert með BRCA-stökkbreytt krabbamein í brisi.
- **ákveðinni gerð af krabbameini í blöðruhálskirtli (BRCA-stökkbreytt) sem hefur dreift sér út fyrir upphaflega æxlið og svarar ekki lengur lyfjameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón.** Þú átt að hafa fengið ákveðna hormónameðferð, svo sem með enzalutamídi eða abirateron acetati.
 - Próf er gert til að komast að því hvort þú ert með BRCA-stökkbreytt krabbamein í blöðruhálskirtli.
- **ákveðinni gerð af krabbameini í blöðruhálskirtli sem hefur dreift sér til annarra svæða líkamans (meinvörp) út fyrir upphaflega æxlið og svarar ekki lengur lyfjameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón.** Lynparza er notað ásamt öðru krabbameinslyfi sem heitir abirateron, ásamt steralýfinu prednisoni eða prednisoloni.

Þegar Lynparza er notað samhliða öðrum krabbameinslyfjum er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðil hinna lyfjanna. Spurðu lækningarnar ef þú hefur einhverjar spurningar um lyfin.

2. Áður en byrjað er að nota Lynparza

Ekki má nota Lynparza

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningum, lyfjafræðingum eða hjúkrunarfræðingnum áður en eða á meðan Lynparza er notað

- ef komið hefur í ljós í blóðprufum að þú ert með of fá blóðkorn. Þetta getur verið fækkun rauðra eða hvítra blóðfrumna eða fækkun blóðflagna. Sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir, þ.m.t. teikn og einkenni sem þarf að vera vakandi fyrir (t.d. hiti eða sýking, mar eða blæðingar). Mjög sjaldan geta þetta verið teikn um alvarlegri vandamál tengd beinmerg t.d. mergrangvaxtarheilkenni eða brátt mergfrumuhvítblæði.

- ef fram koma ný eða versnandi einkenni mæði, hósta eða hvæsandi öndunar. Hjá örfáum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Lynparza hefur verið greint frá bólgu í lungum (millivefslungnabólgu). Millivefslungnabólga er alvarlegur sjúkdómur sem oft krefst meðhöndlunar á sjúkrahúsi.
- ef fram koma ný eða versnandi einkenni verkja eða bólgu í útlím, mæði, verkjar fyrir brjósti, hraðari öndunar en venjulega eða hraðari hjartsláttar en venjulega. Hjá nokkrum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Lynparza hefur verið greint frá blóðsega í djúpri bláæð, yfirleitt í fótlegg (segarek í bláæðum), og blóðsega í lungum.
- ef þú tekur eftir því að húðin eða hvítan í augunum verður gulleit, þvag verður óeðlilega dökkt (brúnleitt), þú færð verk hægra megin á magasvæðinu (í kvið), finnur fyrir þreytu, finnur minna fyrir svengd en venjulega eða færð ógleði og uppköst sem engin skýring er á skaltu strax hafa samband við lækinn þar sem þetta getur bent til lifrарvandanála.

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

Próf og rannsóknir

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

Blóðpróf eru tekin

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

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

Notkun annarra lyfja samhliða Lynparza

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

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

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

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

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

Notkun Lynparza með drykk

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

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf

Kvenkyns sjúklingar

- Þú átt ekki að nota Lynparza á meðgöngu eða ef þungun er fyrirhuguð. Það er vegna þess að lyfið gæti skaðað fóstrið.
- Þú mátt ekki verða þunguð meðan á meðferð stendur. Ef þú stundar kynlíf áttu að nota tvær öruggar getnaðarvarnir meðan lyfið er notað og í 6 mánuði eftir að þú færð síðasta skammtinn af Lynparza. Ekki er vitað hvort Lynparza geti haft áhrif á verkun sumra hormónagetnaðarvarna. Segðu læknum ef þú notar hormónagetnaðarvarnir þar sem hann gæti ráðlagt þér að bæta við getnaðarvörn án hormóna.
- Gera á þungunarpróf áður en meðferð með Lynparza hefst og reglulega meðan á henni stendur og 6 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Ef þú verður þunguð á þessu tímabili áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn.
- Ekki er vitað hvort Lynparza skilst út í brjóstamjólki. Ekki má vera með barn á brjósti meðan Lynparza er notað og í 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn af Lynparza. Segðu læknum ef þú ráðgerir að vera með barn á brjósti.

