

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

Sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Lynparza (olaparib)

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Lynparza som specificerar de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Lynparza används så säkert som möjligt. För ytterligare information om RMP-sammanfattningar se [här](#).

Denna RMP-sammanfattning bör läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformation som finns på [EPAR-sidan för Lynparza](#).

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Lynparza (olaparib) är ett cancerläkemedel som används för behandling av vuxna kvinnor med äggstockscancer, inräknat peritonealcancer (slemhinnan som täcker insidan av bukväggen) eller äggledarcancer med mutationer (defekter) i *BRCA1*- eller *BRCA2*-gener och hos vilka tumörer svarar på behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Äggstockscancer är den femte vanligaste nyligen diagnostiserade cancerformen hos europeiska kvinnor (44 150 nya fall 2012). De flesta kvinnorna är vid diagnosen mellan 55 och 64 år gamla. Risken att insjukna i äggstockscancer är större hos kvinnor med få eller inga barn, hos kvinnor med tidig menstruationsdebut och hos kvinnor med sen övergångsålder. Risken är också större om familjemedlemmar har haft sjukdomen.

Äggstockscancer är svår att upptäcka i ett tidigt skede och tre fjärdedelar av patienterna har en framskriden sjukdom när de diagnostiseras. Kemoterapi kan stoppa eller fördröja tillväxten av tumören men cancer återkommer nästan alltid. Överlevnadsfrekvensen blir bättre men historisk data visar att bara en av fem kvinnor är vid liv fem år efter diagnosen.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingens nytta

I en viktigaste studie inkluderande 265 patienter har Lynparza visat sig förlänga den tid som patienterna lever utan att deras sjukdom försämras. Patienterna i studien hade höggradig serös äggstockscancer, inräknat äggledar- eller peritonealcancer. Patienterna hade behandlats med två eller fler behandlingsregimer av platinumbaserad kemoterapi och fått varaktigt svar (cancer hade inte framskridit på minst 6 månader) före den sista behandlingen. Detta svar på platinumläkemedel motiverade den sista platinumbaserade behandlingen. Lynparza gavs senast åtta veckor efter den sista cykeln av platinumbaserade läkemedel då storleken på tumören höll på att minska eller att det hade fullständigt försvunnit. Omkring hälften av patienterna i studien hade *BRCA*-mutationer. Dessa mutationer var oftast ärftliga.

Patienter med *BRCA*-mutation som behandlats med Lynparza levde i genomsnitt betydligt längre utan att deras sjukdom försämrades än patienter med en *BRCA*-mutation som behandlades med placebo (en överksam behandling): 11,2 månader respektive 4,3 månader.

VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingens nytta

De flesta patienter som behandlats med Lynparza i de kliniska studierna var vita kaukasier. Mycket få av de undersökta patienterna hade lever- eller njurproblem, därmed är Lynparzas säkerhet och inverkan på den typen av patienter okänd.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande åtgärder
Inverkan på blodet (hematologisk toxicitet)	<p>Patienter som behandlats med Lynparza har haft anemi (nedsatt antal röda blodkroppar eller hemoglobin), nedsatt antal vita blodkroppar, nedsatt antal blodplättar (komponenter som bidrar till blodets koagulering):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemi förekom hos ungefär fyra av tio patienter • Minskat antal vita blodkroppar förekom hos färre än två av tio patienter • Minskat antal blodplättar förekom hos färre än en av tjugo patienter <p>I kliniska studier var inverkan av Lynparza på antalet blodkroppar i de flesta fall lindrig eller måttlig och oftast fick patienterna inga symtom. Anemi kan dock orsaka trötthet, andnöd, blekhet eller snabba hjärtslag; minskat antal vita blodkroppar kan leda till ökad risk för feber eller infektioner och minskat antal blodplättar kan leda till ökad risk för blåmärken eller långvarigare blödningar vid olycksfall.</p>	<p>Dessa effekter kan hanteras genom att säkerställa att blodvärdet är tillfredsställande före behandlingen och genom regelbundna blodprover under tiden som patienterna behandlas med Lynparza (åtminstone en gång per månad under det första året och därefter vid behov).</p> <p>All inverkan på blodet behandlas som sig bör antingen genom att minska dosen av Lynparza eller genom att kortvarigt avbryta behandlingen. Allvarlig inverkan på blodet kan behöva behandlas med läkemedel eller transfusioner. Benmärgsprov rekommenderas om blodprovresultaten inte har normaliserats efter ett fyra veckors uppehåll i behandlingen.</p>
Förhöjda nivåer av kreatinin	<p>Patienter som behandlats med Lynparza har haft förhöjda nivåer av kreatinin i blodet. Kreatinin är mått på njurens funktion. Den observerade förhöjningen av kreatinin var i allmänhet lindrig eller måttlig och njurfunktionen påverkades inte.</p>	
Illamående och kräkningar	<p>Biverkningarna var i allmänhet lindriga eller måttliga och krävde inte ändringar i behandlingen. Ungefär två tredjedelar av patienterna behandlade med Lynparza rapporterade illamående. Lindrigt eller måttligt</p>	<p>Dessa effekter kan hanteras genom läkemedel mot illamående.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande åtgärder
	illamående kan leda till aptitlöshet eller ett ofrivilligt behov att kräkas. Ungefär fyra av tio patienter som behandlades med Lynparza rapporterade kräkningar. En del patienter behandlades med läkemedel mot illamående.	

