令癌莎膜衣錠100毫克、令癌莎膜衣錠150毫克

Lynparza Film-coated Tablets 100mg &
Lynparza Film-coated Tablets 150mg

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第027445號
衛部藥輸字第027446號

1 適應症

Lynparza單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療。
Lynparza單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞BRCA1/2（germline BRCA1/2）致病性或疑似致病性突變的HER2(-)轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。

2 用法用量

2.1 建議劑量

Lynparza的建議劑量為300 mg（應使用兩粒150 mg錠劑），每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量600 mg。100 mg錠劑僅用於降低劑量時使用。【不應將100 mg錠劑湊成300 mg劑量服用，因目前尚無資料支持此服用方式；應服用兩粒150 mg錠劑】
病人應持續接受Lynparza治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。
如果病人錯過一劑Lynparza，請指示病人於下次服藥時間服用下一劑。
請完整吞服整粒錠劑，不可咀嚼、壓碎、溶解或剝半。*【請參見包裝/儲存和處置（16.2）】*。

2.2 生殖細胞BRCA1/2(germline BRCA 1/2)突變的人類表皮因子生長受體2(HER2)(-)轉移性乳癌

應交由經驗豐富的實驗室，採用驗證過的生殖細胞或腫瘤檢測方法，來判定病人的BRCA突變（BRCAm）狀態。

2.3 不良反應之劑量調整

為了控制不良反應，請考慮中斷治療或降低劑量。
建議將劑量降低為250 mg（一粒150 mg錠劑和一粒100 mg錠劑），每日兩次，每日總劑量500 mg。
如果需要繼續降低劑量，則降低至200 mg（兩粒100 mg錠劑），每日兩次，每日總劑量400 mg。

2.4 併用CYP3A抑制劑之劑量調整

避免併用強效或中效CYP3A抑制劑，請考慮使用對CYP3A抑制作用較弱的其他藥物。如果必須併用強效CYP3A抑制劑，則須將Lynparza劑量減少至100 mg（一粒100 mg錠劑），每日兩次（相當於每日總劑量200 mg）。如果必須併用中效CYP3A抑制劑，則須將Lynparza劑量減少至150 mg（一粒150 mg錠劑），每日兩次（相當於每日總劑量300 mg）*【請參見藥物交互作用（7.2）及臨床藥理學（12.3）】*。

2.5 腎功能不全病人之劑量調整

輕度腎功能不全病人（依Cockcroft-Gault公式計算CLcr 51-80 mL/min）不需要調整Lynparza劑量。對於中度腎功能不全病人（CLcr 31-50 mL/min），建議將劑量減少至200 mg（兩粒100 mg錠劑），每日兩次，每日總劑量400 mg。尚未評估過Lynparza用於重度腎功能不全或末期腎病病人（CLcr ≤ 30 mL/min）的藥物動力學【*請參見使用於特定族群（8.7）及臨床藥理學（12.3）*】。

3 劑型及劑量強度

錠劑：
150 mg：綠色至灰綠色、橢圓形、雙凸面、膜衣錠，一面壓印「OP150」字樣，反面空白。
100 mg：黃色至暗黃色橢圓形、雙凸面、膜衣錠，一面壓印「OP100」字樣，反面空白。

4 禁忌

無。

5 警語與注意事項

5.1 骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病（MDS/AML）

整體而言，在臨床試驗中以及長期追蹤期間，接受Lynparza單一療法病人的骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病（MDS/AML）發生率<1.5%（21/1680），而其中大多數MDS/AML事件有致命結果。這些事件中，19位（19/21）病人帶有*BRCA*突變、1位病人不具*gBRCA*突變、1位病人的*BRCA*突變狀態不明。其他使用Lynparza併用其他藥物治療的臨床試驗中，也有發生MDS/AML的病例。發生續發性MDS或癌症治療相關AML的病人中，接受Lynparza治療的持續時間從<6個月至>2年，這些病人先前都曾接受含鉑藥物化療及/或其他破壞DNA藥物的治療，包括放射線療法。其中部分病人先前也曾有一種以上之原發性惡性腫瘤或骨髓化生不良病史。
病人先前化療導致的血液學毒性尚未復原（≤第1級）之前，請勿開始Lynparza治療。在治療前檢測基期全血球計數，檢查是否發生血球減少，其後每個月監測血球計數以監測治療期間是否發生具臨床意義的變化。對於延長的血液學毒性，請中斷使用Lynparza並每週監測血球計數直到復原為止。如果4週後病人無法復原至第1級以下，請將病人轉介到血液科醫師做進一步診察，包括骨髓分析及抽血進行細胞遺傳學檢驗。如果確診為MDS/AML，則應停用Lynparza。

5.2 非感染性肺炎（Pneumonitis）

接受Lynparza治療的病人中，<1%病人發生非感染性肺炎，並有致命病例。如果病人出現新的呼吸症狀或症狀惡化，例如呼吸困難、咳嗽和發燒，或是發生胸腔放射影像異常，請中斷Lynparza治療並立即評估症狀來源。如果確診為非感染性肺炎，則應停用Lynparza治療，並適當治療病人。

5.3 胚胎或胎兒毒性

依據Lynparza的作用機轉和動物研究中的發現，Lynparza用於懷孕女性可能會對胎兒造成傷害。在一項動物生殖試驗中，懷孕大鼠於器官形成期間施用olaparib，且暴藥量在低於人類建議劑量每日兩次300 mg之下，發現會導致畸胎及胚胎或胎兒毒性。請告知懷孕女性使用本品對胎兒的可能風險。建議有生育能力的女性，在Lynparza治療期間及接受最後一劑Lynparza後6個月內要使用有效避孕措施【*請參見使用於特定族群（8.1、8.3）及臨床藥理學（12.1）*】。
應告知男性病人及其有生育能力的女性伴侶，在Lynparza治療期間及接受最後一劑Lynparza後3個月內，必須使用有效避孕措施【*請參見使用於特定族群（8.1-8.3）*】。

6 不良反應

下列不良反應將於本仿單其他章節中說明：
- 骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病【*請參見警語與注意事項（5.1）*】
- 非感染性肺炎【*請參見警語與注意事項（5.2）*】

6.1 臨床試驗經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的副作用發生率不能與另外一個藥品於臨床試驗的副作用發生率直接做比較，且臨床試驗的副作用發生率可能不能反應實際醫療狀況觀察到的發生率。
下列不良反應是參加臨床試驗的782位卵巢癌病人所回報（555位接受Lynparza治療，227位接受安慰劑）。