Karlkyns sjúklingar

- Þú verður að nota smokk við kynmök með kvenkyns félag, jafnvel þó að hún sé þunguð, meðan á töku Lynparza stendur og í 3 mánuði eftir töku seinasta skammts. Ekki er vitað hvort Lynparza berist í sæði.
- Kvenkyns félagar þínir verða einnig að nota örugga getnaðarvörn.
- Þú mátt ekki gefa sæði meðan á töku Lynparza stendur og í 3 mánuði eftir seinasta skammt.

Akstur og notkun véla

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

Lynparza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri 100 mg eða 150 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lynparza

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

Hvernig á að taka

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

Hve mikið á að taka

- Læknirinn mun segja þér hve margar Lynparza töflur á að taka. Mikilvægt er að þú takir allan ráðlagða skammtinn á hverjum degi. Haltu því áfram á meðan læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa fyrirmæli um það.
- Venjulegur ráðlagður skammtur er 300 mg (2 x 150 mg töflur) tvisvar á dag - alls 4 töflur á hverjum degi.

Læknirinn gæti ávísað öðrum skammti ef

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Lynparza

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Láttu lækninn tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram

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

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

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

- ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, sundl sem eru einkenni ofnæmisviðbragða).
- kláðaútbrot eða bólgín, rauð húð (húðbólga).
- alvarleg vandamál í beinmerg (mergrangvaxtarheilkenni eða brátt mergfrumuhvítblæði). Sjá kafla 2.

Aðrar aukaverkanir eru

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

- ógleði
- uppköst
- þreytu- eða máttleysistilfinning
- meltingartruflanir eða brjóstsviði
- lystarleysi
- höfuðverkur
- breytt bragðskyn
- sundl
- hósti
- mæði

- niðurgangur - láttu lækninn tafarlaust vita ef hann verður svæsinn.

Mjög algengar sem geta komið fram í blóðrannsóknnum

- fáar hvítar blóðfrumur (hvítfrumnafæð eða daufkyrningafæð) sem getur minnkað hæfni þína til að berjast við sýkingu og getur tengst hita.

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

- útbrot
- eymsli í munni (munnbólga)
- verkur á magasvæði fyrir neðan rifbein (verkur ofarlega í kvið).
- blóðsegi í djúpri bláæð, yfirleitt í fótlegg (segarek í bláæðum), sem getur valdið einkennum eins og verk eða bólgu í fótleggjum, eða blóðsegi í lungu sem getur valdið einkennum eins og mæði, verk fyrir brjósti, hraðari öndun en venjulega eða hraðari hjartslætti en venjulega.

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum

- fáar hvítar blóðfrumur (eítílfurnafæð) sem getur minnkað hæfni þína til að berjast gegn sýkingu og getur tengst hita.
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) – þú gætir fengið eftirfarandi einkenni:
 - mar eða blæðingu sem varir lengur en venjulega ef þú meidir þig
- aukið kreatínín í blóði – þessi rannsókn gefur til kynna hversu vel nýrun starfa.
- óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi.

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum

- aukin stærð rauðra blóðfrumna (ekki tengd öðrum einkennum)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- þroti í andliti (ofnæmisbjúgur).
- sársaukafull bólga í fituvef undir húð (þrymlaroði).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Einkenni um lifravandamál, svo sem að húðin eða hvítan í augunum verður gulleit (gula), þú færð ógleði eða uppköst, verk hægra megin á magasvæðinu (í kvið), þvag verður dökkt (brúnleitt), þú finnur minna fyrir svengd, finnur fyrir þreytu.

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Lynparza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lynparza inniheldur

Virka innihaldsefnið er olaparib.

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

Önnur innihaldsefni eru

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

Sjá kafla 2 „Lynparza inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Lynparza og pakkningastærðir

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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