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Missbildningar i benmärgen och cancer (myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi)	Myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats hos ett litet antal patienter som använt enbart olaparib eller olaparib tillsammans med andra läkemedel mot cancer. Majoriteten av dessa patienter har dött. De flesta av patienterna hade en <i>BRCA</i> -mutation (en defekt i ena av de två <i>BRCA</i> -generna) och några hade tidigare haft cancer eller missbildningar i benmärgen. Dessa patienter hade tidigare fått omfattande kemoterapi vilket kunde ha bidragit till att förorsaka dessa symtom. MDS är en missbildning av benmärgen som förekommer cancer. Symtomen innefattar svaghets- och trötthetskänsla, feber, viktminskning, ofta förekommande infektioner, blåmärken, lätt förekommande blödningar, andnöd och blod i urin eller avföring. MDS kan utvecklas till en blod- eller benmärgscancer AML där benmärgen producerar missbildade celler vilket leder till anemi, infektioner och lätt förekommande blödningar. Både MDS och AML är allvarliga sjukdomar som kan leda till döden. Färre än en av 100 patienter som behandlades med olaparib fick antingen MDS eller AML. Antalet patienter som behandlades med placebo eller kemoterapi och som fick MDS eller AML var lika stort.
Lunginflammation (pneumonit)	En av 200 patienter som behandlades med Lynparza rapporterade lunginflammation. Antalet patienter som behandlades med placebo eller kemoterapi och som fick lunginflammation var lika stort. Patienter med lunginflammation kan ha andningssvårigheter, hosta och rosslingar som påverkar deras livskvalitet. Lunginflammation är ett allvarligt tillstånd som ofta kräver inläggning på sjukhus. Vid tidig upptäckt finns det dock bättre möjlighet till att dess behandling är framgångsrik.
Utveckling av andra typer av cancer (förutom benmärgscancer)	Antalet patienter med Lynparza-behandling i de kliniska studierna som rapporterade andra typer av cancer, förutom benmärgscancer, var litet (färre än en av 100 patienter) och likartat med antalet patienter som fick placebo. Antalet andra cancer typer som utvecklades hos patienter med Lynparza-behandling var likartat till det som rapporterats i den medicinska litteraturen om äggstocks- och bröstcancerpatienter. På grund av sättet som Lynparza inverkar i kroppen kan patienterna eventuellt löpa en större risk att utveckla andra former av cancer även om det kan finnas andra orsaker som t.ex. tidigare kemoterapi, familjär historia, miljörisker osv.
Användning som skiljer sig från godkända ordinationsuppgifter	Tillåten användning av Lynparza har beskrivits i produktresumén och bipacksedeln. Användning av Lynparza på ett annat sätt än det som beskrivs i produktresumén kallas för icke-avsedd förskrivning. Icke-