復發性卵巢癌之維持治療

SOLO-2試驗

SOLO-2試驗研究Lynparza維持治療用於對含鉑藥物敏感的*gBRCAm*卵巢癌病人的安全性。該試驗為安慰劑對照、雙盲試驗，共294位病人接受每日兩次Lynparza 300 mg（2×150 mg錠劑）（n=195）或每日兩次安慰劑錠劑（n=99），直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。Lynparza治療組病人的治療持續時間中位數為19.4個月，安慰劑組病人為5.6個月。Lynparza治療組病人中，有45%因為任何級數的不良反應而中斷給藥，安慰劑組病人有18%；Lynparza治療組病人中，有27%因為發生不良反應而降低劑量，安慰劑組病人有3%。造成中斷Lynparza給藥或降低劑量的最常見不良反應是貧血（22%）、嗜中性白血球減少（9%）及倦怠/無力（8%）。Lynparza組病人中有11%停用藥物，安慰劑組病人有2%。
表1摘述SOLO-2試驗Lynparza治療組病人中至少20%病人發生的不良反應。表2呈現SOLO-2試驗Lynparza治療組病人中至少25%病人發生的實驗室檢驗異常。

表1 SOLO-2試驗（≥20%接受Lynparza治療的病人）的不良反應[a]

不良反應	Lynparza錠劑 n=195		安慰劑 n=99	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
血液與淋巴疾病				
貧血[b]	44	20	9	2
胃腸消化系統問題				
噁心	76	3	33	0
嘔吐	37	3	19	1
腹瀉	33	2	22	0
口腔炎[c]	20	1	16	0
感染及寄生蟲感染				
鼻咽炎/上呼吸道感染（URI）/鼻竇炎/鼻炎/流感	36	0	29	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠，包括無力	66	4	39	2
代謝及營養問題				
食慾減低	22	0	11	0
肌肉骨骼與結締組織疾病				
關節痛/肌痛	30	0	28	0
神經系統問題				
味覺障礙	27	0	7	0
頭痛	26	1	14	0

[a] 依《美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準》（NCICTCAE）4.0版分級。
[b] 代表集合用語，包括貧血、血比容降低、血紅素降低、缺鐵、平均紅血球容積升高及紅血球計數降低。
[c] 代表集合用語，包括口腔膿瘍、口瘡性潰瘍、牙齦膿瘍、牙齦疾病、牙齦疼痛、齒齦炎、口腔潰瘍、黏膜感染、黏膜發炎、口腔念珠菌感染、口腔不適、口腔皰疹、口腔感染、口腔黏膜紅斑、口腔疼痛、口咽部不適，及口咽疼痛。

此外，SOLO-2試驗中，Lynparza治療組中<20%病人觀察到的不良反應為嗜中性白血球減少、皮疹、咳嗽、消化不良、白血球減少、低血鎂、暈眩、血小板減少、肌酸酐增加、淋巴球減少及水腫。

表2 SOLO-2試驗中≥25%病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數[[a]]	Lynparza錠劑 n=195		安慰劑 n=99	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
平均紅血球容積升高[[b]]	89	-	52	-
血紅素下降	83	17	69	0
白血球減少	69	5	48	1
淋巴球減少	67	11	37	1
絕對嗜中性白血球計數下降	51	7	34	3
血清肌酸酐增加	44	0	29	0
血小板減少	42	2	22	1

[a] 實驗室檢驗值為CTCAE第1級的病人可參加臨床試驗。
[b] 代表平均紅血球容積>正常值上限（ULN）的受試者比例。

試驗19

試驗19收錄對含鉑藥物敏感且先前曾接受過2次以上含鉑療法的卵巢癌病人，探討以Lynparza膠囊做為單一療法維持治療的安全性，是一項隨機分配、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗，試驗共264位病人，其中有136位接受Lynparza 400 mg每日兩次，128位接受安慰劑（n=128）。在最終分析時，Lynparza組病人的暴露時間中位數為8.7個月，安慰劑組病人為4.6個月。
接受Lynparza治療的病人中，有35%因不良反應導致中斷給藥，接受安慰劑的病人為10%；Lynparza組中有26%減少劑量，安慰劑組有4%；Lynparza組中有6%停用藥物，安慰劑組病人有2%。
表3摘述試驗19 Lynparza治療組病人中至少20%病人發生的不良反應。表4呈現試驗19中至少25%病人發生的實驗室檢驗異常。

表3 試驗19（≥20%接受Lynparza治療的病人）的不良反應[a]

不良反應	Lynparza膠囊 n=136		安慰劑 n=128	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
血液與淋巴疾病				
貧血[[b]]	23	7	7	1
胃腸消化系統問題				
噁心	71	2	36	0
嘔吐	35	2	14	1
腹瀉	28	2	25	2
便秘	22	1	12	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠（包括無力）	63	9	46	3
感染及寄生蟲感染				
呼吸道感染	22	2	11	0
代謝及營養問題				
食慾減低	21	0	13	0
神經系統問題				
頭痛	21	0	13	1

[a] 依NCICTCAE4.0版分級。
[b] 代表相關名詞的集合用語，反映不良反應的醫學概念。

此外，試驗19 Lynparza治療組病人中<20%病人發生的不良反應為消化不良、口腔炎、味覺障礙、暈眩、肌酸酐增加、嗜中性白血球減少、血小板減少、白血球減少、淋巴球減少症、呼吸困難、發熱及水腫。

表4 試驗19中≥25%病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數[[a]]	Lynparza膠囊 n=136		安慰劑 n=129	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
血紅素下降	82	8	58	1
平均紅血球容積升高[[b]]	82	-	51	-
白血球減少	58	4	37	2
淋巴球減少	52	10	32	3
絕對嗜中性白血球計數下降	47	7	40	2
血清肌酸酐增加	45	0	14	0
血小板減少	36	4	18	0

[a] 實驗室檢驗值為CTCAE第1級的病人可參加臨床試驗。
[b] 代表平均紅血球容積>ULN的受試者比例。

曾接受3種以上化療後的*gBRCAm*晚期卵巢癌合併資料

共223位曾接受3種以上化療的*gBRCAm*晚期卵巢癌病人（合併6項試驗的資料），以Lynparza（膠囊劑型）做為單一療法進行試驗。不良反應造成40%病人中斷給藥、4%病人降低劑量，以及7%病人停藥。共8位（4%）病人發生不良反應導致死亡，其中有2位肇因於急性白血病，以及各有1位肇因於慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、腦血管意外、腸穿孔、肺栓塞、敗血症及縫合破裂。這些病人服用Lynparza膠囊的暴露時間中位數為5.2個月。
表5呈現合併試驗中≥20%病人回報的不良反應，表6呈現合併試驗中至少25%病人發生的實驗室檢驗異常。