Risk	Vad är känt
(icke-avsedd förskrivning)	avsedd förskrivning kan innefatta användning till barn, användning tillsammans med kemoterapi, behandling av andra typer av cancer och behandling av andra sjukdomar än cancer. Icke-avsedd förskrivning av Lynparza innebär en eventuell risk för patienter eftersom dess säkerhet och inverkan är okänt. Några troliga risker för icke-avsedd förskrivning kan förutses på grund av informationer från andra kliniska studier gjorda med Lynparza. Dessa studier visar att användning av Lynparza med andra läkemedel avsedda för kemoterapi kan leda till ökad inverkan på blodet och resultera i ett minskat antal vita blodceller och blodplättar samt anemi. Lynparza-behandlingens eventuella inverkan på andra cancerformer eller sjukdomar eller hos annan typ av patienter är troligen okänd.
Eventuella felmedicinerings risker	Patienter som intar den rekommenderade dosen av Lynparza ska ta åtta kapslar (400 mg) två gånger per dag (totalt 16 kapslar varje dag vid två separata tillfällen). Det höga antalet kapslar skulle kunna leda till felmedicinering särskilt om patienterna intar flera andra läkemedel.
Inverkan på fostrets överlevnad och utveckling	Det finns inga uppgifter om användning av Lynparza hos gravida. Djurförsök har visat att Lynparza har biverkningar på fostrets överlevnad och utveckling. Därför ska fertila kvinnor använda tillförlitliga preventivmedel under Lynparza-behandling och under en månad efter att de fått den sista dosen av Lynparza. Det är inte känt om Lynparza påverkar effekten av p-piller och därför ska man använda ytterligare ett icke-hormonellt preventivmedel. Ett graviditetstest måste utföras före Lynparza-behandling påbörjas och regelbundet under behandlingen. Fertila kvinnor ska inte bli gravida under tiden de får läkemedlet och inte vara gravida när behandlingen påbörjas.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning tillsammans med andra läkemedel, inräknat örtpreparat och andra traditionella läkemedel	Patienter som intog vissa typer av läkemedel eller örtpreparat som kunde förändra sättet som Lynparza lämnar kroppen fick inte delta i de kliniska Lynparza-studierna. Patienterna ombes att berätta för sin läkare om andra läkemedel de intar inräknat vitaminer och kosttillskott. Det finns vissa läkemedel som man i möjligaste mån bör undvika: <ul style="list-style-type: none"> – Itrakonazol (används för behandling av svampinfektioner) – Telitromycin, klaritromycin (används för behandling av bakterieinfektioner) – Starka proteashämmare, nelfinavir, indinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, nevirapin (används för behandling av virusinfektioner, främst HIV-infektion) – Rifampicin, rifapentin, rifabutin (används för behandling av bakterieinfektioner, främst tuberkulos) – Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (används som sedativ eller i behandling av kramper och epilepsi) – Johannesört (örtmedicin som används huvudsakligen för depression), örtpreparat och andra traditionella läkemedel. Det är möjligt att Lynparzas eller andra läkemedels nivåer i blodet

Risk	Vad är känt
	kan påverkas (antigen höjas eller sänkas dem) när dem intas tillsammans. Ändringar i blodnivåer av ett läkemedel kan försvaga dess inverkan eller öka biverkningar. Lynparza kan påverka vissa typer av läkemedel som t.ex. statiner och hormonella preventivmedel. Det är därför viktigt att patienterna berättar för sin läkare om alla läkemedel de använder.
Användning hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion	Lynparza lämnar kroppen genom njurar och lever och av den anledningen klarar patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion kanske inte av att avlägsna olaparib ur kroppen lika effektivt som patienter med normal njur- och leverfunktion vilket eventuellt leder till högre blodnivåer av olaparib och mer omfattande biverkningar. Lynparza rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med nedsatt leverfunktion.
Användning hos patienter fyllda 65 år	De flesta av patienterna i de kliniska studierna med Lynparza var yngre än 65 år. Antalet och typerna av biverkningarna hos patienter under 65 år var likartade med patienter fyllda 65 år och äldre förutom att de äldre patienterna tenderade att få något allvarigare biverkningar. Denna skillnad var dock liten och patienter fyllda 65 år och äldre bör behandlas med samma dos av Lynparza som patienter under 65-åriga.
Användning hos etniskt skiftande grupper	Över nio av tio patienter som hittills behandlats med Lynparza i kliniska studier var vita. Det finns mycket lite data om patienter från andra ras- eller etniska grupper. Dosen av Lynparza är dock den samma för alla raser och etniska grupper.
Långvarig behandling med Lynparza/eventuell toxicitet	Det finns begränsad med data om patienter som intagit Lynparza längre än två år. Därför känner man inte till biverkningar efter långtidsbehandling med Lynparza. I den viktigaste kliniska studien fick 24 % (32 av 136) av patienterna underhållsbehandling vid två år.
Användning hos patienter som bara begränsat kan ta hand om sig själv eller hos patienter som är helt oförmögna att ta hand om sig själv.	Det finns inga data om patienter med ett dåligt funktionellt status, dvs. patienter som bara begränsat kan ta hand om sig själva, är sängliggande eller sitter i rullstol mer än 50 % av sin vakna tid eller om patienter som är fullständigt oförmögna att ta hand om sig själva och är helt sängliggande eller rullstolsbundna.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används och som också beskriver risker med användning och rekommendationer för minimering av dem. Information på lekmanaspråk är tillgänglig till patienten i bipacksedeln. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln är del läkemedlets produktinformation och kan hittas på [EPAR-sidan för Lynparza](#) och på Fimeas webbplats på www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutgiltiga resultat
Studie D0816C00008 En studie över ett annat läkemedels effekt på olaparibs blodnivåer. Den kallas för rifampicin och bryts också ner av leverenzymmer.	Att undersöka rifampicins effekt på olaparibs blodnivåer efter oral dosering av olaparib-tabletter. Att undersöka vidare olaparibs säkerhet/effekt på cancerpatienter.	Att få information om effekten av vissa typer läkemedel på olaparibs blodnivåer.	Pågående	Interimsrapport tillgänglig tredje kvartalet 2014. Slutrapport tredje kvartalet 2015.
Studie D0816C00005 En studie om olaparib hos patienter med normal och nedsatt leverfunktion.	Att undersöka effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion på blodnivåer, säkerhet och tolerans av olaparib hos dessa cancerpatienter jämfört med patienter med normal leverfunktion.	Att få information om användning av olaparib hos patienter med nedsatt leverfunktion.	Pågående	Interimsrapport beräknas bli tillgänglig andra kvartalet 2015. Slutrapport första kvartalet 2016.
Studie D0816C00006 En studie om olaparib hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion.	Att undersöka effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion på blodnivåer, säkerhet och tolerans av olaparib hos dessa cancerpatienter jämfört med patienter med normal njurfunktion. Plasma- och urinprov från denna studie ska användas för identifiering av olaparibs nedbrytningsprodukter.	Att få information om användning av olaparib hos patienter med nedsatt njurfunktion.	Pågående	Interimsrapport beräknas bli tillgänglig andra kvartalet 2015. Slutrapport första kvartalet 2016.
Studie D0816C00007 En studie om effekten av ett läkemedel kallat itrakonazol på olaparibs blodnivåer och en studie avseende ändringar i hjärtats elektriska	Att undersöka effekten av samtidig administrering av itrakonazol på olaparibs blodnivåer. Att vidare undersöka olaparib-tabletters säkerhet och tolerans	Att få information om effekten av vissa typer av läkemedel på olaparibs blodnivåer. Att bekräfta om olaparib har effekt	Pågående	Interimsrapport tillgänglig i september 2014. Slutrapport andra kvartalet 2015.

aktivitet efter dosering av olaparib.	hos cancerpatienter. Att undersöka ändringar i hjärtats elektriska aktivitet efter dosering av olaparib.	på hjärtats elektriska aktivitet.		
Studie D0818C00001 En studie om olaparib-tabletters säkerhet och effekt vid behandling av kvinnor med äggstockscancer som har vissa förändringar (mutationer) i sina <i>BRCA1</i> - eller <i>BRCA2</i> -gener	Att undersöka olaparibs säkerhet och effekt hos kvinnor med avancerad äggstockscancer som har <i>BRCA1</i> - eller <i>BRCA2</i> -mutationer och vilkas cancer har svarat (minskat i storlek eller försvunnit) efter en behandlingskur av platinumbaserad kemoterapi.	Ytterligare bevis av effekten och säkerheten hos patienter med <i>BRCA</i> -mutationer. Att skaffa ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som inte är kända.	Inledd	Initiala resultat beräknas bli tillgängliga vid slutet av 2016. Slutgiltiga resultat beräknas bli tillgängliga andra kvartalet 2020.
Studie D0816C00002 En studie om olaparib-tabletters säkerhet och effekt vid behandling av kvinnor med äggstockscancer som har vissa förändringar i sina <i>BRCA1</i> - eller <i>BRCA2</i> -gener (mutationer)	Att undersöka olaparibs säkerhet och effekt vid behandling av kvinnor med äggstockscancer som har fått minst två behandlingar med platinumbaserad kemoterapi och vilkas cancer har svarat (minskat i storlek eller försvunnit) på den senaste kemoterapikuren.	Att inhämta ytterligare bevis om effekten och säkerheten hos patienter med <i>BRCA</i> -mutationer. Att inhämta ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som inte är kända.	Inledd	Initiala resultat beräknas bli tillgängliga första kvartalet 2016. Slutgiltiga resultat beräknas bli tillgängliga fjärde kvartalet 2018.
Studie D0816C0000X Fas IV öppen, enarmad, icke-randomiserad multicenter studie med syfte att bedöma effekten och säkerheten av olaparib som underhållsmonoterapi hos patienter med recidiverande platinumkänslig äggstockscancer som har återkommit och svarar helt eller delvis på platinumbaserad kemoterapi och som	Att undersöka säkerheten och effekten av olaparib-tabletter hos kvinnor med äggstockscancer som tidigare har svarat på platinumbaserad kemoterapi. Patienter som inkluderas i studien har <i>BRCA</i> -mutation.	Att inhämta ytterligare bevis om effekten och säkerheten hos patienter med <i>BRCA</i> -mutationer i somatiska (förvärvade) eller fortplantningsceller (ärvda). Att skaffa ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som	Planerad	Initiala resultat beräknas bli tillgängliga första kvartalet 2018. Slutgiltiga resultat beräknas bli tillgängliga tredje kvartalet 2018.