表5 合併資料通報的不良反應（≥20%接受Lynparza治療的病人）

不良反應	曾接受3種以上化療	
	第1-4級 n=223 %	第3-4級 n=223 %
血液與淋巴疾病		
貧血	34	18
胃腸消化系統問題		
食慾減低	22	1
噁心	64	3
嘔吐	43	4
腹瀉	31	1
消化不良	25	0
全身性問題		
倦怠/無力	66	8
感染及寄生蟲感染		
鼻咽炎/上呼吸道感染	26	0
肌肉骨骼與結締組織疾病		
關節痛/肌肉骨骼疼痛	21	0
肌痛	22	0

表6 合併資料中≥25%病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數[[a]]	曾接受3種以上化療	
	第1-4級 n=223 （%）	第3-4級 n=223 （%）
血紅素下降	90	15
絕對嗜中性白血球計數下降	25	7
血小板減少	30	3
淋巴球減少	56	17
平均紅血球容積升高	57	-
肌酸酐增加	30	2

[a] 實驗室檢驗值為CTCAE第1級的病人可參加臨床試驗。

在223位接受Lynparza治療的病人中，發現有≥10至<20%病人發生下列不良反應和實驗室檢驗異常，但未列入表中：咳嗽、便秘、味覺障礙、周邊水腫、背痛、暈眩、頭痛、尿路感染、呼吸困難及皮疹。
在223位接受Lynparza治療的病人中，發現有≥1至<10%病人發生下列不良反應和實驗室檢驗異常，但未列入表中：白血球減少、口腔發炎、周邊神經病變、發熱、低血鎂及靜脈栓塞（包括肺栓塞）。

治療gBRCAmHER2(-)轉移性乳癌

OlympiAD臨床試驗

在OlympiAD試驗中，亦已評估Lynparza錠劑單一療法的安全性，對象為患有gBRCAm HER2(-)轉移性乳癌且曾接受最多二種轉移性癌症化療的病人。本試驗為隨機分配、開放性、多中心試驗，納入的296名病人經醫護服務機構隨機分配，分別接受Lynparza每日兩次口服錠劑300 mg（n=205）或化療（capecitabine、eribulin或vinorelbine）（n=91），直到發生疾病惡化或無法耐受毒性為止。接受Lynparza治療病人的持續時間中位數為8.2個月，接受化療的病人為3.4個月。接受Lynparza治療的病人中，有35%因任何級數的不良反應而中斷給藥，而在接受化療的病人當中，這項比例則為28%；接受Lynparza治療的病人中，有25%因不良反應而降低劑量，而在接受化療的病人當中，這項比例則為31%。接受Lynparza治療的病人中，有5%停用藥物，而接受化療的病人則有8%。
表7摘述OlympiAD試驗Lynparza治療組中至少20%病人發生過的不良反應。表8摘述OlympiAD試驗Lynparza治療組中至少25%病人發生過的實驗室檢驗異常。

表7 OlympiAD試驗（≥20%接受Lynparza治療的病人）不良反應[a]

不良反應	Lynparza錠劑 n=205		化療 n=91	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
血液及淋巴疾病				
貧血[b]	40	16	26	4
白血球減少[c]	25	5	31	13
嗜中性白血球減少[d]	27	9	50	26
胃腸消化系統問題				
噁心	58	0	35	1
嘔吐	30	0	15	1
腹瀉	21	1	22	0
感染及寄生蟲感染				
呼吸道感染[e]	27	1	22	0
全身性問題及施用部位症狀				
倦怠（包括無力）	37	4	36	1
神經系統問題				
頭痛	20	1	15	2

[a] 依《美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準》（NCICTCAE）4.0版分級。
[b] 代表集合用語，包括貧血（紅血球減少性貧血、血比容降低、血紅素降低及紅血球計數降低）。
[c] 代表集合用語，包括白血球減少（白血球減少及白血球計數降低）。
[d] 代表集合用語，包括嗜中性白血球減少（嗜中性白血球低下合併發燒、顆粒球計數降低、顆粒球減少、嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少性感染、嗜中性白血球減少性敗血症及嗜中性白血球計數降低）。
[e] 代表集合用語，包括支氣管炎、流行性感冒、下呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎、呼吸道感染、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染及細菌性上呼吸道感染。

此外，OlympiAD試驗中，Lynparza治療組<20%病人觀察到的不良反應為咳嗽、食慾不振、血小板減少、味覺障礙、淋巴球減少、暈眩、消化不良、口腔炎、上腹部疼痛、皮疹、肌酸酐增加及皮膚炎。

表8 OlympiAD試驗≥25%病人回報的實驗室檢驗異常

實驗室檢驗參數[a]	Lynparza錠劑 n[b]=205		化療 n[b]=91	
	第1-4級 %	第3-4級 %	第1-4級 %	第3-4級 %
平均紅血球容積升高[c]	71	-	33	-
血紅素下降	82	17	66	3
白血球減少	71	8	70	23
淋巴球減少	73	21	63	3
絕對嗜中性白血球計數下降	46	11	65	38
血小板減少	33	3	28	0

[a] 實驗室檢驗值為CTCAE第1級的病人可參加臨床試驗。
[b] 本數值代表安全分析群體。表中的衍生值推導自各實驗室檢驗參數的可評估病人總數。
[c] 代表平均紅血球容積>ULN的受試者比例。

臨床試驗中的藥物不良反應列表

安全性的依據為臨床試驗中，以Lynparza建議劑量單一療法治療實體腫瘤的1525名病人之合併資料。
在病人接受Lynparza單一療法且暴藥量已知的已完成臨床試驗中，曾發生下列不良反應。表9的藥物不良反應依據MedDRA系統器官類別（SOC）區分，再依據MedDRA常用術語細分。在每個SOC中，常用術語依頻率遞減列出，然後再依嚴重性遞減列出。不良反應的發生頻率定義為：極常見（≥1/10）；常見（≥1/100至<1/10）；少見（≥1/1,000至<1/100）；罕見（≥1/10,000至<1/1000）；極罕見（<1/10,000），含個別零星報告。

表9 臨床試驗中回報的藥物不良反應

MedDRA SOC	MedDRA術語	CIOMS敘述用語/整體頻率（所有CTCAE分級）	CTCAE第3級以上的頻率
血液及淋巴系統問題	貧血[a]	極常見	極常見
	嗜中性白血球減少[a]	極常見	常見
	白血球減少[a]	極常見	常見
	血小板減少[a]	常見	常見
	淋巴球減少[a]	常見	少見
免疫系統問題	皮疹[a]	常見	-
	過敏[a]	少見	-
	皮膚炎[a]	少見	-
代謝及營養問題	食慾減低	極常見	少見
神經系統問題	暈眩	極常見	少見
	頭痛	極常見	少見
	味覺障礙	極常見	-
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常	咳嗽[a]	極常見	少見
胃腸消化系統問題	嘔吐	極常見	常見
	腹瀉	極常見	常見
	噁心	極常見	常見
	消化不良	極常見	-
	口腔炎	常見	少見
	上腹部疼痛	常見	少見
全身性問題	倦怠（包括無力）	極常見	常見
檢驗結果	肌酸酐增加	常見	少見
	平均紅血球容積升高	少見	-

[a] 貧血的常用術語包括貧血、血紅素減少、紅血球細胞計數減少、紅血球減少、血容比降低；嗜中性白血球減少的常用術語包括嗜中性白血球減少、顆粒性白血球減少、顆粒性白血球計數減少、嗜中性白血球計數減少、發熱性嗜中性白血球減少、嗜中性白血球減少感染、嗜中性白血球減少敗血症；血小板減少的常用術語包括血小板減少、血小板計數減少及血小板產量減少；白血球減少的常用術語包括白血球減少和白血球細胞計數減少；淋巴球減少的常用術語包括淋巴球減少、淋巴球計數減少及淋巴球百分比減少；咳嗽的常用術語包括咳嗽和痰性咳嗽；皮疹的常用術語包括皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、脫落性皮疹、全身性紅斑；過敏的常用術語包括過敏和藥物過敏；皮膚炎的常用術語包括皮膚炎、過敏性皮膚炎、脫落性皮膚炎。

特定不良反應之說明

血液學毒性

貧血及其他血液學毒性通常為低嚴重度（CTCAE第1級或第2級），但也有CTCAE第3級以上事件的報告。貧血是臨床試驗中最常見的CTCAE≥3級不良反應，首次發病時間通常在開始治療的3個月內。已證實olaparib與血紅素減少之間的暴藥量–反應關係。在Lynparza臨床試驗中，CTCAE≥2級的基準點後變化（減少）發生率為：血紅素20%，絕對嗜中性白血球15%、血小板5%、淋巴球30%、白血球20%（所有%皆為趨近值）。
基準點平均紅血球容積為低或正常，升高至超過正常值上限的發生率約為55%。停用藥物後，數值皆回復正常，且並未發現任何臨床結果。
建議進行基準點全血球計數檢測，開始治療的12個月內應每個月監測，之後也應定期監測，留意治療期間任何參數是否出現具臨床意義的變化，是否需要暫停或減少劑量及/或後續治療（請見第4.2節、第4.4節）。

其他實驗室檢驗結果

在Lynparza臨床試驗中，血中肌酸酐CTCAE≥2級的基準點後變化（升高）發生率約為15%。來自雙盲安慰劑對照試驗的資料顯示，自基準點增幅中位數達23%並維持不變，停用治療後回復至基準值，且未發現明顯的臨床後遺症。90%的病人在基準點的肌酸酐數值為CTCAE第0級，10%在基準點為CTCAE第1級。

噁心及嘔吐

噁心通常在極早期發生，絕大多數病人在Lynparza治療的第一個月內首次發生。嘔吐會在早期發生，絕大多數病人在Lynparza治療的兩個月內首次發生。絕大多數病人回報間歇發生噁心和嘔吐。

6.2 上市後使用經驗

Lynparza膠囊在上市後使用期間，發現有下列不良反應。由於這些反應是由病人自發通報，病人族群人數不明，因此無法準確估計發生率，也無法確立與藥物的因果關係。
免疫系統問題：過敏（皮疹/皮膚炎）。

7 藥物交互作用

7.1 抗癌藥物

Lynparza併用其他骨髓抑制抗癌藥物（包括破壞DNA之藥物）的臨床試驗，顯示會增強並延長骨髓抑制毒性。

7.2 可能會增加olaparib血漿濃度的藥物

olaparib主要經由CYP3A代謝。併用itraconazole（一種強效CYP3A抑制劑）的病人（N=57）中，olaparib的AUC會增加170%。一種中效CYP3A抑制劑，fluconazole，預測會使olaparib的AUC增加121%。
避免併用強效CYP3A抑制劑，例如itraconazole、telithromycin、clarithromycin、ketoconazole、voriconazole、nefazodone、posaconazole、ritonavir、lopinavir/ritonavir、indinavir、saquinavir、nelfinavir、boceprevir及telaprevir。避免使用中效CYPA抑制劑，例如amprenavir、aprepitanr、atazanavir、ciprofloxacin、crizotinib、

darunavir/ritonavir、diltiazem、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、imatinib及verapamil。如果必須併用強效或中效CYP3A抑制劑，應降低Lynparza的劑量【*請參見用法用量(2.5)*】。
Lynparza治療期間，避免食用葡萄柚、葡萄柚汁、苦橙和苦橙汁，因為它們是CYP3A抑制劑【*請參見用法用量(2.5)及臨床藥理學(12.3)*】。

7.3 可能會降低olaparib血漿濃度的藥物
併用rifampicin（一種強效CYP3A誘導劑）的病人（N=22）中，olaparib的AUC會降低87%。一種中效CYP3A誘導劑，efavirenz，預測會使olaparib的AUC大約降低60%。
避免併用強效CYP3A誘導劑，例如phenytoin、rifampicin、carbamazepine及金絲桃。避免併用中效CYP3A4誘導劑，例如bosentan、efavirenz、etravirine、modafinil及nafcillin。如果必須使用中效CYP3A誘導劑，可能會降低Lynparza的療效【*請參見臨床藥理學(12.3)*】。

8 使用於特定族群
8.1 懷孕
風險摘要
依據動物研究的發現和其作用機轉【*請參見臨床藥理學(12.1)*】，孕婦接受Lynparza治療可能危害胎兒。目前並無Lynparza用於懷孕婦女的資料可說明藥物相關風險。在一項動物生殖試驗中，懷孕大鼠於器官形成期間施用olaparib，在低於人類建議劑量每日兩次300 mg的暴露量下，會導致畸胎及胚胎或胎兒毒性【*請參見試驗資料*】。請告知懷孕女性對胎兒的可能危險，以及流產的可能風險。服用Lynparza的男性病人，其女性伴侶應避免懷孕。
特定族群發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險不明。在美國一般族群，發生重大先天缺陷的預估背景風險為2-4%；在臨床確認的懷孕中，發生自發性流產的風險大約是15-20%。

試驗資料
動物試驗資料
在一項雌性大鼠生育力和早期胚胎發育的試驗中，在交配前14天起口服投予olaparib直到懷孕第6天，15 mg/kg/天（母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量[$AUC_{0\text{-}24h}$]的7%）的劑量會增加著床後流產。
在一項胚胎及胎兒發育試驗，懷孕大鼠在器官形成期間施用olaparib口服劑量0.05及0.5 mg/kg/天olaparib。0.5 mg/kg/天的劑量（母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量[$AUC_{0\text{-}24h}$]的0.18%）導致胚胎或胎兒毒性，包括增加著床後流產以及眼睛（無眼球症、小眼畸形）、脊椎/肋骨（多餘的肋骨或骨化中心：神經弓、肋骨和胸骨片融合或缺乏）、顱骨（融合的外枕骨）及橫膈膜（疝氣）的重大畸形。其他異常或變異包括骨化不全或未骨化（脊椎/胸骨片、肋骨、四肢），以及其他在脊椎/胸骨片、骨盆帶、肺、胸腺、肝、輸尿管和臍動脈發生的現象。施用olaparib 0.05 mg/kg/天劑量時，上述有些發生在眼睛、肋骨和輸尿管的現象發生率較低。