har i fortplantnings- eller somatiska celler <i>BRCA</i> -mutation/-ner som leder till förlust av funktionell genreparationsmekanism.		inte är kända.		
Studie D0810C00019 En studie om säkerheten och effekten av olaparib (kapslar) vid behandling av kvinnor med äggstockscancer som är känslig för platinumbaserad kemoterapi efter behandling med två eller flera platinumbaserade behandlingar.	Att undersöka olaparibs säkerhet och effekt hos kvinnor med äggstockscancer som fått minst två behandlingar med platinumbaserad kemoterapi och vilkas cancer har svarat (minskat i omfattning eller försvunnit) på den senaste kemoterapikuren.	Ytterligare bevis om effekten och säkerheten i somatisk <i>BRCA</i> (patienter med fortplantnings- och somatiska celler). Att skaffa ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som inte är kända.	Inledd	Slutgiltiga resultat beräknas bli tillgängliga i mitten av 2017.
D081CC00006 En studie om säkerheten och effekten av olaparib-tabletter jämfört med placebo (ett överksamt läkemedel som såg identiskt ut med olaparib-tablett) med syfte att minska risken för bröstcancer att återkomma hos kvinnor med vissa förändringar i sina <i>BRCA1</i> - och <i>BRCA2</i> -gener (mutationer) och som har en cancer känd som HER2-negativ (trippelnegativ bröstcancer).	Att undersöka om olaparib kan minska risken för bröstcancer att återkomma efter att alla standardiserade adjuvanta behandlingar mot cancer är avslutade.	Att inhämta ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som inte är kända.	Inledd	Initiala resultat beräknas vara tillgängliga i mitten av 2020, slutgiltiga resultat 2028.
D0819C00003 En studie om olaparib-tabletters säkerhet och effekt jämfört med av läkaren vald kemoterapeutisk behandling hos kvinnor med metastaterande bröstcancer som har vissa förändringar i sina <i>BRCA1</i> - eller	Att undersöka olaparibs säkerhet och effekt jämfört med av läkaren vald kemoterapeutisk behandling (capecitabin, vinorelbin eller eribulin) hos kvinnor med metastaterande bröstcancer som har	Att inhämta ytterligare säkerhetsdata för att få mer information om viktiga kända risker, viktiga potentiella risker och risker som inte är kända.	Inledd	Initiala resultat beräknas bli tillgängliga tredje kvartalet 2016 och Slutgiltiga resultat i början av 2018.

<i>BRCA2</i> -gener (mutationer)	<i>BRCA1</i> - eller <i>BRCA2</i> -mutationer och som inte fått fler än två kemoterapeutiska behandlingsskurer.			
<p>Studienummer: kommer att bekräftas:</p> <p>En studie som över tid samlar data från en stor grupp patienter med äggstockscancer för att skaffa mer information om risken att utveckla MDS/AML.</p>	<p>En studie som följer över tid en grupp individer (kohort) med äggstockscancer som har gemensamma viktiga sjukdomsfaktorer med syfte att samla information om risken att utveckla MDS/AML under verkliga förhållanden i klinisk praktik. Patienterna ska behandlas med godkända läkemedel. Patienternas egen läkare väljer ut läkemedlen tillsammans med patienterna; behandlingen kan komma att inkludera olaparib.</p> <p>Studiesynopsis ska presenteras inom tre månader efter godkännandet av marknadsföringstillstånd.</p>	Att skaffa ytterligare säkerhetsinformation om viktig eventuell risk för MDS/AML hos patienter som i kliniska studier behandlas med befintliga läkemedel för äggstockscancer och patienter som behandlas med olaparib.	Planerad	Resultaten uppskattas bli tillgängliga tredje kvartalet 2020.

Studier som är ett villkor för godkännande av försäljning

Tre av de ovannämnda studierna (Studierna D0816C00002, D0810C00019 och D0816C0000X) utgör ett villkor för godkännande av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast i november 2014.