8.2 哺乳
風險摘要
尚無資料說明olaparib是否會排入人類的乳汁，或是對接受哺乳嬰兒或母乳分泌是否有影響。由於Lynparza可能對哺乳嬰兒具有潛在的嚴重不良反應，應告知授乳的女性，服用Lynparza期間到最後一劑後1個月內，不可哺乳。

8.3 有生育能力的女性及男性
驗孕
建議有生育能力的女性在開始服用Lynparza之前驗孕。

避孕
女性
孕婦接受Lynparza治療，可能危害胎兒【*請參見使用於特定族群(8.1)*】。請告知有生育能力的女性，在Lynparza治療期間及接受最後一劑Lynparza後6個月內要使用有效避孕措施。
男性
目前尚不清楚olaparib或其代謝物是否會進入精液。男性病人在治療期間及接受最後一劑Lynparza後3個月內，與孕婦或有生育能力的女性發生性行為時，必須使用保險套。男性病人的女性伴侶如果有生育能力，也必須使用有效避孕措施。男性病人在治療期間及接受最後一劑Lynparza後3個月內，不應捐贈精子。

8.4 孩童使用
尚未確立Lynparza用於兒童病人的安全性及療效。

8.5 老年人使用
在Lynparza臨床試驗中，482位晚期實體腫瘤病人接受Lynparza錠劑300 mg每日兩次做為單一療法，其中有146位（21%）病人的年齡≥65歲，包括29位（4%）年齡≥75歲的病人。年老以及年輕的病人在使用Lynparza的安全性及效果沒有整體的差異。

8.6 肝功能不全
輕度和中度肝功能不全病人無需調整起始劑量。相較於肝功能正常的病人，觀察到輕度肝功能不全（依據Child-Pugh分類A）病人的平均暴露量（AUC）增加15%，中度肝功能不全（依據Child-Pugh分類B）病人的AUC則增加8%。並無重度肝功能不全病人的資料（依據Child-Pugh分類C）【*請參見臨床藥理學(12.3)*】。

8.7 腎功能不全
輕度腎功能不全病人無需調整起始劑量，但應嚴密監測病人是否發生毒性。相較於腎功能正常（CLcr > 80 mL/min）的病人，輕度腎功能不全（CLcr=51-80 mL/min）病人的平均暴露量（AUC）增加24%。相較於腎功能正常（CLcr > 80 mL/min）的病人，中度腎功能不全（CLcr=31-50 mL/min）病人的平均暴露量（AUC）增加44%。對於中度腎功能不全病人，降低Lynparza劑量至200 mg每日兩次【*請參見用法用量(2.6)*】。目前尚無使用於重度腎功能不全或末期腎病（CLcr ≤ 30 mL/min）病人的資料【*請參見臨床藥理學(12.3)*】。

10 用藥過量
對於Lynparza藥物過量沒有具體的治療，並且還未確立藥物過量的症狀。藥物過量時，醫師應遵循一般支持性措施，並治療病人的症狀。

11 性質
olaparib是哺乳動物聚腺嘌呤二磷酸核醣聚合酶（PARP）的抑制劑，化學名為4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one，其化學結構如下：

olaparib的分子式為$C_{24}H_{23}FN_4O_3$，且相對分子質量為434.46。
olaparib是結晶固體，非對掌性，且在生理pH值範圍內具低溶解度，不隨pH值變化。
口服Lynparza錠劑含有100 mg或150 mgolaparib。錠劑核心中的非活性成分為共聚維酮（Copovidone）、甘露醇、膠狀二氧化矽硬脂醯反丁烯二酸鈉。錠劑外膜的成分為羥丙甲纖維素、聚乙二醇400、二氧化鈦、氧化鐵黃及四氧化三鐵（僅限150 mg錠劑）。

12 臨床藥理學
12.1 作用機轉
Lynparza是聚腺嘌呤二磷酸核醣聚合酶（PARP）（包括PARP1、PARP2和PARP3）的抑制劑。PARP酵素會參與正常細胞功能，例如DNA轉錄和DNA修復。olaparib做為單一療法或在含鉑化療之後施用，均證實會在*體外*抑制選定腫瘤細胞株的生長，並在人類癌症的小鼠異種移植模型減緩腫瘤生長。在缺乏BRCA以及非BRCA蛋白參與DNA損傷的同源重組修復基因（HRR）的細胞株和小鼠腫瘤模型中，olaparib治療後細胞毒性和抗腫瘤活性增加，且與含鉑療法反應具有關聯性。*體外*試驗顯示，olaparib誘發的細胞毒性可能與PARP酵素活性抑制及PARP-DNA複合物形成有關，造成DNA損傷和癌細胞死亡。

12.2 藥效學
心臟電生理學
依據119位病人服用olaparib 300 mg單一劑量後，以及109位病人服用每日兩次olaparib 300 mg多次劑量後的資料，來評估olaparib對於心臟再極化的影響。其中未觀察到olaparib對QT間期產生具臨床意義的影響。

12.3 藥動學
單次使用300 mg劑量olaparib錠劑後，幾何平均AUC和C_{max}分別為42.0 µg*h/mL（n=204）和5.8 µg/mL（n=204），每日兩次使用300 mg劑量olaparib錠劑後，穩定狀態幾何平均AUC和C_{max}分別為49.0 µg*h/mL（n=227）和7.7 µg/mL（n=227）。olaparib顯示其藥物動力學與時間相關，在多次用藥後穩定狀態清除率會減少15%。

吸收
口服olaparib後吸收快速，一般情況下會在給藥後1.5小時達到最大血漿濃度中位數。每日兩次300 mg錠劑重複用藥後，在穩定狀態下觀察到AUC平均累積比為1.8。
Olaparib在25 mg至450 mg劑量範圍下，全身暴露量（單一劑量AUC）大致上隨劑量成比例增加，在同樣劑量範圍下，C_{max}隨劑量成比例增加的幅度略小。
搭配高脂肪飲食服用olaparib會減慢吸收率（t_{max}延緩2.5小時），但不會顯著改變olaparib吸收幅度（平均AUC大約增加8%）。

分佈
服用單次劑量300 mg olaparib後，olaparib的平均擬似分佈體積（± 標準差）為158 ± 136 L。olaparib在接近C_{max}約10 µg/mL下，體外蛋白質結合率約為82%。

代謝
*體外*研究已證實CYP3A4/5是主要負責olaparib代謝的酵素。
女性病人口服^{14}C-olaparib後，原態olaparib佔血漿循環放射性的絕大部分（70%）。它可廣泛代謝，原態藥物分別佔尿液和糞便放射性的15%及6%。絕大多數的代謝為氧化反應，後續葡萄糖醛酸化物或硫酸鹽接合會產生多種成份。

排除
施用單次300 mg劑量olaparib後，平均血漿末相半衰期（± 標準差）為14.9 ± 8.2小時，擬似血漿清除率為7.4 ± 3.9 L/h。
單劑^{14}C-olaparib後，7天收集期內可回收86%的已施用放射性，44%經由尿液，42%經由糞便。絕大多數物質以代謝物形式排出。

藥物交互作用
根據藥物交互作用試驗（N=57）所得資料，當olaparib併用itraconazole（一種強效CYP3A抑制劑），olaparib的AUC和C_{max}分別增加170%及42%。模擬顯示中效CYP3A抑制劑（fluconazole）可能使olaparib的AUC和C_{max}分別增加121%和14%。
依據藥物交互作用試驗（N=22）所得資料，當olaparib併用rifampicin（一種強效CYP3A誘導劑），olaparib的AUC和C_{max}分別降低87%及71%。模擬顯示中效CYP3A誘導劑（efavirenz）可能使olaparib的AUC和C_{max}分別減少約60%和31%。
*體外*試驗顯示，olaparib同時是CYP3A抑制劑和誘導劑，並且是CYP2B6誘導劑。預測olaprib在人體中會是弱效CYP3A抑制劑。*體外*試驗亦顯示，olaparib是UGT1A1、BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1和MATE2K的抑制劑。上述結果的臨床意義不明。在*體外*，olaparib是輸出轉運蛋白P-gp的受質，並抑制其作用。尚未評估olaparib是否有誘導P-gp的可能性。

特定族群的藥物動力學
肝功能不全
在一項肝功能不全試驗中，相較於正常肝功能病人，olaparib用於輕度肝功能不全（Child-PughA級）平均AUC增加15%，平均C_{max}增加13%。Olaparib用於中度肝功能不全（Child-PughB級）病人時，平均AUC增加8%，平均C_{max}降低13%。輕度和中度肝功能不全不影響olaparib的蛋白質結合，因此總血漿中濃度可代表游離的藥物。並無重度肝功能不全病人的資料（Child-PughC級）。
腎功能不全
在一項腎功能不全試驗中，相較於正常腎功能病人（CLcr ≥ 81 mL/min：N=12），olaparib用於輕度腎功能不全病人（依Cockcroft-Gault公式定義CLcr=51-80 mL/min，N=13）時，平均AUC增加24%且C_{max}增加15%；當olaparib用於中度腎功能不全病人（CLcr=31-50 mL/min：N=13），則分別增加44%及26%。未有證據顯示olaparib的血漿蛋白結合幅度與肌酸酐清除率之間的關係。目前尚無重度腎功能不全或末期腎病（CLcr ≤ 30 mL/min）病人的資料。

13 臨床前毒理學
13.1 致癌性、致突變、不孕症
並未進行過olaparib的致癌性試驗。
使用中國倉鼠卵巢（CHO）細胞進行*體外*染色體異常分析及*體內*大鼠骨髓微核分析顯示，olaparib具誘裂作用。此誘裂作用與olaparib的主要藥理學導致的基因體不穩定性一致，並顯示對人類可能具基因毒性。olaparib在細菌反向突變（Ames）檢驗中，不會造成突變。
在生殖力試驗中，從交配前至少14天起，對雌性大鼠口服投予olaparib劑量0.05、0.5及15 mg/kg/天直到懷孕第一週，15 mg/kg/天劑量（母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量[$AUC_{0\text{-}24h}$]的7%）對於交配和生殖率並未造成不良作用。在雄性生殖力試驗中，對大鼠口服投予olaparib劑量高達40 mg/kg/天（母體全身性暴露量大約是人類建議劑量暴露量[$AUC_{0\text{-}24h}$]的5%），持續投藥至少70天，對於交配和生殖力並未造成不良作用。

14 臨床試驗
14.1 復發性卵巢癌之維持治療
兩項隨機分配、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗，探討Lynparza用於對含鉑療法具療效反應的復發性卵巢癌病人的療效。

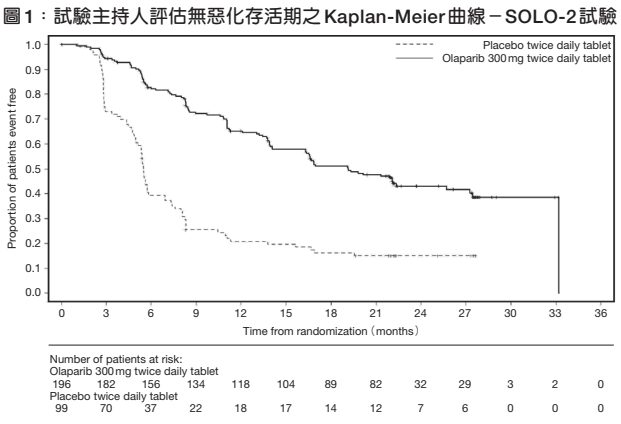
SOLO-2試驗
SOLO-2（NCT01874353）試驗是一項雙盲、安慰劑對照試驗，295名生殖細胞帶有*BRCA*突變（*gBRCAm*）的卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人，經隨機分配（2:1）分別接受Lynparza每日兩次口服錠劑300 mg或安慰劑，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次接受含鉑化療之療效反應情況（完全反應或部分反應），以及之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間（6-12個月或>12個月）進行分層。所有病人先前都曾接受至少兩種含鉑療程，並且對最近一次的含鉑療程具療效反應（完全反應或部分反應）。所有受試者均具有有害或疑似有害的生殖細胞*BRCA*突變，此項突變的認定，或依據試驗單位的檢測結果（n=236）、或依據中央Myriad CLIA的檢測結果（n=59），再以BRCA Analysis CDx進一步確認（n=286）。
主要療效評估指標為試驗主持人依實體腫瘤治療反應評估標準（RECIST）1.1版評估之無惡化存活期（PFS）。其他評估指標則包括整體存活期（OS）等。
接受Lynparz治療病人的年齡中位數為56歲（範圍：28至83歲），接受安慰劑病人年齡中位數為56歲（範圍：39至78歲）。接受Lynparza治療的病人中，有83%病人的ECOG表現分數為0，接受安慰劑病人中則有78%。所有病人中，89%為白人，其中17%收錄自美國或加拿大地區，47%對於他們最近一次的含鉑療程具完全反應，40%之前倒數第二次含鉑療程之無惡化存活期為6-12個月。Lynparza組病人有17%，安慰劑組病人有20%之前接受bevacizumab治療。Lynparza組病人大約有44%，安慰劑組病人有37%曾接受3線以上含鉑藥品治療。
SOLO-2試驗結果顯示，隨機分配至Lynparza組的病人，相較於安慰劑組病人，試驗主持人評估之無惡化存活期具顯著的改善（表10及圖1）。而盲性獨立審查評估亦有一致性的結果。在PFS分析時，整體存活率（OS）資料尚不完整，只收集到總需要事件數之24%。

表10 療效結果–SOLO-2試驗（試驗主持人評估）

	Lynparza錠劑 (n=196)	安慰劑 (n=99)
無惡化存活期		
事件數（%）	107(54.6%)	80(80.8%)
中位數，月	19.1	5.5
危險比[a]（95%信賴區間）	0.30(0.22, 0.41)	
p值[b]	<0.0001	

[a] 危險比源自stratified proportional hazards model，依之前最後一次含鉑化療療效反應（完全反應或部分反應），以及之前倒數第二次含鉑化療的疾病惡化時間進行分層。
[b] p值為stratified log-rank test結果。

圖1：試驗主持人評估無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線－SOLO-2試驗



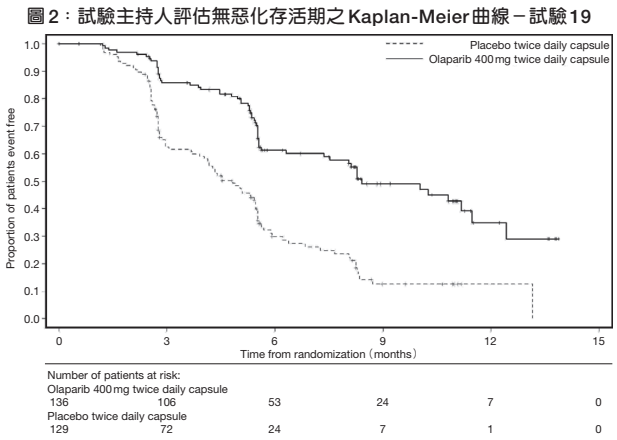
試驗19
試驗19（NCT00753545）為一項雙盲、安慰劑對照試驗，265名對含鉑藥物具敏感性、且先前曾接受2種以上含鉑療程的卵巢癌病人，經隨機分配（1:1）分別接受每日兩次口服Lynparza膠囊400 mg或安慰劑，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次含鉑化療之療效反應（完全反應或部分反應）、之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間（6-12個月或>12個月）及族裔（猶太裔或非猶太裔）進行分層。本試驗的主要療效評估指標為試驗主持人依RECIST 1.0版評估之無惡化存活期（PFS）。
接受Lynparza治療病人（n=136）的年齡中位數為58歲（範圍：21至89歲），接受安慰劑病人（n=129）年齡中位數為59歲（範圍33至84歲）。接受Lynparza治療的病人中，有81%的ECOG表現分數為0，接受安慰劑病人中則有74%。所有病人中，97%為白人，其中19%收錄自美國或加拿大地區，45%在他們之前最近一次的含鉑療程具完全反應，40%之前倒數第二次接受含鉑療程之無惡化存活期為6-12個月。Lynparza組病人有13%，安慰劑組病人有16%先前曾接受bevacizumab治療。一項針對生殖細胞BRCA突變狀態的回溯性分析（部分使用Myriad檢測），顯示意圖治療（ITT）族群中有36%（n=96）病人帶有有害的*gBRCA*突變，包括39%（n=53）之Lynparza組病人，33%（n=43）安慰劑組病人。
試驗19結果顯示，接受Lynparza治療的病人，相較於安慰劑組，試驗主持人評估之無惡化存活期具顯著的改善（表11及圖2）。

表11 療效結果–試驗19（試驗主持人評估）

	Lynparza膠囊 (n=136)	安慰劑 (n=129)
無惡化存活期		
事件數（%）	60(44%)	94(73%)
中位數，月	8.4	4.8
危險比[a]（95%信賴區間）	0.35(0.25, 0.49)	
p值[b]	<0.0001	
整體存活期[c]		
事件數（%）	98(72%)	112(87%)
中位數，月	29.8	27.8
危險比（95%信賴區間）	0.73(0.55, 0.95)	

[a] 危險比源自stratified proportional hazards model，依之前最後一次含鉑化療療效反應、之前倒數第二次含鉑化療的疾病惡化時間、及猶太裔與非猶太裔進行分層。
[b] p值為stratified log-rank test結果。
[c] 未從事多重分析調整。

圖2：試驗主持人評估無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線－試驗19



14.2 曾接受3種以上化療之*gBRCA*突變晚期卵巢癌
一項單一組別試驗也探討了Lynparza用於帶有有害或疑似有害*gBRCA*突變之晚期癌症病人的療效。共計收錄137位病人，均為具可量測腫瘤、*gBRCA*突變、且先前曾接受3種以上化療之晚期卵巢癌病人。所有病人均以Lynparza膠囊400 mg每日兩次做為單一療法，治療直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。客觀反應率（ORR）和治療反應持續時間（DOR）由試驗主持人依RECIST 1.0版評估。
病人的年齡中位數為58歲，大多數為白人（94%）且93%病人的ECOG表現分數為0或1。於可取得血液檢體的病人，97%（59/61）以BRAC分析癌症診斷（BRAC Analysis CDx™）回溯確認其具有害或疑似有害的*gBRCA*突變。療效結果摘述於表12。

表12 曾接受3種以上化療的gBRCA突變晚期卵巢癌病人之整體治療反應率和治療反應持續時間

	n=137
客觀反應率（95%信賴區間）	34%(26,42)
完全反應	2%
部分反應	32%
DOR中位數，月（95%信賴區間）	7.9(5.6,9.6)

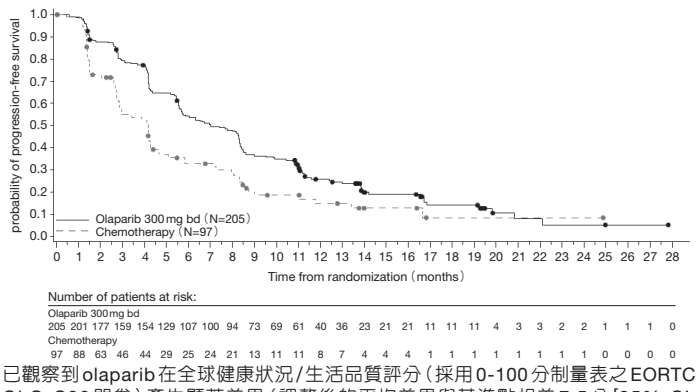
14.3 gBRCA 1/2突變HER2(-)轉移性乳癌之治療
OlympiAD（D0819C00003）試驗探討olaparib用於單一gBRCA基因突變HER2(-)轉移性乳癌治療之療效
本試驗為第三期隨機分配、雙盲、對照試驗，比較olaparib每日兩次口服錠劑300 mg [2×150 mg]與醫師選擇之化療（capecitabine、eribulin或vinorelbine）的療效。在本試驗中，302名患有gBRCAm HER2(-)轉移性乳癌且曾接受最多二種轉移性癌症化療的病人接受隨機分配（2:1：olaparib治療組205名，對照組97名）。隨機分配依之前針對轉移性乳癌的化療方式進行分層：雌激素受體（ER）和/或黃體素受體（PgR）陽性相對於ER和PgR陰性、是否曾接受含鉑化療、是否曾接受用以治療轉移性乳癌之化療。主要療效評估指標為盲性中央獨立評估委員會（BICR）依實體腫瘤治療反應評估標準（RECIST）1.1版評估之無惡化存活期（PFS）。次要療效評估指標包括病情再次惡化或死亡的時間（PFS2）、整體存活期（OS）、客觀反應率（ORR）及健康相關生活品質（HRQoL）。
所有病人均曾於前導性、術後輔助性或轉移性化療時，接受蒽環類藥物（除非病人屬於蒽環類藥物禁忌症族群）及一種紫杉醇類藥物治療。若先前曾接受含鉑化療的病人，必須有含鉑療程期間未發現疾病惡化的證據。若最後一劑發生在隨機分配前的至少12個月前，則可接受病人先前曾使用過（前導性）術後輔助性的含鉑化療。病人先前不得接受過olaparib或其他PARP抑制劑治療。ER和/或PgR陽性疾病的病人，須曾經接受至少一種內分泌療法（術後輔助性或轉移性），或患有主治醫師認為不適合使用內分泌療法的疾病。病人於最初24週每6週進行一次腫瘤評估，之後每12週一次（自隨機分配起），直到客觀評估結果證實放射影像惡化。
本試驗已達成主要目標，即證明olaparib治療病人的PFS與對照組相比，具有統計顯著及臨床意義的改善。HR為0.58（95% CI 0.43-0.80、p=0.0009、olaparib治療組的中位數為7個月，對照組為4.2個月）（表13）。
在PFS2中也觀察到臨床意義和統計上顯著的改善，HR為0.57（95% CI 0.40-0.83、p=0.0033、olaparib治療組的中位數為13.2個月，對照組為9.3個月），顯示接受olaparib治療的效益直到使用後續療法時仍然顯著。在可測量的病人群體中（77%），olaparib治療組的ORR為60%（95% CI 52.0-67.4），對照組為29%（95% CI 18.3-41.3）。olaparib治療組起效時間的中位數為47天，對照組為45天。olaparib治療組的反應持續時間中位數為6.4個月，對照組為7.1個月。進行最終整體存活期（OS）分析時，OS的完整度達到64%（資料截止日期2017年9月25日）。相較於對照組，olaparib治療組的OS HR為0.90（95% CI 0.66-1.23、p=0.5131、olaparib治療組的中位數為19.3個月，對照組為17.1個月）。於設限病人中，olaparib治療組的追蹤期中位數為25.3個月，對照組為26.3個月。在病人子群體中觀察到的結果一致。

表13 OlympiAD中gBRCAm HER2(-)轉移性乳癌病人之重要療效結果摘要

	Olaparib 300 mg每日兩次	醫師選擇之化療[a]
PFS（完整度77%）–資料截止日期2016年12月9日		
事件數：患者總數（%）	163:205(80)	71:97(73)
時間中位數（月）	7.0	4.2
HR（95% CI）	0.58(0.43-0.80)	
P值（雙側）	p=0.0009	
PFS2（完整度52%）–資料截止日期2016年12月9日		
事件數：患者總數（%）	104:205(51)	53:97(55)
時間中位數（月）	13.2	9.3
HR（95% CI）	0.57(0.40-0.83)	
P值（雙側）	p=0.0033	
OS（完整度64%）–資料截止日期2017年9月25日		
事件數：患者總數（%）	130:205(63)	62:97(64)[b]
時間中位數（月）	19.3	17.1
HR（95% CI）	0.90(0.66-1.23)	
P值（雙側）	p=0.5131	
ORR–資料截止日期2016年12月9日		
客觀治療反應人數：可測量疾病之病人總數（%）	100:167(60)	19:66(29)
95% CI	52.0 to 67.4	18.3 to 41.3
完全反應（%）	15:167(9)	1:66(2)
部分反應（%）	85:167(51)	18:66(27)

[a] 醫師選擇之化療包括capecitabine、eribulin或vinorelbine。
[b] 醫師選擇之化療組中，約十分之一的病人（8/97：8.2%）後續接受PARP抑制劑治療。
bd＝每日兩次；CI＝信賴區間；DCO＝資料截止；HR＝危險比；ORR＝客觀治療反應率；OS＝整體存活期；PFS＝無惡化存活期；PFS2＝病情再次惡化或死亡的時間。

圖3：OlympiAD：gBRCAm HER2(-)轉移性乳癌病人無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線（完整度77%）



已觀察到olaparib在全球健康狀況/生活品質評分（採用0-100分制量表之EORTC QLQ-C30問卷）產生顯著差異（調整後的平均差異與基準點相差7.5分[95% CI: 2.48-12.44; p=0.0035]）。olaparib治療組的全球健康狀況/生活品質評分惡化時間（較基準點低十分以上）均達到統計顯著延長（HR 0.44、95% CI: 0.25-0.77、p=0.0043、olaparib治療組未達到中位數，對照組中位數為15.3個月）。在治療期間，olaparib治療組的全球健康狀況/生活品質評分在臨床上顯著改善（較基準點增加十分以上）的病人比例為33.7%（n=69），對照組為13.4%（n=13）。

對QT間期的影響
每日兩次300 mg olaparib多次用藥後，olaparib對心臟再極化（依據對QT間期的影響評估）並無具臨床意義的影響。

16 包裝/儲存和處置
16.1 包裝
鋁箔/鋁箔非穿孔泡殼，8錠裝。紙盒為56錠（7片泡殼）。

16.2 儲存
儲存於30°C以下。

版本日期：2018年08月
製造廠：AbbVie Deutschland GmbH& Co. KG
製造廠廠址：Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
包裝廠：AstraZeneca UK Limited
包裝廠廠址：Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom
二級包裝廠：裕利股份有限公司
二級包裝廠廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號
藥　商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司
地　址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